

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 815**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2011 E 11725827 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2571862**

54 Título: **Profármaco de compuesto de triazolona**

30 Prioridad:

20.05.2010 US 346738 P

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

27.06.2014

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:

**CLARK, RICHARD;
MATSUURA, FUMIYOSHI;
SHINODA, MASANOBU;
HIROTA, SHINSUKE;
KIRA, KAZUNOBU;
AZUMA, HIROSHI;
TAKEMURA, ATSUSHI;
YASUI, SO;
KUSANO, KAZUTOMI;
MIKAMOTO, MASAKI y
OMAE, TAKAO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 471 815 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

Profármaco de compuesto de triazolona

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un profármaco de un compuesto de triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es útil como un agente farmacéutico, y a un agente terapéutico o profiláctico que contiene el mismo como ingrediente activo, para una enfermedad provocada por la formación de un trombo.

Antecedentes de la técnica

10 Cuando un vaso sanguíneo se rompe, el cuerpo produce inmediatamente trombina para evitar la hemorragia hasta la muerte. Por otro lado, una cantidad excesiva de trombina producida debido a una reacción inflamatoria o similar en un vaso dañado provoca trombosis, conduciendo a la alteración de funciones orgánicas importantes. Por lo tanto, para la terapia o profilaxis de la trombosis, se ha usado durante mucho tiempo como anticoagulante un inhibidor de trombina, tal como heparina o warfarina, que inhibe la producción de trombina o inhibe directamente la actividad de la trombina. Sin embargo, el grado de satisfacción médica con estos fármacos no es necesariamente elevado, y ahora se está buscando a escala global la investigación y el desarrollo de nuevos anticoagulantes, que tengan
15 excelentes relaciones de respuesta frente a la dosis, un bajo riesgo de hemorragia, y que se puedan administrar oralmente.

20 Los mecanismos de coagulación sanguínea se han dividido en la "ruta de coagulación intrínseca", que comienza con la activación del factor XII (FXII) debido al contacto con una sustancia cargada negativamente, y la "ruta de coagulación extrínseca", que se activa mediante el factor tisular (TF) y el factor VII (FVII). En el caso de desarrollo de trombosis, se ha sugerido que la vía de coagulación extrínseca es importante, ya que TF se expresa específicamente en la condición patológica. Por lo tanto, se ha pensado que los compuestos que inhiben el factor de coagulación VIIa, que está situado lo más aguas arriba en la ruta de coagulación extrínseca, son útiles como agentes terapéuticos y/o profilácticos para enfermedades asociadas con la formación de trombos, tales como trombosis, en las que está implicado la ruta de coagulación extrínseca.

25 Los ejemplos conocidos de tales compuestos que inhiben el factor de coagulación sanguínea VIIa incluyen derivados de amidinonaftol (véase el documento 1 no de patente), derivados de amidino (véase el documento 1 de patente), derivados de N-sulfonildipéptido (véase el documento 2 de patente), derivados de 6-[[[alil]oxi]metil]naftaleno-2-carboxiimidamida (véase el documento 3 de patente) y derivados de fenilglicina (véanse los documentos 4 y 5 de patente). Además, son conocidos los derivados de triazolona (véase el documento 6 de
30 patente), que son los constituyentes activos de los profármacos de la presente invención.

Sin embargo, los compuestos conocidos son insuficientes con respecto a su actividad inhibidora frente al factor VIIa de coagulación sanguínea, acción anticoagulante, acción terapéutica frente a la trombosis, y similares. Para los derivados de triazolona, se ha considerado necesario la mejora adicional de la capacidad de absorción con la administración oral.

35 Listado de citas

Bibliografía no de patente

Documento 1 no de patente: Tetrahedron, vol. 55, p. 6219, 1999.

Bibliografía de Patentes

Documento 1 de Patente: Publicación de Solicitud de Patente Europea nº 1078917

40 Documento 2 de Patente: WO 00/58346

Documento 3 de Patente: WO 00/66545

Documento 4 de Patente: WO 00/35858

Documento 5 de Patente: WO 00/41531

Documento 6 de Patente: WO 07/111212

45 Sumario de la invención

Problema técnico

La presente invención busca proporcionar un derivado profarmacéutico de un compuesto de triazolona que tiene excelente actividad inhibidora selectiva frente al factor VIIa de coagulación de la sangre, y una sal

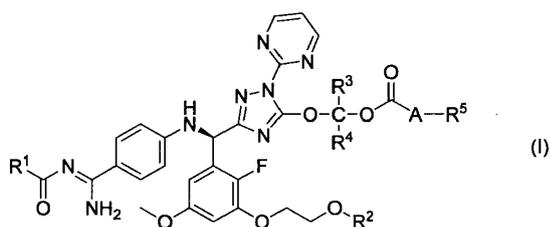
farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene excelente capacidad de absorción oral, y un agente terapéutico y/o profiláctico que los usa para una enfermedad provocada por la formación de un trombo.

Solución al problema

5 Se han estudiado intensamente soluciones de los problemas descritos anteriormente y se ha tenido éxito a la hora de sintetizar nuevos derivados profarmacéuticos de compuestos de triazolona que tienen una estructura química particular, y se ha descubierto que estos compuestos muestran una capacidad de absorción mejorada con la administración oral, esto es, una biodisponibilidad mejorada del constituyente activo, completándose de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a

10 <1> un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

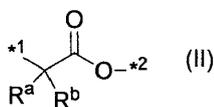


en la que R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o alquenoiloxi de C₂-C₆;

15 R² representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆-carbonilo o piridilcarbonilo;

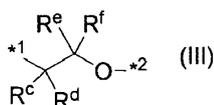
R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo representado por la Fórmula (II):



20 en la que R^a y R^b representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆, y *1 y *2 quieren decir enlazamiento a carbonilo y a R⁵, respectivamente, en la Fórmula (I),

o un grupo representado por la Fórmula (III):



en la que R^c, R^d, R^e y R^f representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆, y *1 y *2 tienen los mismos significados como se describe anteriormente; y

25 R⁵ representa alquilo de C₁-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₈, y alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₈ en R⁵ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo de sustituyentes que consisten en un átomo de halógeno, alquilo de C₁-C₆ y alcoxi de C₁-C₆.

<2> el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según <1>, en el que R¹ es fenilo, 4-tolilo, 2,2-dimetil-1-propiloxi, 2,2-dimetil-1-butiloxi o 2-metil-2-propeniloxi;

30 <3> el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según <1>, en el que R² es un átomo de hidrógeno, acetilo o 4-piridilcarbonilo;

<4> el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según <1>, en el que R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;

35 <5> el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según <1>, en el que R⁵ es alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con metoxi, o ciclohexilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o metilo;

<6> el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según <1>, en el que R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo;

<7> el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según <1>, en el que

R¹ es 4-tolilo, fenilo, 2,2-dimetil-1-propiloxi, 2,2-dimetil-1-butiloxi o 2-metil-2-propeniloxi;

5 R² es un átomo de hidrógeno, acetilo o 4-piridilcarbonilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;

R⁵ es alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con metoxi, o ciclohexilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o metilo;

10 A es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo representado por la Fórmula (II) o un grupo representado por la Fórmula (III); y

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo;

<8> el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según <1>, en el que el compuesto es (1) éster 5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico, (2) éster *t*-butílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (3) éster ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico, (4) éster 2-(3-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico, (5) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2-etilbutanoico, (6) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico, (7) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido ciclohexanocarboxílico, (8) éster ciclohexílico, éster 5-((R)-4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (9) éster (1*R*,2*R*)-2-metilciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[4-metilbenzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico, (10) éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (11) éster (R)-1-metilbutílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico, (12) éster (1*S*,2*S*)-2-fluorociclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico, (13) éster ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)propílico del ácido carbónico, (14) éster trans-2-fluoro-ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)propílico del ácido carbónico, (15) éster etílico, éster 5-((R)-4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxi-fenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (16) éster isopropílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (17) éster 2-(3-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[5-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido isonicotínico, o (18) éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilbutoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico;

<9> el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según <1>, en el que el compuesto es (1) éster 5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico, (4) éster 2-(3-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico, (5) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2-etilbutanoico, (6) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico, (13) éster ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-

[1,2,4]triazol-3-iloxi)propílico del ácido carbónico o (18) éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((R)-(4-{amino[2,2-dimetilbutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico;

5 <10> (1) éster 5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

<11> (6) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxi-etoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 <12> el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según <1>, en el que el compuesto es (51) éster 2-(3-((R)-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (52) éster 2-(3-((R)-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (53) éster 2-(3-((R)-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (54) éster 2-(3-((R)-4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (55) éster 2-(3-((R)-4-{amino[isobutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (56) éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((R)-4-{amino-[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico, (57) éster 2-(3-((R)-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (58) éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((R)-4-{amino-[2-etoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico, (59) éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((R)-4-{amino-[2-propoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico, (60) éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((R)-4-{amino-[2-butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico, (61) éster 2-(3-((R)-4-{amino[etoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (62) éster 2-(3-((R)-4-{amino[propoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (63) éster 2-(3-((R)-4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (67) éster 2-(3-((R)-4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético o (68) éster 2-(3-((R)-4-{amino[isobutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético;

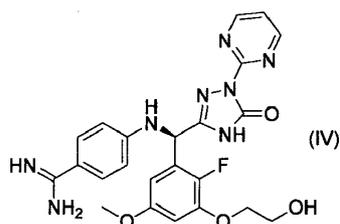
<13> una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según uno cualquiera de <1> a <12>;

<14> un compuesto o sal farmacéutica según cualquiera de <1> a <12> para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad provocada por la formación de trombos;

45 <15> el compuesto o sal farmacéutica según cualquiera de <1> a <12> para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad provocada por la formación de trombos según <14>, en el que la enfermedad provocada por la formación de trombos es trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, restenosis vascular, síndrome de coagulación intravascular diseminada o un tumor maligno; y

50 <16> el compuesto o sal farmacéutica según cualquiera de <1> a <12> para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad provocada por la formación de trombos según <14>, en el que la enfermedad provocada por la formación de trombos es trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, restenosis vascular o síndrome de coagulación intravascular diseminada.

55 Al administrar oralmente el compuesto de la presente invención, el nivel sanguíneo del siguiente Compuesto (IV), que tiene una excelente acción inhibitoria frente al factor VIIa de coagulación de la sangre y acción anticoagulante, alcanza un nivel suficiente para la expresión de sus acciones farmacológicas.



Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil como un agente terapéutico y/o profiláctico para enfermedades provocadas por la formación de trombos (tales como trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, restenosis vascular y síndrome de coagulación intravascular diseminada) (Johannes Ruef y Hugo A Katus, New antithrombotic drugs on the horizon, Expert Opin. Investig. Drugs (2003) 12(5): 781-797).

Además, se ha dado a conocer que sustancias que tienen efectos inhibidores frente al factor de coagulación VIIa son eficaces para la supresión y reducción de metástasis de tumores malignos. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención que tienen una excelente acción inhibitoria frente al factor de coagulación VIIa es útil también como agente terapéuticos y/o profilácticos para tumores malignos y similares (Mattias Belting et al., Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling, Nature Medicine (2004) 10(5): 502-509; X Jiang et al., Formation of tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex promotes cellular signaling and migration of human breast cancer cells, J Thromb Haemost, (2004) 2: 93-101; Hembrough TA. Swartz GM. Papathanassiou A. Vlasuk GP. Rote WE. Green SJ. Pribluda VS., Tissue factor/factor VIIa inhibitors block angiogenesis and tumor growth through a nonhemostatic mechanism. Cancer Research (2003) 63(11): 2997-3000).

Efectos de la invención

El compuesto de la presente invención muestra excelente biodisponibilidad con su administración oral, y tiene una excelente acción de supresión de la coagulación de la sangre. Además, es más seguro y tiene estabilidad fisicoquímica apropiada, de manera que el compuesto de la presente invención es útil como agente farmacéutico, especialmente como un agente terapéutico y/o profiláctico para enfermedades provocadas por la formación de un trombo.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama que muestra el patrón de difracción de rayos X dn polvo del compuesto del Ejemplo 20.

La Fig. 2 es un diagrama que muestra el patrón de difracción de rayos X dn polvo del compuesto del Ejemplo 24.

La Fig. 3 es un diagrama que muestra el patrón de difracción de rayos X dn polvo del compuesto del Ejemplo 25.

La Fig. 4 es un diagrama que muestra el espectro de RMN ¹³C del estado sólido del compuesto del Ejemplo 20.

La Fig. 5 es un diagrama que muestra el espectro de RMN ¹³C del estado sólido del compuesto del Ejemplo 24.

La Fig. 6 es un diagrama que muestra el espectro de RMN ¹³C del estado sólido del compuesto del Ejemplo 25.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación.

En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural de un compuesto puede representar un isómero particular por conveniencia. Sin embargo, en la presente invención están incluidos todos los isómeros tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos, estereoisómeros y tautómeros que se pueden producir debido a la estructura del compuesto, y mezclas de los isómeros. El compuesto no está limitado a la fórmula descrita por conveniencia, y puede ser uno cualquiera de los isómeros, o una mezcla de los isómeros. Por lo tanto, para el compuesto de la presente invención, puede existir una mezcla de compuestos ópticamente activos, racematos o diastereoisómeros, pero cualquiera de ellas se incluye en la presente invención sin restricción. Además, pueden existir polimorfos cristalinos, pero, de forma similar, el compuesto no está limitado, y puede mostrar una sola forma cristalina o una mezcla de diferentes formas cristalinas. Además, el compuesto de la presente invención incluye tanto anhídrido como hidrato.

Los ejemplos de tautómeros del compuesto representado por la Fórmula (I) incluyen el compuesto representado por

Los ejemplos preferidos de las sales de aminoácidos ácidos incluyen sal de ácido aspártico y sal de ácido glutámico.

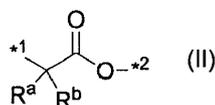
Cada sustituyente en los compuestos de la presente invención representado por las Fórmulas Generales (I), (II) y (III) se describe a continuación.

5 R^1 quiere decir fenilo que puede estar sustituido con uno a tres grupo(s) alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 o alquenilo de C_2-C_6 . Los ejemplos preferidos de R^1 incluyen fenilo que puede estar sustituido con un grupo metilo o un grupo etilo, alcoxi de C_4-C_6 y alquenilo de C_4-C_6 . Los ejemplos preferidos de R^1 incluyen 4-tolilo, fenilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2,2-dimetil-1-butilo y 2-metil-2-propilo.

R^2 quiere decir un átomo de hidrógeno, alquilcarbonilo de C_1-C_6 o piridilcarbonilo. Los ejemplos preferidos de R^2 incluyen un átomo de hidrógeno, acetilo y 4-piridilcarbonilo.

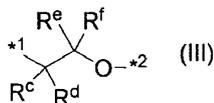
10 R^3 y R^4 quieren decir cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 . Los ejemplos preferidos de cada uno de R^3 y R^4 incluyen un átomo de hidrógeno, metilo y etilo, que se seleccionan independientemente. Los ejemplos más preferidos de la combinación de R^3 y R^4 incluyen el caso en el que R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno y casos en los que uno de R^3 y R^4 representa metilo o etilo, mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno.

15 A quiere decir un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo representado por la Fórmula (II):



en la que R^a y R^b representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 , y *1 y *2 quieren decir enlazamiento a carbonilo y a R^5 , respectivamente, en la Fórmula (I),

o un grupo representado por la Fórmula (III):



20 en la que R^c , R^d , R^e y R^f representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 , y *1 y *2 tienen los mismos significados como se describe anteriormente.

25 Los ejemplos preferidos de cada uno de R^a y R^b incluyen un átomo de hidrógeno y metilo, que se seleccionan independientemente. Los ejemplos más preferidos de la combinación de R^a y R^b incluyen el caso en el que ambos representan metilo.

Los ejemplos preferidos de cada uno de R^c , R^d , R^e y R^f incluyen un átomo de hidrógeno y metilo, que se seleccionan independientemente. La mayoría de los ejemplos preferidos de la combinación de R^c , R^d , R^e y R^f incluyen el caso en el que R^c y R^d son metilo y R^e y R^f son átomos de hidrógeno.

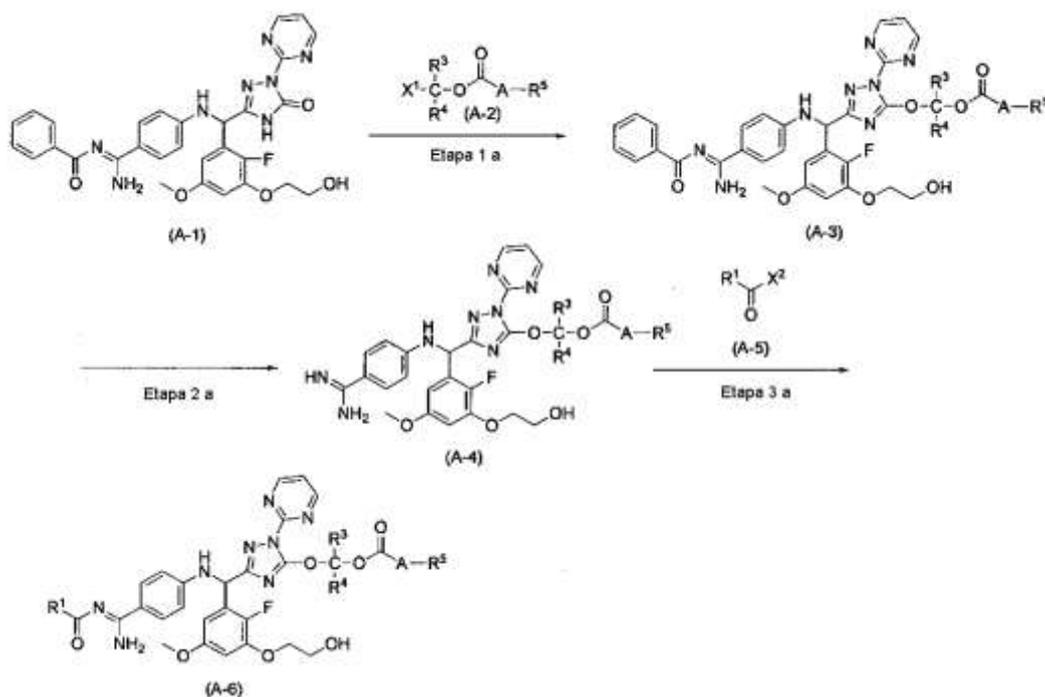
30 R^5 quiere decir alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_8 , y alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_8 en R^5 puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo de sustituyentes que consisten en un átomo de halógeno, alquilo de C_1-C_6 y alcoxi de C_1-C_6 . Los ejemplos preferidos de R^5 incluyen alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con metoxi, y ciclohexilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o metilo.

35 Los ejemplos particulares del compuesto de fórmula general (I) incluyen los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 18 y 51 a 68, pero la presente invención no se limita a estos compuestos.

[Método General de Producción del Compuesto de la Presente Invención] Los compuestos de la presente invención se pueden producir por los métodos descritos a continuación. Sin embargo, el método de producción de la presente invención no se limita a éstos.

Cada método se describe a continuación.

40 [Método de Producción A]



en el que R¹, R³, R⁴, R⁵ y A tienen los mismos significados como se define anteriormente. X¹ quiere decir un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfonyloxi o p-toluenosulfonyloxi, y X² quiere decir un grupo saliente tal como un átomo de cloro, 4-nitrofenoxi, 4-bromofenoxi o 4-clorofenoxi.

5 [Etapa 1a]

En esta etapa, el Compuesto (A-1) se deja reaccionar con el Compuesto (A-2) en un disolvente, para producir el Compuesto (A-3). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

Esta reacción también se puede llevar a cabo bajo el caudal o atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

10 Como Compuesto (A-1), se pueden usar los compuestos mencionados más tarde (Ejemplo 1a, 12b).

Como Compuesto (A-2), se pueden usar compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, compuestos (G-1, H-3) que se pueden producir mediante métodos de producción mencionados más tarde (Métodos de Producción G y H), y similares. Los ejemplos particulares del Compuesto (A-2) que se pueden usar incluyen éster clorometílico del ácido pivalico [nº de CAS 18997-19-8], éster clorometílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico, éster etílico, éster clorometílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, éster clorometílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico, isopropilcarbonato de 1-cloroetilo [nº de CAS 98298-66-9] y ciclohexilcarbonato de 1-cloroetilo [nº de CAS 99464-83-2].

20 El disolvente a usar en esta reacción no está limitado, siempre y cuando el material de partida se pueda disolver en él hasta un cierto grado y la reacción no se inhiba en él, y los ejemplos del disolvente incluyen disolventes amídicos tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; disolventes etéreos tales como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico y 1,4-dioxano; y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es preferiblemente N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida.

25 La base descrita anteriormente quiere decir carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de cesio, carbonato de rubidio o similares. La base es preferiblemente carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio o carbonato de rubidio.

30 La temperatura de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y es preferiblemente 20°C a 120°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción), más preferiblemente de alrededor de 40°C a 90°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción).

El tiempo de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente, de los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y, después de añadir los reactivos, la mezcla de reacción se

agita preferiblemente durante 1 a 72 horas, más preferiblemente se agita durante 12 a 36 horas a la temperatura de reacción descrita anteriormente.

El Compuesto (A-2) se puede usar en una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1,05 a 3 veces, con respecto al Compuesto (A-1).

- 5 La base anteriormente descrita se puede usar en una cantidad molar de 0,5 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0,5 a 3 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 0,6 a 2 veces, con respecto al Compuesto (A-1).

[Etapa 2a]

- 10 En esta etapa, el Compuesto (A-4) se produce a partir del Compuesto (A-3) en un disolvente. En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico en presencia de un ácido.

Esta reacción también se puede llevar a cabo bajo el caudal o la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

- 15 El disolvente a usar en esta reacción no está limitado, siempre y cuando el material de partida se pueda disolver en él hasta un cierto grado y la reacción no se inhiba en él, y los ejemplos del disolvente incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y 2-propanol, entre los que se prefiere metanol.

El ácido descrito anteriormente quiere decir ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico o similar, y se prefiere ácido acético.

- 20 La temperatura de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y es, preferiblemente, 20°C a 60°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción), más preferiblemente de alrededor de 30°C a 50°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción).

- 25 El tiempo de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente, de los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y, después de añadir los reactivos, la mezcla de reacción se agita preferiblemente durante 8 a 24 horas, más preferiblemente se agita durante alrededor de 12 horas a la temperatura de reacción descrita anteriormente.

El ácido descrito anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 100% en volumen, preferiblemente en una cantidad de 10 a 50% en volumen, con respecto al disolvente (metanol).

[Etapa 3a]

- 30 En esta etapa, el Compuesto (A-4) se deja reaccionar con el Compuesto (A-5) en un disolvente, para producir el Compuesto (A-6). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

Esta reacción se puede llevar a cabo mediante un método que se usa habitualmente, tal como el descrito en TETRAHEDRON LETTERS, 1999, 40, 4847.

Esta reacción también se puede llevar a cabo bajo el caudal o la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

- 35 Como Compuesto (A-5), se pueden usar compuestos conocidos, compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, compuestos (I-3, J-3) que se pueden producir por los métodos de producción mencionados más tarde (Métodos de Producción I y J), y similares. Los ejemplos particulares del Compuesto (A-5) que se pueden usar incluyen éster 4-nitrofenílico del ácido benzoico [nº de CAS 959-22-8], éster 4-nitrofenílico del ácido 4-metilbenzoico [nº de CAS 15023-67-3], 4-nitrofenílico éster, éster 2-metil-2-propenílico del ácido carbónico [nº de CAS 218598-29-9], éster fenílico, éster 2-metil-2-propenílico del ácido carbónico [nº de CAS 138621-73-5], éster 4-nitrofenílico, éster 2,2-dimetilpropílico del ácido carbónico [nº de CAS 158810-98-1], éster 4-nitrofenílico, éster 2,2-dimetilbutílico del ácido carbónico y cloruro de benzoílo.

- 45 El disolvente a usar en esta reacción no está limitado, siempre y cuando el material de partida se pueda disolver en él hasta un cierto grado y la reacción no se inhiba en él, y los ejemplos del disolvente incluyen disolventes amídicos tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico y 1,4-dioxano; dimetilsulfóxido; y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es, preferiblemente, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

- 50 La base descrita anteriormente quiere decir trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o similares. La base es, preferiblemente, trietilamina o carbonato de potasio.

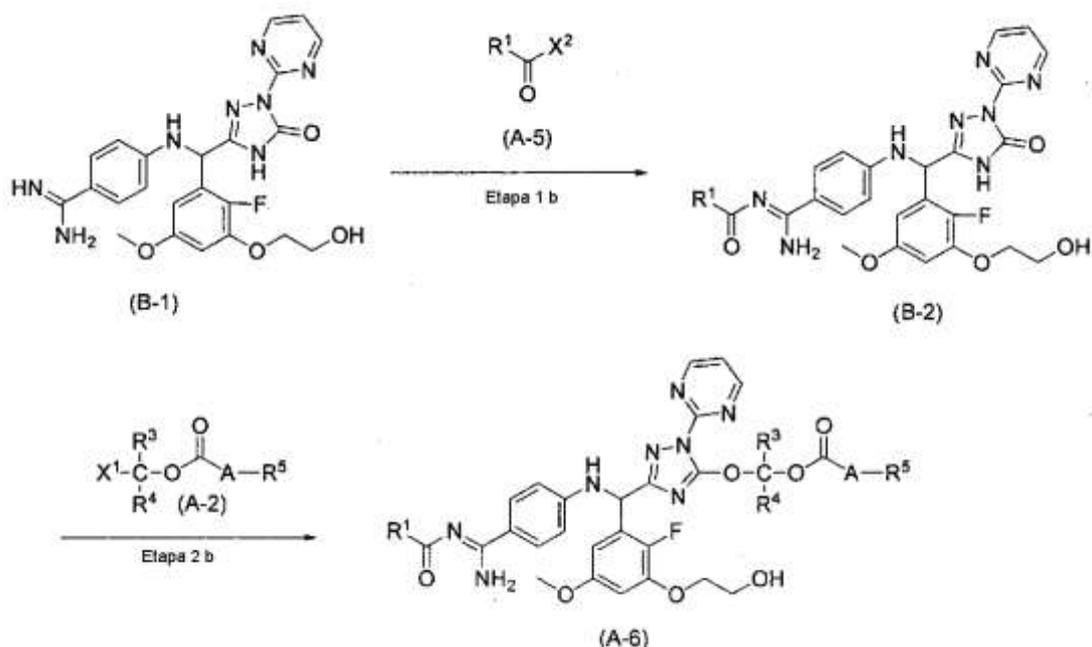
La temperatura de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y es, preferiblemente, 0°C a 70°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción), más preferiblemente 20°C a 60°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción).

- 5 El tiempo de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente, de los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y, después de añadir los reactivos, la mezcla de reacción se agita preferiblemente durante 0,5 a 24 horas, más preferiblemente se agita durante alrededor de 4 a 14 horas a la temperatura de reacción descrita anteriormente.

- 10 El Compuesto (A-5) se puede usar en una cantidad molar de 1 a 3 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 1 a 1,2 veces, con respecto al Compuesto (A-4).

La base anteriormente descrita se puede usar en una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 3 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 2 veces, con respecto al Compuesto (A-4).

[Método de Producción B]



- 15 en el que R¹, R³, R⁴, R⁵, A, X¹ y X² tienen los mismos significados como se define anteriormente.

[Etapa 1b]

En esta etapa, el Compuesto (B-1) se deja reaccionar con el Compuesto (A-5) en un disolvente, para producir el Compuesto (B-2). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

- 20 Los ejemplos del Compuesto (B-1) que se pueden usar incluyen acetato de 4-((2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamidina [n° de CAS 951803-95-5] y acetato de 4-(((R)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-[5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino)benzamidina [n° de CAS 951803-91-1].

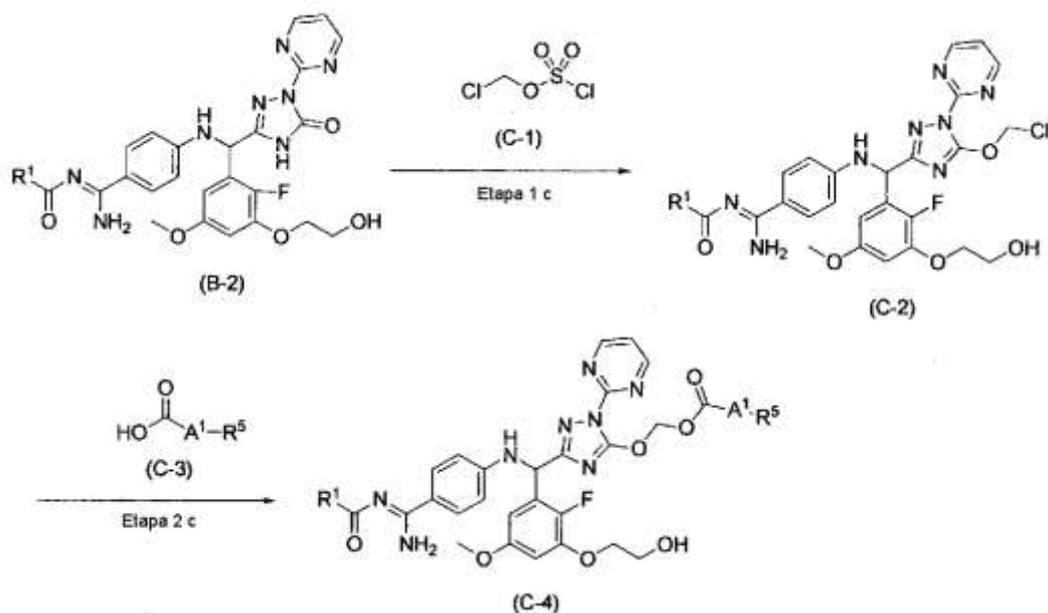
Como las condiciones de reacción para esta etapa, se pueden aplicar las condiciones y métodos de operación que son los mismos como los de la Etapa 3a del Método de Producción A anterior.

- 25 [Etapa 2b]

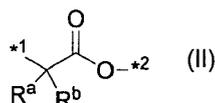
En esta etapa, el Compuesto (B-2) se deja reaccionar con el Compuesto (A-2) en un disolvente, para producir el Compuesto (A-6). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

Como las condiciones de reacción para esta etapa, se pueden aplicar las condiciones y métodos de operación que son los mismos como los de la Etapa 1a del Método de Producción A anterior.

- 30 [Método de producción C]

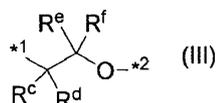


en el que R^1 y R^5 tienen los mismos significados como se define anteriormente; y A^1 quiere decir un enlace sencillo, un grupo representado por la Fórmula (II):



- 5 en la que R^a y R^b representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, y *1 y *2 quieren decir enlazamiento a carbonilo y a R^5 , respectivamente,

o un grupo representado por la Fórmula (III):



- 10 en la que R^c , R^d , R^e y R^f representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, y *1 y *2 tienen los mismos significados como se describe anteriormente.

[Etapa 1c]

En esta etapa, el Compuesto (B-2) se deja reaccionar con el Compuesto (C-1) en un disolvente, para producir el Compuesto (C-2). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase.

- 15 Esta reacción también se puede llevar a cabo bajo el caudal o la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Como Compuesto (C-1), se puede usar clorosulfato de clorometilo [nº de CAS 49715-04-0].

- 20 El disolvente a usar en esta reacción no está limitado, siempre y cuando el material de partida se pueda disolver en él hasta un cierto grado y la reacción no se inhíba en él, y los ejemplos del disolvente incluyen disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butil metil éter, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter dicitopentílico y 1,4-dioxano; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; y disolventes mixtos de los mismos; y agua. El disolvente es, preferiblemente, un sistema bicapa de un disolvente mixto de diclorometano-tetrahidrofurano y agua, o un sistema bicapa de t-butil metil éter y agua.

- 25 La base descrita anteriormente quiere decir carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato dipotásico o similares. La base es, preferiblemente, hidrogenocarbonato de sodio o fosfato dipotásico.

El catalizador de transferencia de fases descrito anteriormente quiere decir hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, tetrabutilamonio halogenado o similares. El catalizador de transferencia de fases es, preferiblemente, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio.

5 La temperatura de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y es, preferiblemente, 0°C a 50°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción), más preferiblemente de alrededor de 10°C a 30°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción).

10 El tiempo de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente, de los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y, después de añadir los reactivos, la mezcla de reacción se agita preferiblemente durante 1 a 50 horas, más preferiblemente se agita durante alrededor de 20 horas a la temperatura de reacción descrita anteriormente.

El Compuesto (C-1) se puede usar en una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferiblemente una cantidad de molar 2 a de 4 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 3 veces, con respecto al Compuesto (B-2).

15 La base anteriormente descrita se puede usar en una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferiblemente una cantidad molar de 5 a 20 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 5 a 15 veces, con respecto al Compuesto (B-2).

El catalizador de transferencia de fases descrito anteriormente se puede usar en una cantidad molar de 0,01 a 1 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0,05 a 0,5 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 0,1 a 0,3 veces, con respecto al Compuesto (B-2).

[Etapa 2c]

20 En esta etapa, el Compuesto (C-2) se deja reaccionar con un ácido carboxílico (C-3) en un disolvente, para producir el Compuesto (C-4). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, en presencia o ausencia de un yoduro.

Esta reacción también se puede llevar a cabo bajo el caudal o la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

25 Como el ácido carboxílico (C-3), se pueden usar compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, y similares. Los ejemplos particulares del ácido carboxílico (C-3) que se puede usar incluyen ácido 2,2-dimetilpropiónico, ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico [nº de CAS 64241-78-7], ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico, ácido 2-etilbutanoico [nº de CAS 118315-05-2], ácido ciclohexanocarboxílico, éster mono-t-butílico del ácido 2,2-dimetilmalónico [nº de CAS 143688-40-8], éster monoetilico del ácido 2,2-dimetilmalónico [nº de CAS 5471-77-2], éster monoisopropílico de ácido 2,2-dimetilmalónico [nº de CAS 7695-26-3] y éster monociclohexílico del ácido 2,2-dimetilmalónico.

30

35 El disolvente a usar en esta reacción no está limitado, siempre y cuando el Compuesto (C-2) y el ácido carboxílico (C-3) se puedan disolver en él hasta cierto grado, y la reacción no se inhiba en él, y los ejemplos del disolvente incluyen disolventes amídicos tales como N,N-dimetilformamida y N, N-dimetilacetamida; disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butil metil éter, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter dicitlopentílico y 1,4-dioxano; y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es, preferiblemente, N,N-dimetilformamida.

40 La base descrita anteriormente quiere decir carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de cesio o similares. La base es, preferiblemente, hidrogenocarbonato de potasio.

El yoduro descrito anteriormente quiere decir yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de tetrabutilamonio o similares. El yoduro es, preferiblemente, yoduro de sodio.

45 La temperatura de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y es, preferiblemente, 0°C a 80°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción), más preferiblemente de alrededor de 20°C a 60°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción).

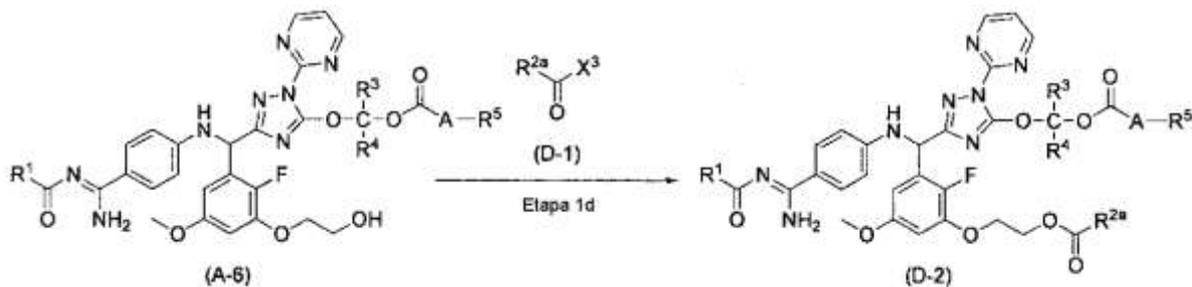
50 El tiempo de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente, de los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y, después de añadir los reactivos, la mezcla de reacción se agita preferiblemente durante 1 a 100 horas, más preferiblemente se agita durante alrededor de 3 a 64 horas a la temperatura de reacción descrita anteriormente.

El ácido carboxílico (C-3) se puede usar en una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferiblemente una cantidad molar de 2 a 4 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 3 veces, con respecto al Compuesto (C-2).

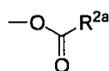
La base anteriormente descrita se puede usar en una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferiblemente una cantidad molar de 5 a 20 veces, con respecto al Compuesto (C-2).

El yoduro descrito anteriormente se puede usar en una cantidad molar de 0,1 a 20 veces, preferiblemente una cantidad molar de 2 a 10 veces, con respecto al Compuesto (C-2).

5 [Método de Producción D]



en el que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y A tienen los mismos significados como se define anteriormente. R^{2a} quiere decir alquilo de C_1 - C_6 o piridilo. X^3 quiere decir un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo representado por la fórmula:



10

en la que R^{2a} tiene el mismo significado como se define anteriormente.

[Etapa 1d]

En esta etapa, el Compuesto (A-6) se deja reaccionar con el Compuesto (D-1) en un disolvente, para producir el Compuesto (D-2). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, en presencia o ausencia de un catalizador de esterificación.

15

Esta reacción también se puede llevar a cabo bajo el caudal o la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

20

Como Compuesto (D-1), se pueden usar compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, y similares. Los ejemplos particulares del Compuesto (D-1) que se pueden usar incluyen fluoruro de acetilo, que se puede producir añadiendo trietilamina a una mezcla de ácido acético, TFFH (hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio) y diclorometano; fluoruro de isonicotinilo, que se puede producir añadiendo trietilamina a una mezcla de ácido isonicotínico, TFFH y diclorometano; cloruro de acetilo; cloruro de isonicotinilo; y anhídrido acético.

25

El disolvente a usar en esta reacción no está limitado, siempre y cuando el material de partida se pueda disolver en él hasta un cierto grado y la reacción no se inhiba en él, y los ejemplos del disolvente que se pueden usar incluyen disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butil metil éter, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutilico, éter dicitlopentílico y 1,4-dioxano; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; disolventes amídicos tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; disolventes de sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es, preferiblemente, un disolvente mixto de diclorometano-N,N-dimetilformamida.

30

La base descrita anteriormente quiere decir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o similares. La base es, preferiblemente, trietilamina.

El catalizador de esterificación descrito anteriormente quiere decir 4-dimetilaminopiridina o similares.

35

La temperatura de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y es, preferiblemente, 0°C a 50°C (en términos de la temperatura interior de la vasija de reacción), más preferiblemente de alrededor de 10°C a 30°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción).

40

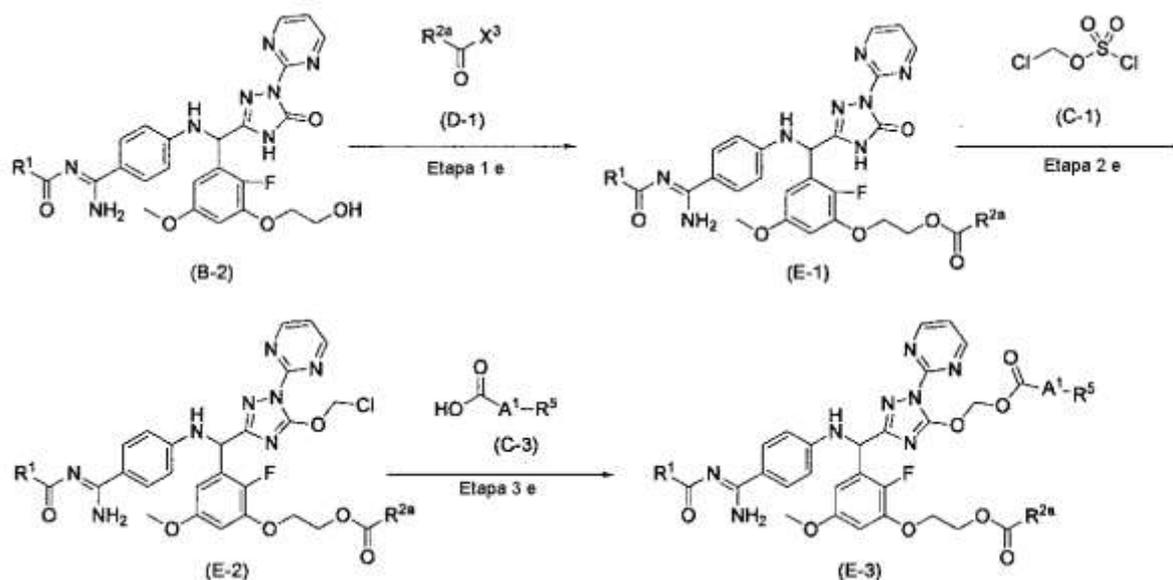
El tiempo de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y, después de añadir los reactivos, la mezcla de reacción se agita preferiblemente durante 1 a 12 horas, más preferiblemente se agita durante alrededor de 2 a 4 horas a la temperatura de reacción descrita anteriormente.

El Compuesto (D-1) se puede usar en una cantidad molar de 1,0 a 5 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1,5 a 3 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 2 veces, con respecto al Compuesto (A-6).

La base anteriormente descrita se puede usar en una cantidad molar de 1 a 10 veces, preferiblemente una cantidad molar de 3 a 8 veces, con respecto al Compuesto (A-6).

- 5 El catalizador de esterificación descrito anteriormente se puede usar en una cantidad molar de 0,01 a 1 veces, preferiblemente una cantidad molar de 0,05 a 0,2 veces, con respecto al Compuesto (A-6).

[Método de Producción E]



en el que R^1 , R^{2a} , R^5 , A^1 y X^3 tienen los mismos significados como se define anteriormente.

- 10 [Etapa 1e]

En esta etapa, el Compuesto (B-2) se deja reaccionar con el Compuesto (D-1) en un disolvente, para producir el Compuesto (E-1). Como las condiciones de reacción para esta etapa, se pueden aplicar las condiciones y métodos de operación que son los mismos como los de la Etapa 1d del Método de Producción D anterior.

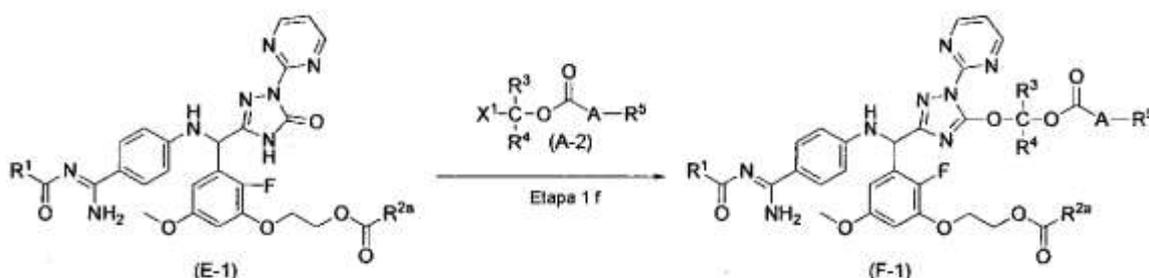
[Etapa 2e]

- 15 En esta etapa, el Compuesto (E-1) se deja reaccionar con el Compuesto (C-1) en un disolvente, para producir el Compuesto (E-2). Como las condiciones de reacción para esta etapa, se pueden aplicar las condiciones y métodos de operación que son los mismos como los de la Etapa 1c del Método de Producción C anterior..

[Etapa 3e]

- 20 En esta etapa, el Compuesto (E-2) se deja reaccionar con el ácido carboxílico (C-3) en un disolvente, para producir el Compuesto (E-3). Como las condiciones de reacción para esta etapa, se pueden aplicar las condiciones y métodos de operación que son los mismos como los de la Etapa 2c del Método de Producción C anterior.

[Método de Producción F]



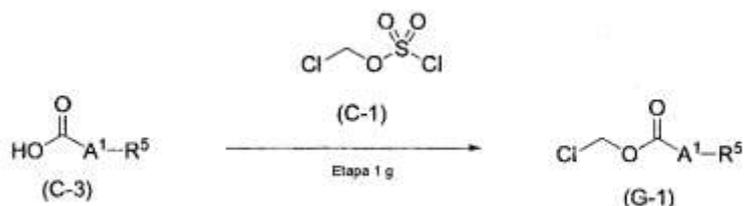
en el que R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 , A y X^1 tienen los mismos significados como se define anteriormente.

[Etapa 1f]

En esta etapa, el Compuesto (E-1) se deja reaccionar con el Compuesto (A-2) en un disolvente, para producir el Compuesto (F-1). Esta etapa de reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

- 5 Como las condiciones de reacción para esta etapa, se pueden aplicar las condiciones y métodos de operación que son los mismos como los de la Etapa 1a del Método de Producción A anterior.

[Método de Producción G]



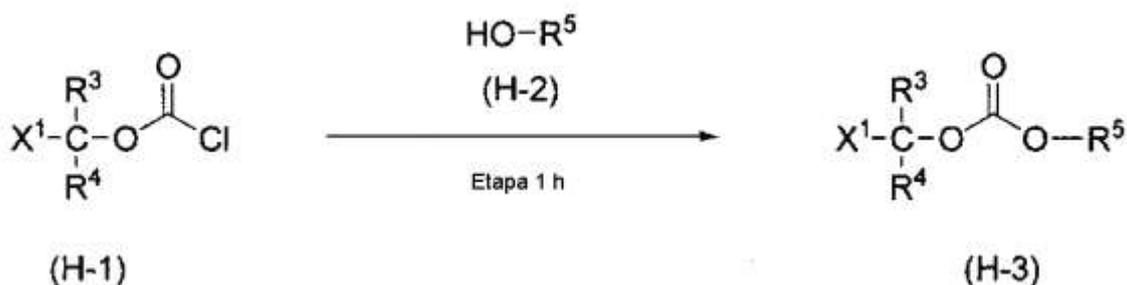
en el que A^1 y R^5 tienen los mismos significados como se define anteriormente.

- 10 [Etapa 1g]

En esta etapa, el ácido carboxílico (C-3) se deja reaccionar con el Compuesto (C-1) en un disolvente, para producir el Compuesto (G-1). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

Como las condiciones de reacción para esta etapa, se pueden aplicar las condiciones y métodos de operación que son los mismos como los de la Etapa 1c del Método de Producción C anterior.

- 15 [Método de Producción H]



en el que R^3 , R^4 , R^5 y X^1 tienen los mismos significados como se define anteriormente.

[Etapa 1h]

- 20 En esta etapa, el Compuesto (H-1) se deja reaccionar con el Compuesto (H-2) en un disolvente, para producir el Compuesto (H-3). Esta etapa de reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

Esta reacción también se puede llevar a cabo bajo el caudal o la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

- 25 Como compuesto (H-1), se pueden usar compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, y similares. Los ejemplos particulares del Compuesto (H-1), que se pueden usar incluyen cloroformiato de clorometilo [nº de CAS 22128-62-7], cloroformiato de 1-cloroetilo [nº de CAS 50893-53-3] y cloroformiato de 1-cloropropilo [nº de CAS 92600-20-9].

- 30 Como compuesto (H-2), se pueden usar compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, y similares. Los ejemplos particulares del Compuesto (H-2), que se pueden usar incluyen etanol, 2-propanol, t-butanol, ciclohexanol, 2-pentanol, trans-2-fluorociclohexanol [nº de CAS

14365-32-3], (1S,2S)-2-fluorociclohexanol [n° de CAS 292150-03-9] y (1R,2R)-2-metilciclohexanol [n° de CAS 19043-03-9].

5 El disolvente a usar en esta reacción no está limitado, siempre y cuando el material de partida se pueda disolver en él hasta un cierto grado y la reacción no se inhíba en él, y los ejemplos del disolvente incluyen disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butil metil éter, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter dicitropentílico y 1,4-dioxano; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; disolventes de éster tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es, preferiblemente, tetrahidrofurano, acetato de etilo o diclorometano.

10 La base descrita anteriormente quiere decir piridina, colidina, trietilamina o similares. La base es, preferiblemente, piridina.

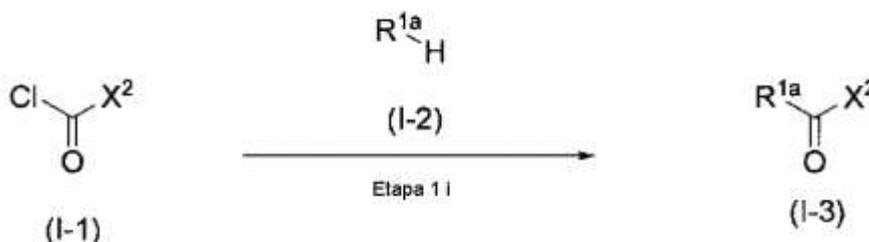
15 La temperatura de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y es, preferiblemente, de -78°C a 50°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción), más preferiblemente de alrededor de -78°C a 30°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción).

El tiempo de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente, de los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y, después de añadir los reactivos, la mezcla de reacción se agita preferiblemente durante 1 a 24 horas, más preferiblemente se agita durante alrededor de 2 a 12 horas a la temperatura de reacción descrita anteriormente.

20 El Compuesto (H-2) se puede usar en una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1,1 a 2 veces, con respecto al Compuesto (H-1).

La base anteriormente descrita se puede usar en una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 3 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 2 veces, con respecto al Compuesto (H-1).

[Método de Producción I]



25 en el que X² tiene el mismo significado como se define anteriormente. R^{1a} quiere decir alcoxi de C₁-C₆ o alqueniloxi de C₂-C₆.

[Etapa 1i]

30 En esta etapa, el Compuesto (I-1) se deja reaccionar con el Compuesto (I-2) en un disolvente, para producir el Compuesto (I-3). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

Esta reacción también se puede llevar a cabo bajo el caudal o la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

35 Como Compuesto (I-1), se pueden usar compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, y similares. Los ejemplos particulares del Compuesto (I-1) que se pueden usar incluyen cloroformiato de 4-nitrofenilo.

40 Como Compuesto (I-2), se pueden usar compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, y similares. Los ejemplos particulares del Compuesto (I-2) que se pueden usar incluyen etanol, propanol, 2,2-dimetil-1-propanol, 2,2-dimetil-1-butanol y alcohol β-metalílico.

El disolvente a usar en esta reacción no está limitado, siempre y cuando el material de partida se pueda disolver en él hasta un cierto grado y la reacción no se inhíba en él, y los ejemplos del disolvente incluyen disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butil metil éter, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter dicitropentílico y 1,4-dioxano; disolventes de hidrocarburos halogenados tales

como diclorometano y cloroformo; disolventes de éster tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es, preferiblemente, tetrahidrofurano, acetato de etilo o diclorometano.

5 La base descrita anteriormente quiere decir piridina, colidina, trietilamina o similares. La base es, preferiblemente, piridina.

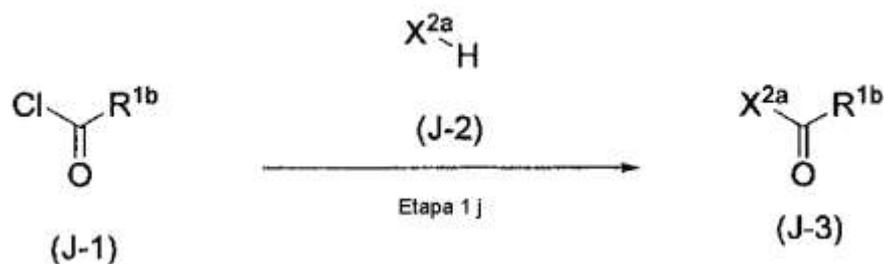
La temperatura de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y es, preferiblemente, de -20°C a 50°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción), más preferiblemente de alrededor de 0°C a 20°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción).

10 El tiempo de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente, de los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y, después de añadir los reactivos, la mezcla de reacción se agita preferiblemente durante 1 a 24 horas, más preferiblemente se agita durante alrededor de 2 a 12 horas a la temperatura de reacción descrita anteriormente.

15 El Compuesto (I-2) se puede usar en una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferiblemente en una cantidad molar de 1 a 2 veces, con respecto al Compuesto (I-1).

La base anteriormente descrita se puede usar en una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 3 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 2 veces, con respecto al Compuesto (I-1).

[Método de Producción J]



20 en el que X^{2a} quiere decir un grupo saliente tal como 4-nitrofenoxi. R^{1b} quiere decir fenilo que puede estar sustituido con uno a tres alquilo de C₁-C₆.

[Etapa 1j]

En esta etapa, el Compuesto (J-1) se deja reaccionar con el Compuesto (J-2) en un disolvente, para producir el Compuesto (J-3). En esta etapa de la reacción, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

25 Esta reacción también se puede llevar a cabo bajo el caudal o la atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Como Compuesto (J-1), se pueden usar compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, y similares. Los ejemplos particulares del Compuesto (J-1) que se pueden usar incluyen cloruro de benzoilo y cloruro de p-toluilo.

30 Como Compuesto (J-2), se pueden usar compuestos disponibles comercialmente, compuestos que se pueden producir fácilmente a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante métodos llevados a cabo habitualmente por los expertos en la técnica, y similares. Los ejemplos particulares del Compuesto (I-2) que se pueden usar incluyen 4-nitrofenol.

35 El disolvente a usar en esta reacción no está limitado, siempre y cuando el material de partida se pueda disolver en él hasta un cierto grado y la reacción no se inhiba en él, y los ejemplos del disolvente incluyen disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, t-butil metil éter, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter dicitropentílico y 1,4-dioxano; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; disolventes de éster tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; y disolventes mixtos de los mismos. El disolvente es, preferiblemente, tetrahidrofurano, acetato de etilo o diclorometano.

40 La base descrita anteriormente quiere decir piridina, colidina, trietilamina o similares. La base es, preferiblemente, piridina.

La temperatura de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y es, preferiblemente, de -20°C a 50°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción), más preferiblemente de alrededor de 0°C a 20°C (en términos de la temperatura interna de la vasija de reacción).

- 5 El tiempo de reacción varía habitualmente dependiendo del material de partida, del disolvente y de los otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y, después de añadir los reactivos, la mezcla de reacción se agita preferiblemente durante 1 a 24 horas, más preferiblemente se agita durante alrededor de 2 a 12 horas a la temperatura de reacción descrita anteriormente.

- 10 El Compuesto (J-2) se puede usar en una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 1,5 veces, con respecto al Compuesto (J-1).

La base anteriormente descrita se puede usar en una cantidad molar de 1 a 5 veces, preferiblemente una cantidad molar de 1 a 3 veces, más preferiblemente una cantidad molar de 1 a 2 veces, con respecto a la cantidad de Compuesto (J-1).

- 15 En cada uno de los métodos descritos anteriormente, después de la reacción en cada etapa, se puede recuperar el compuesto de interés en la etapa a partir de la mezcla de reacción según un método convencional.

- 20 Por ejemplo, en los casos en que toda la mezcla de reacción es líquida, la mezcla de reacción se calienta/enfría hasta la temperatura ambiente o se enfría en hielo si se desea, y el ácido, álcali, agente oxidante o agente reductor se neutraliza según sea apropiado, seguido de la adición de agua y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, que es inmiscible con agua y no reacciona con el compuesto de interés, y de la separación de la capa que contiene el compuesto de interés. Subsiguientemente, se añade un disolvente inmiscible con la capa obtenida y que no reacciona con el compuesto de interés para lavar la capa que contiene el compuesto de interés, y después se separan las capas. Además, en los casos en los que la capa que contiene el compuesto de interés es la capa orgánica, se puede secar usando un secante tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se elimina después mediante evaporación, recuperando de ese modo el compuesto de interés. Además,
- 25 en los casos en los que la capa que contiene el compuesto de interés es la capa acuosa, el compuesto de interés se puede recuperar mediante desalación eléctrica seguido de liofilización de la capa.

Además, en los casos en los que toda la mezcla de reacción es líquida, y esto es posible, el compuesto de interés se puede recuperar evaporando solamente las sustancias distintas del compuesto de interés (por ejemplo, el disolvente y los reactivos) a presión normal o a presión reducida.

- 30 Además, en los casos en los que sólo está presente un reactivo o un catalizador como un sólido, o en los casos en los que toda la mezcla de reacción es líquida y sólo un reactivo o un catalizador precipita durante el proceso de recuperación mientras el compuesto de interés se disuelve en una disolución, el reactivo o el catalizador se elimina primero mediante filtración, y el reactivo o catalizador eliminado se lava con un disolvente orgánico o inorgánico apropiado, seguido de la combinación del líquido de lavado obtenido con el líquido madre. Procesando la mezcla
- 35 resultante de la misma manera como en los casos en los que toda la mezcla de reacción es líquida, se puede recuperar el compuesto de interés.

En particular, en los casos en los que las sustancias distintas del compuesto de interés, que están contenidas en la mezcla de reacción, no inhiben la etapa de reacción subsiguiente, la mezcla de reacción se puede usar también como está, sin aislar el compuesto de interés.

- 40 A fin de aumentar la pureza del compuesto de interés recuperado mediante el método anterior, se puede llevar a cabo, según sea apropiado, recristalización, diversos métodos cromatográficos, y destilación.

- 45 En los casos en los que el compuesto de interés recuperado es un sólido, la pureza del compuesto de interés se puede incrementar habitualmente mediante recristalización. En la recristalización, se puede usar un único disolvente o una mezcla de disolventes que no reacciona con el compuesto de interés. Más particularmente, el compuesto de interés se disuelve primero a temperatura ambiente o con calor en un único disolvente o una mezcla de disolventes que no reacciona con el compuesto de interés. La mezcla obtenida se enfría en agua con hielo o similar, o se deja reposar a temperatura ambiente, para permitir la cristalización del compuesto de interés a partir de la mezcla.

- 50 El compuesto recuperado de interés se puede someter a diversos métodos cromatográficos tales como cromatografía en columna de fase normal o cromatografía en columna de fase inversa, para aumentar la pureza del compuesto de interés. En general, se pueden usar geles de sílice débilmente ácidos, tales como gel de sílice 60 (malla 70-230 o malla 340-400) fabricado por Merck, o BW-300 (malla 300) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. En los casos en los que, por ejemplo, el compuesto de interés es básico y muestra una adsorción demasiado fuerte a los geles de sílice mencionados anteriormente, también se puede usar gel de sílice revestido con propilamina (malla 200-350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. o similares. En los casos en los que, por ejemplo, el
- 55 compuesto de interés es bipolar, o es necesaria la elución con un disolvente elevadamente polar tal como metanol, también se pueden usar NAM-200H o NAM-300H fabricado por Nagara Science Co., Ltd. Para la purificación mediante cromatografía, también se puede usar cromatografía en columna en gel de sílice de fase normal como

FLASH+Cartridge (KP-SIL, 60 Å, 32-63 µm) fabricado por Biotage o Hi-Flash™ Column (40 µm, 60 Å) fabricada por Yamazen Corporation.; o cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa tal como YMC*GEL ODS-A fabricada por YMC Co., Ltd.

5 Usando uno de estos geles de sílice y eluyendo el compuesto de interés con un único o con múltiples disolventes que no reaccionan con él, eliminando después el disolvente o los disolventes mediante evaporación, se puede obtener el compuesto de interés con una pureza más elevada.

En los casos en los que el compuesto de interés que se ha recuperado es líquido, también es posible aumentar la pureza del compuesto de interés mediante destilación. En la destilación, el compuesto de interés se puede destilar colocándolo a presión reducida a temperatura ambiente o con calor.

10 Los ejemplos representativos de los métodos de producción de los compuestos de la presente invención son como se describe anteriormente, pero los compuestos del material bruto y los reactivos a usar para la producción de los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal, un solvato o un hidrato, y pueden variar dependiendo del material de partida, del disolvente a usar y similares, y no se limitan siempre y cuando no inhiban la reacción. No es necesario decir que el disolvente a usar también varía dependiendo del material de partida, de los reactivos a usar y similares, y no está limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y el material de partida se pueda disolver en él hasta cierto grado. En los casos en los que el compuesto de la presente invención se obtiene como una forma libre, se puede convertir al estado de una sal preparable del compuesto, o un hidrato del mismo, según un método convencional.

15 En los casos en los que el compuesto de la presente invención se obtiene como una sal o un hidrato, éste se puede convertir a la forma libre del compuesto según un método convencional.

20 Diversos isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos, isómeros rotacionales, estereoisómeros y tautómeros) obtenidos para el compuesto de la presente invención se pueden purificar y aislar usando un método de separación normal, incluyendo recristalización, método de la sal diastereoisómera, método de resolución enzimática y diversos métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía en columna y cromatografía de gases).

25 En los casos en los que se use el compuesto de la presente invención como un producto farmacéutico, el fármaco se formula habitualmente mezclando el compuesto de la presente invención con un aditivo apropiado. Sin embargo, esto no niega el uso como un fármaco del compuesto de la presente invención como tal.

30 Los ejemplos de los aditivos incluyen excipientes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes, correctores, emulsionantes, tensioactivos, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, tampones, antisépticos, antioxidantes, estabilizantes y potenciadores de la absorción, que se pueden usar, si se desea, como una combinación apropiada.

35 Los ejemplos de los excipientes incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón de maíz, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio, silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio e hidrogenofosfato de calcio.

Los ejemplos de los aglutinantes se incluyen alcohol polivinílico, metil celulosa, etil celulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona y macrogol.

40 Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, talco, polietilenglicol y sílice coloidal.

Los ejemplos de los disgregantes incluyen celulosa cristalina, agar, gelatina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón y carboximetil almidón de sodio.

45 Los ejemplos de los agentes colorantes incluyen aquellos cuya adición a productos farmacéuticos está permitida, tales como sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, carmín, caramelo, β-caroteno, óxido de titanio, talco, riboflavina fosfato sódico y laca de aluminio amarilla.

Los ejemplos de los agentes correctores incluyen cacao en polvo, mentol, polvo aromático, aceite de menta, borneol y canela en polvo.

50 Los ejemplos de los emulsionantes y tensioactivos incluyen estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, propionato de laurilamino, lecitina, monoestearato de glicerina, éster de ácido graso de sacarosa y éster de ácido graso de glicerina.

Los ejemplos de los solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, polisorbato 80 y nicotinamida.

5 Los ejemplos de los agentes de suspensión incluyen, además de los tensioactivos anteriores, macromoléculas hidrófilas tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Los ejemplos de los agentes isotónicos incluyen glucosa, cloruro de sodio, manitol y sorbitol.

Los ejemplos de los tampones incluyen disoluciones tamponantes que contienen una sal de ácido fosfórico, sal de ácido acético, sal de ácido carbónico o sal de ácido cítrico.

10 Los ejemplos de los antisépticos incluyen metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen sales de ácido sulfuroso, ácido ascórbico y α -tocoferol.

Ejemplos de los estabilizantes incluyen los usados habitualmente para los fármacos.

Los ejemplos de los potenciadores de la absorción incluyen los usados habitualmente para los fármacos.

15 Además, los ejemplos de las formulaciones anteriores incluyen preparaciones orales tales como tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, trociscos e inhalantes; y preparaciones externas tales como supositorios, ungüentos, ungüentos oftálmicos, cintas, gotas para los ojos, gotas nasales, gotas para los oídos, cataplasmas y lociones; y disoluciones inyectables.

Las preparaciones orales anteriores se formulan combinando los anteriores aditivos según sea apropiado. Según sea necesario, se pueden revestir las superficies de las preparaciones orales.

20 Las preparaciones externas anteriores se formulan especialmente combinando, según sea apropiado, los excipientes, aglutinantes, correctores, emulsionantes, tensioactivos, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, antisépticos, antioxidantes, estabilizantes o potenciadores de la absorción, entre los aditivos anteriores.

25 Las disoluciones inyectables anteriores se formulan especialmente combinando, según sea apropiado, los emulsionantes, tensioactivos, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, tampones, antisépticos, antioxidantes, estabilizantes o potenciadores de la absorción, entre los aditivos anteriores.

30 Aunque la dosis del fármaco de la presente invención varía dependiendo de los síntomas, edad, sexo, peso corporal, modo de administración, tipo de sal, sensibilidad al medicamento, tipo concreto de la enfermedad, y similares, la dosis diaria para un adulto es habitualmente de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg (preferiblemente de alrededor de 10 mg a alrededor de 500 mg) en el caso de administración oral, o de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg (preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 500 mg) en el caso de una preparación externa, o alrededor de 1 μ g a alrededor de 3000 μ g (preferiblemente de alrededor de 3 μ g a alrededor de 3000 μ g) por kg de peso corporal en el caso de una disolución inyectable, que se administra una vez o de forma dividida en 2 a 6 veces por día.

35 En los casos de la preparación oral y de la disolución inyectable, los valores indican sus cantidades exactas a administrar, y, en el caso de la preparación externa, el valor indica su cantidad exacta absorbida en el cuerpo vivo.

Ejemplos

40 El compuesto de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en los siguientes Ejemplos, y el efecto del compuesto se puede confirmar mediante el proceso descrito en los siguientes Ejemplos de Ensayo. Se debe entender, sin embargo, que estos son solamente ejemplares, y que la presente invención, en cualquier caso, no está limitada por los siguientes ejemplos específicos y se pueden realizar diversas variaciones sin apartarse del alcance de la presente invención.

Los compuestos mencionados con referencia a documentos publicados, se producen según aquellos documentos.

45 El "gel de sílice" en la "cromatografía en columna en gel de sílice", descrito en los ejemplos, a menos que se especifique lo contrario, es gel de sílice 60 (malla 70-230 o malla 230-400) de Merck, FLASH+Cartridge (KP-SIL, 60 Å, 32-63 μ m) de Biotage, o Hi-Flash™ Column (40 μ m, 60 Å) de Yamazen Corporation.

El "Gel de sílice de fase inversa" en la "cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa" descrito en los ejemplos, a menos que se especifique lo contrario, es YMC*GEL ODS-A (12 nm, S-50 μ m) de YMC Co., Ltd.

El "Gel de sílice NAM" en la "cromatografía en columna en gel de sílice NAM" descrito en los ejemplos, es NAM-200H o NAM-300H de Nagara Science Co., Ltd.

ES 2 471 815 T3

“SUMICHIRAL OA-2500” o “SUMICHIRAL OA-2500S” descrita en los ejemplos es la columna de HPLC de Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

“La purificación mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa” descrita en los ejemplos se llevó a cabo, a menos que se especifique lo contrario, en las siguientes condiciones.

5 [Columna]

La columna se usó como sigue:

Compañía: Shiseido

Nombre: CAPCELL PAK C 18

Tamaño: 50 mm x 20 mm I.D.

10 Tipo: ACR 5 μm

[Fase móvil]

La combinación de (1) y (2) a continuación se usó, con un gradiente en el intervalo de relación de 100:0-0:100, como un lecho móvil para cromatografía de líquidos.

(1) 99,9% de agua (0,1% de ácido acético)

15 (2) 99,9% de acetonitrilo (0,1% de ácido acético)

“Temperatura ambiente” en los siguientes ejemplos se refiere generalmente a temperaturas entre alrededor de 10°C y 35°C. “%” A menos que se especifique lo contrario, es porcentajes en peso. Los otros símbolos usados aquí representan lo siguiente:

RMN ^1H : resonancia magnética nuclear de protones

20 δ : desplazamiento químico

s: singlete

d: doblete

t: triplete

q: cuartete

25 quint: quintete

sext: sextete

m: multiplete

br: ancho

sept: septete

30 J : constante de acoplamiento

Hz: Hercios

M: mol/l

n -: normal

s -: secundario

35 t -: terciario

N: normalidad

CDCl_3 : cloroformo deuterado

d_6 -DMSO: dimetilsulfóxido deuterado

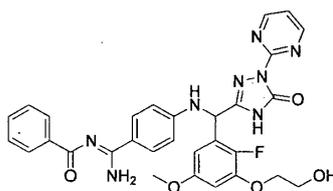
CD_3OD : metanol deuterado

	CD ₃ CN:	acetonitrilo deuterado
	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMA:	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
5	TBME:	<i>t</i> -butil metil éter
	THF:	tetrahidrofurano
	TFA:	ácido trifluoroacético
	DMSO:	dimetilsulfóxido
	WSC:	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida del ácido clorhídrico
10	TFFH:	hexafluorofosfato de fluoro- <i>N,N,N,N</i> -tetrametilformamidinio

Ejemplo 1

Éster 5-((*R*)-[4-amino[benzoilimino]metil]fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico

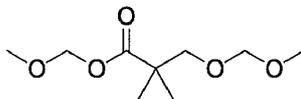
15 (1a) *N*-[1-amino-1-(4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*]-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino]fenil)metiliden]benzamida



20 A una mezcla de sal del ácido 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamidinacético [nº de CAS 951803-95-5] (613 mg) y DMF (5 ml), se añadieron éster 4-nitrofenílico del ácido benzoico, [nº de CAS 959-22-8] (280 mg) y trietilamina (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50°C toda la noche. Se añadió ácido acético a la disolución de la reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (492 mg).

25 RMN ¹H (CD₃OD) δ = 3,72 (s, 3H), 3,88 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

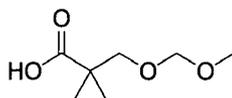
(1b) Éster metoximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico



30 A una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico [nº de CAS 4835-90-9] (10 g) y diclorometano (350 ml), a 0°C, se añadieron secuencialmente clorometil metil éter (16,1 ml) disuelto en diclorometano (30 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (44,2 ml). Después de agitar la mezcla toda la noche a temperatura ambiente, se le añadió amoníaco acuoso (50 ml). A la mezcla, se añadieron ácido clorhídrico 2 N (500 ml) y éter dietílico (800 ml), y la mezcla resultante se agitó, seguido de la recogida de la capa orgánica. La capa orgánica se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (16,5 g).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,25 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,26 (s, 2H)

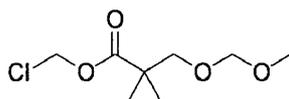
(1c) Ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico



- 5 A una mezcla de éster metoximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico (16,5 g) y metanol (30 ml), se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió hielo a la mezcla, y a 0°C, se le añadieron ácido clorhídrico 5 N (35 ml) y éter dietílico (300 ml). La mezcla se agitó, y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (14,5 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,25 (s, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,64 (s, 2H)

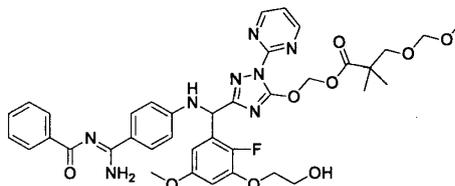
(1d) Éster clorometílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico



- 10 A una mezcla de agua (240 ml) y TBME (360 ml), se añadieron secuencialmente hidrogenofosfato de dipotasio (246 g), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (9,65 g) y ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico (45,8 g). La mezcla se enfrió a 0°C, y se le añadió gota a gota con agitación clorosulfato de clorometilo [n° de CAS 49715-04-0] (42,1 ml), seguido de agitación de la mezcla resultante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla agua (1,3 l) y TBME (800 ml). Después de agitar la mezcla, la capa orgánica se recogió y se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml), seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (41,7 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,25 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,73 (s, 2H)

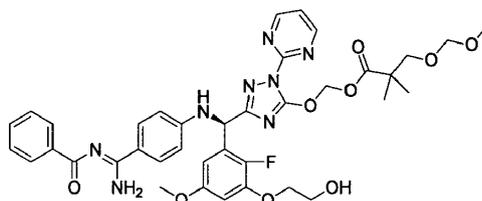
- 20 (1e) Éster 5-[[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico



- 25 A una mezcla de *N*-[1-amino-1-(4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino)fenil]metilideno]benzamida (120 mg) y DMF (3 ml), se añadieron secuencialmente hidrogenocarbonato de potasio (30 mg) y éster clorometílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico (54,8 mg), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 14 horas. A la mezcla, se añadió acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente tres veces con agua (50 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo y metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (40 mg).

- 35 RMN ¹H (CD₃CN) δ = 1,23 (s, 6H), 3,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,85 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,36 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 6,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 2,4, 7,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 2,4, 5,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 8,84 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H)

(1f) Éster 5-*(R)*-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico



- 40 Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500, se separó (resolución óptica) éster 5-[[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-

3-iloximetilico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico (568 mg) en las condiciones a continuación para obtener el compuesto del subtítulo (247,6 mg) en la última fracción.

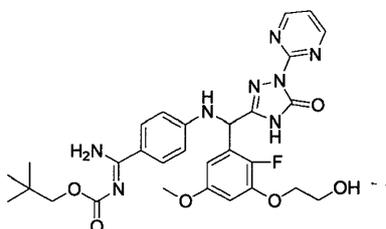
Tiempo de retención de HPLC; 15 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.)

- 5 RMN ¹H (CD₃OD) δ = 1,10 (s, 6H), 3,14 (s, 3H), 3,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,41-7,52 (m, 4H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Ejemplo 2

- 10 Éster *t*-butílico, éster 5-((*R*)-[4-({amino(2,2-dimetilpropoxycarbonilimino)metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetilico del ácido 2,2-dimetilmalónico

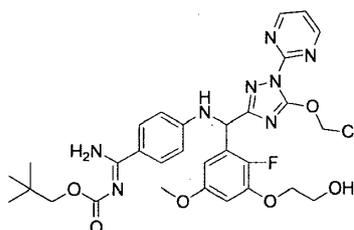
(2a) Éster 2,2-dimetilpropílico del ácido [1-amino-1-(4-([2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)fenil]metiliden]carbámico



- 15 A una mezcla de sal del ácido 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamidinacético (6 g) y DMF (500 ml), se añadieron éster 4-nitrofenílico, éster 2,2-dimetilpropílico del ácido carbónico [nº de CAS 158810-98-1] (3,06 g) y trietilamina (4,64 ml), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (5 ml) a la disolución de la reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (6,5 g).

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ = 0,98 (s, 9H), 3,34 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,63-6,66 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

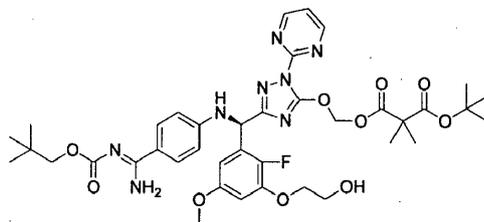
- 25 (2b) éster 2,2-dimetilpropílico del ácido [1-amino-1-(4-((5-clorometoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)amino)fenil]metiliden]carbámico



- 30 A una mezcla de éster 2,2-dimetilpropílico del ácido [1-amino-1-(4-([2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)fenil]metiliden]carbámico (4 g) y diclorometano (80 ml), se añadieron a baja temperatura (-10°C~5°C) hidrogenocarbonato de sodio (6,63 g) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (447 mg). A la mezcla resultante se añadieron THF (80 ml) y agua (80 ml). A la mezcla resultante, se añadió gota a gota a -5°C clorosulfato de clorometilo (3,26 g) en diclorometano/THF (1:1) (10 ml), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió con enfriamiento con hielo una mezcla de THF/acetato de etilo (1:4) (500 ml) a la mezcla, y la mezcla resultante se filtró. Al filtrado obtenido, se añadió agua (300 ml), y la mezcla resultante se agitó, después de lo cual la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (150 ml). Se extrajo una capa acuosa con una mezcla de THF/acetato de etilo (1:4) (250 ml, dos veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (150 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (1,56 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 0,98 (s, 9H), 3,49 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,97 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 5,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 3,2, 7,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 3,2, 4,8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,85 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H)

- 5 (2c) Éster *t*-butílico, éster 5-((*R*)-(4-{amino(2,2-dimetilpropoxycarbonilimino)metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



- Una mezcla de éster 2,2-dimetilpropílico del ácido [1-amino-1-[4-((5-clorometoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)amino]fenil]metilidencarbámico (170 mg), éster mono-*t*-butílico del ácido 2,2-dimetilmalónico [n^o de CAS 143688-40-8] (490 mg), yoduro de sodio (390 mg), hidrogenocarbonato de potasio (182 mg), y DMA (25 ml) se agitó a 50°C toda la noche. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se le añadieron una mezcla 1:1 de agua y cloruro de sodio y acetato de etilo acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo dos veces. Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del subtítulo.

El racemato se resolvió ópticamente usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S en las condiciones a continuación para obtener un producto toscamente purificado del compuesto del subtítulo en la primera fracción.

- 20 Tiempo de retención de HPLC; 11 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500S, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 20 ml/min.)

El producto toscamente purificado obtenido se purificó de nuevo usando una columna SUMICHIRAL OA-2500 (30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 20 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (57,21 mg).

- 25 RMN ¹H (CD₃OD) δ = 1,00 (s, 9H), 1,21 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,89-3,91 (m, 2H), 4,09-4,11 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,16-6,20 (m, 2H), 6,61 (dd, *J* = 3,2, 6,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 3,2, 4,8 Hz, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H)

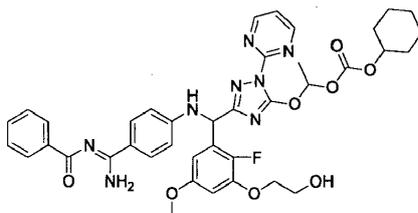
Ejemplo 3-1

- 30 Éster ciclohexílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico (Diastereoisómero 1)

Ejemplo 3-2

Éster ciclohexílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico (Diastereoisómero 2)

- 35 (3a) Éster ciclohexílico, éster 1-(5-((4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico

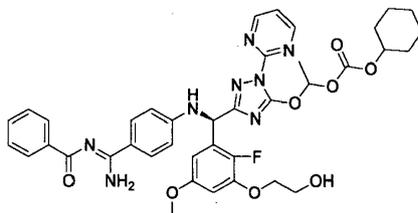


- A una mezcla de *N*-[1-amino-1-(4-(((2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]fenil)metilidencarbámico (Ejemplo 1a, 1,0 g) y DMF (20 ml), se añadieron hidrogenocarbonato de potasio (1,67 g) y carbonato de 1-cloroetilciclohexilo (2,76 g), y la mezcla resultante se agitó a 55°C durante 26 horas. La disolución de la reacción se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida.

El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (680 mg).

Espectro de masas (ESI) m/z : 769 (M+H)⁺

5 (3b) Éster ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico



10 Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500, se resolvió ópticamente éster ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico (680 mg) en las condiciones a continuación para obtener los compuestos de los subtítulos en la segunda fracción y la tercera fracción como un producto toscamente purificado.

Tiempo de retención de HPLC; (la segunda fracción) 14 min., (la tercera fracción) 17 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.)

15 El producto toscamente purificado obtenido (la segunda fracción) se purificó usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S (20 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el Diastereoisómero 1 (48,22 mg).

La segunda fracción (Diastereoisómero 1)

RMN ¹H (CD₃OD) δ = 1,15-1,90 (m, 13H), 3,71 (s, 3H), 3,84-3,94 (m, 2H), 4,02-4,13 (m, 2H), 4,45-4,57 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36-7,54 (m, 4H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,16-8,30 (m, 2H), 8,84 (d, J = 4,4 Hz, 2H)

20 Espectro de masas (ESI) m/z : 769 (M+H)⁺

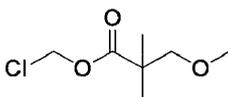
El producto toscamente purificado obtenido (la tercera fracción) se purificó usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S (20 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el Diastereoisómero 2 (46,07 mg).

25 La tercera fracción (Diastereoisómero 2) RMN ¹H (CD₃OD) δ = 1,10-1,90 (m, 13H), 3,71 (s, 3H), 3,82-3,93 (m, 2H), 4,03-4,14 (m, 2H), 4,42-4,55 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,60 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36-7,53 (m, 4H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 2H)

Ejemplo 4

30 Éster 2-(3-((R)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico

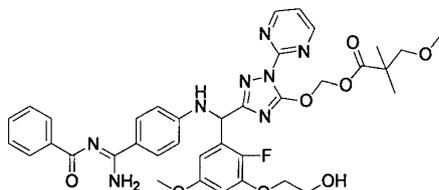
(4a) Éster clorometílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico



35 A una mezcla de agua (25 ml) y TBME (40 ml), se añadieron secuencialmente hidrogenofosfato dipotásico (45,2 g), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,76 g), y ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico [n° de CAS 64241-78-7] (6,86 g). Después de enfriar la mezcla resultante a -5°C, se le añadió gota a gota una mezcla de clorosulfato de clorometilo (12,8 g) y TBME (10 ml), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua (50 ml) y TBME (30 ml) a la mezcla resultante. Después de agitar la mezcla resultante, la capa orgánica se recogió, y se añadió TBME (50 ml) a la capa acuosa restante. La mezcla resultante se agitó de nuevo, y la capa orgánica se recogió. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (30 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló (punto de ebullición: 85-86°C/20 mmHg) a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (5,68 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,23 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 5,75 (s, 2H)

40

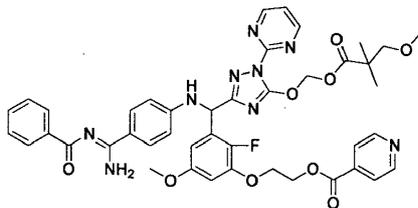
(4b) Éster 5-((4-[amino(benzoilimino)metil]fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxiétoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico



5 A una mezcla de N-[1-amino-1-(4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxiétoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino)fenil]metilidene]benzamida (Ejemplo 1a, 45 mg) y DMF (2 ml), se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (29 mg) y éster clorometílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (20 mg), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla resultante se vertió en acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). Después de agitar la mezcla, la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó secuencialmente
10 dos veces con agua (30 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (20 mg).

15 RMN ¹H (CD₃CN) δ = 1,10 (s, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,09 (br. s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,85 (br. s, 2H), 4,09 (br. s, 2H), 6,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 2,4, 7,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 2,4, 5,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,84 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H)

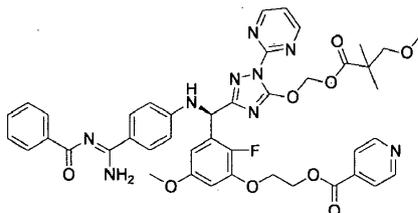
(4c) Éster 2-(3-((4-[amino(benzoilimino)metil]fenilamino)-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico



20 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (0,112 ml) con enfriamiento con hielo a una mezcla de ácido 4-piridincarboxílico [nº de CAS 55-22-1] (19,6 mg), TFFH (42,4 mg), y diclorometano (6 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A la mezcla resultante, se añadieron éster 5-((4-[amino(benzoilimino)metil]fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxiétoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (14,9 mg) y DMAP (0,27 mg), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura
25 ambiente. El disolvente en la mezcla se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa (disolvente mixto de acetonitrilo-agua, que contiene 0,1% de ácido acético) para obtener el compuesto del subtítulo (10,4 mg).

30 RMN ¹H (CD₃OD) δ = 1,04 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,44 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,72 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 6,08-6,13 (m, 3H), 6,67 (dd, *J* = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,8, 4,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,47-7,52 (m, 4H), 7,87 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,67 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 8,86 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H)

(4d) Éster 2-(3-((*R*)-(4-[amino(benzoilimino)metil]fenilamino)-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico



35 Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S, se separó (resolución óptica) éster 2-(3-((4-[amino(benzoilimino)metil]fenilamino)-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico (10,4 mg) en las condiciones a continuación para obtener el compuesto del subtítulo (3,3 mg) en la primera fracción.

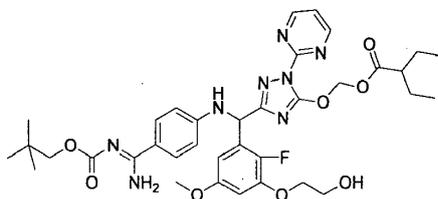
Tiempo de retención de HPLC; 14 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500S, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: acetonitrilo, velocidad de elución: 50 ml/min.)

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,36 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,70 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 5,69 (br. s, 1H), 6,09 (br. s, 1H), 6,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,8, 4,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,43 (tt, J = 1,6, 6,8 Hz, 2H), 7,50 (tt, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,30 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 2H), 8,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H)

Ejemplo 5

10 Éster 5-((*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil]fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2-etilbutanoico

(5a) Éster 5-((4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil]fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2-etilbutanoico



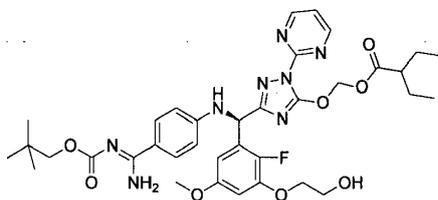
15 A una mezcla de éster 2,2-dimetilpropílico del ácido [1-amino-1-[4-((5-clorometoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]amino]fenil]metiliden]carbámico (Ejemplo 2b, 100 mg), hidrogenocarbonato de potasio (109 mg), y DMF (13,3 ml), se añadieron ácido 2-etilbutanoico (88,3 mg) y yoduro de sodio (117 mg), y la mezcla resultante se agitó a 45°C toda la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron hielo y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

20

La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (90 mg).

25 RMN ¹H (CD₃OD) δ = 0,78 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 0,98 (s, 9H), 1,42-1,58 (m, 4H), 2,20-2,27 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

30 (5b) Éster 5-((*R*)-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil]fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2-etilbutanoico



Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500, se resolvió ópticamente éster 5-((4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil]fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2-etilbutanoico (90 mg) en las condiciones a continuación para obtener un producto toscamente purificado del compuesto del subtítulo en la última fracción.

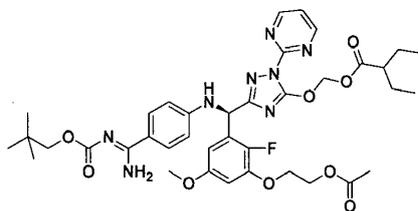
35

Tiempo de retención de HPLC; 10 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.)

El producto toscamente purificado obtenido se purificó de nuevo usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S (20 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (37 mg).

40

(5c) Éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-4-{amino[2,2-dimetilpropoxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloimetílico del ácido 2-etilbutanoico



- 5 Se disolvieron éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-4-{amino[2,2-dimetilpropoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloimetílico del ácido 2-etilbutanoico (37 mg), DMAP (0,6 mg), y trietilamina (0,056 ml) en DMF (2,5 ml) y diclorometano (2,5 ml). Se añadieron lentamente a la disolución una mezcla de TFFH (26,5 mg), ácido acético (0,00576 ml), y diclorometano (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron hielo,
- 10 THF, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo obtenido, y la mezcla resultante se extrajo con la mezcla de THF y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó toscamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo)
- 15 para obtener un producto toscamente purificado del compuesto del subtítulo.

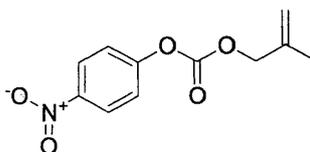
El producto toscamente purificado obtenido se purificó usando una columna SUMICHIRAL OA-2500 (20 mm ϕ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (23,9 mg).

- 20 RMN ¹H (CD₃OD) δ = 0,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 0,98 (s, 9H), 1,43-1,58 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,20-2,27 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,23 (dd, *J* = 1,6, 6,4 Hz, 2H), 4,40 (dd, *J* = 1,6, 6,4 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

Ejemplo 6

Éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloimetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico

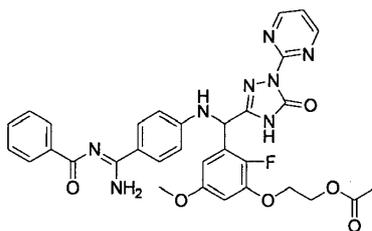
- 25 (6a) Éster 4-nitrofenílico, éster 2-metilalílico del ácido carbónico



- 30 Se disolvieron alcohol metilílico [nº de CAS 513-42-8] (5 g) y cloroformiato de 4-nitrofenilo [nº de CAS 7693-46-1] (12,6 g) en THF (70 ml), y se añadió piridina (6,69 ml) a la mezcla resultante con enfriamiento con hielo, después de lo cual la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadieron hielo y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (10,5 g).

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,85 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H)

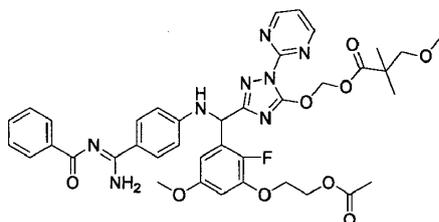
(6b) Éster 2-{3-[(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilíco del ácido acético



En una atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (6,97 ml) con enfriamiento con hielo a una mezcla de ácido acético (601 mg), TFFH (2,64 g), y diclorometano (50 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A la mezcla resultante, se añadió gota a gota una mezcla de *N*-[1-amino-1-(4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxy)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino)fenil]metiliden]benzamida (Ejemplo 1a, 3 g), DMAP (5 mg), y DMF (50 ml). Después de agitar la mezcla resultante toda la noche a temperatura ambiente, el disolvente en la mezcla se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de THF, y se añadieron acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml) a la mezcla resultante. Después se añadió un tampón (preparado añadiendo 37 ml de ácido cítrico 0,1 M a 63 ml de disolución 0,2 M de hidrogenofosfato disódico) a la mezcla resultante para ajustar el pH a 6, la mezcla se agitó, y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó secuencialmente dos veces con agua (100 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (2,16 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ = 2,04 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,26-4,29 (m, 2H), 4,34-4,37 (m, 2H), 5,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 3,1, 4,1 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 3,1, 6,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,40-7,55 (m, 4H), 8,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 8,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,82 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 8,99 (br. s, 1H), 10,44 (s, 1H), 12,28 (s, 1H)

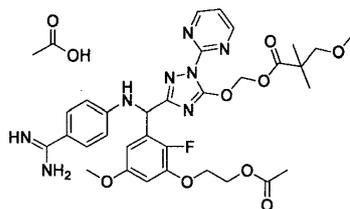
(6c) éster 5-[[[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico



En una atmósfera de nitrógeno, se agitó a 55°C durante 15 horas una mezcla de éster 2-{3-[[[4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi]etilico del ácido acético (441 mg), éster clorometílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (Ejemplo 4a, 373 mg), hidrogenocarbonato de potasio (241 mg), y DMF (20 ml). La mezcla resultante se vertió en acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). Después de agitar la mezcla resultante, la capa orgánica se recogió, se lavó secuencialmente dos veces con agua (50 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (184 mg).

RMN ¹H (CD₃OD) δ = 1,06 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H) 4,23-4,26 (m, 2H), 4,39-4,44 (m, 2H), 6,09-6,13 (m, 3H), 6,60 (dd, *J* = 3,0, 7,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 3,0, 4,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 8,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

(6d) Acetato del éster 5-[[[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-carbamimidoilfenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico

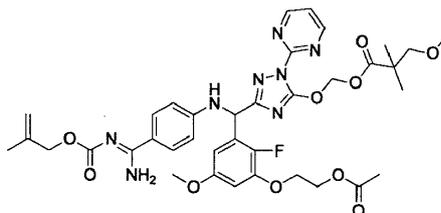


En una atmósfera de nitrógeno, se agitó a 40°C durante 15 horas una mezcla de éster 5-[[[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido

3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (184 mg), metanol (10 ml), y ácido acético (1 ml). El disolvente en la mezcla se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (disolvente mixto de acetonitrilo-agua, que contiene 0,1% de ácido acético) para obtener el compuesto del subtítulo (146 mg).

- 5 RMN ¹H (CD₃OD) δ = 1,06 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,23-4,27 (m, 2H), 4,39-4,43 (m, 2H), 6,09-6,13 (m, 3H), 6,62 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 2H), 8,87 (d, J = 4,7 Hz, 2H)

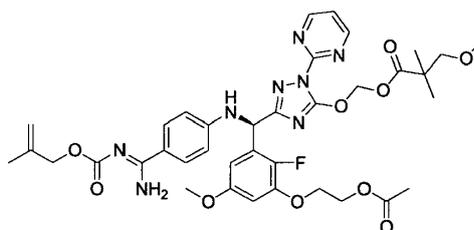
(6e) Éster 5-[[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico



- 10 Una mezcla de acetato del éster 5-[[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-carbamidoilfenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (13 mg), trietilamina (0,0074 ml), éster 4-nitrofenílico, éster 2-metilalílico del ácido carbónico (5,6 mg), y DMF (2 ml) se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). Después de agitar
- 15 la mezcla, la capa orgánica se recogió, se lavó secuencialmente dos veces con agua (30 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (13 mg).

- 20 RMN ¹H (CD₃CN): δ = 1,09 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 4,37-4,42 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,93 (br. s, 1H), 4,98 (br. s, 1H), 5,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 3,1, 7,2 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 3,1, 5,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 5,0 Hz, 2H)

- 25 (6f) Éster 5-[(R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico



- 30 Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S, se separó (resolución óptica) éster 5-[[3(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (13,3 mg) en las condiciones a continuación para obtener el compuesto del subtítulo (4,8 mg) en la primera fracción.

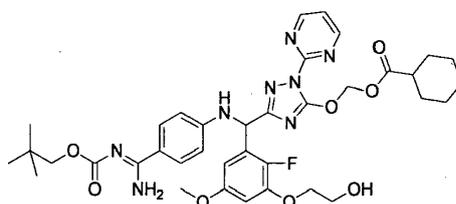
Tiempo de retención de HPLC; 8 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500S, 20 mmφ x 25 cm, fase móvil: acetonitrilo, velocidad de elución: 15 ml/min.)

- 35 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,19-4,21 (m, 2H), 4,41-4,44 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 5,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 2,9, 6,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 2,9, 4,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 2H)

Ejemplo 7

- 40 Éster 5-[(R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido ciclohexanocarboxílico

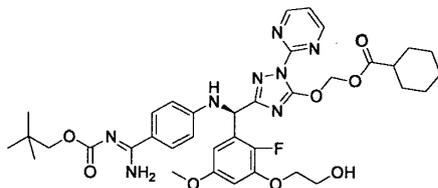
(7a) Éster 5-((4-{amino[2,2-dimetilpropoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido ciclohexanocarboxílico



5 A una mezcla de éster 2,2-dimetilpropílico del ácido [1-amino-1-[4-((5-clorometoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]amino]fenil]metiliden]carbámico (Ejemplo 2b, 120 mg), hidrogenocarbonato de potasio (131 mg), y DMF (16 ml), se añadieron yoduro de sodio (140 mg) y ácido ciclohexanocarboxílico (163 mg), y la mezcla resultante se agitó a 45°C toda la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le añadieron hielo y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con una mezcla de THF y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (123 mg).

15 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 0,93 (s, 9H), 1,16-1,40 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

(7b) Éster 5-((*R*)-(4-{amino[2,2-dimetilpropoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido ciclohexanocarboxílico

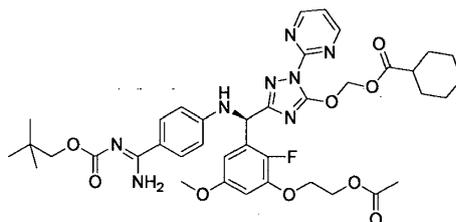


20 Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500, se resolvió ópticamente éster 5-((*R*)-(4-{amino[2,2-dimetilpropoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido ciclohexanocarboxílico (123 mg) en las condiciones a continuación para obtener un producto toscamente purificado del compuesto del subtítulo en la última fracción.

25 Tiempo de retención de HPLC; 11 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.)

El producto toscamente purificado obtenido se purificó de nuevo usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S (20 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (42 mg).

30 (7c) éster 5-((*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-{amino[2,2-dimetilpropoxicarbonilimino]metil}fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido ciclohexanocarboxílico



35 Se disolvieron éster 5-((*R*)-(4-{amino[2,2-dimetilpropoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido ciclohexanocarboxílico (42 mg), DMAP (1 mg), y trietilamina (0,0648 ml) en DMF (3 ml) y diclorometano (3 ml). Se añadieron lentamente a la disolución una mezcla de TFFH (30,7 mg), ácido acético (0,00665 ml), y diclorometano (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron al residuo obtenido hielo, THF, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con una mezcla de THF y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó toscamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener un producto toscamente purificado del compuesto del subtítulo.

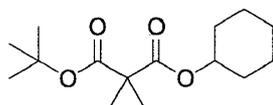
El producto toscamente purificado obtenido se purificó usando una columna SUMICHIRAL OA-2500 (30 mm ϕ x 25 cm, fase móvil: disolución metanólica, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (34,62 mg).

RMN ^1H (CD_3OD): δ = 0,98 (s, 9H), 1,14-1,38 (m, 6H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,28-2,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,23 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,86 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

15 Ejemplo 8

Éster ciclohexílico, éster 5-((*R*)-4-{amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico

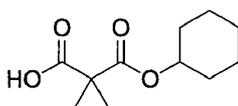
(8a) Éster ciclohexílico, éster t-butílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



A una mezcla de éster mono-t-butílico del ácido 2,2-dimetilmalónico [n $^{\circ}$ de CAS 143688-40-8] (800 mg), DMAP (104 mg), y diclorometano (8 ml), se añadieron secuencialmente ciclohexanol (0,494 ml) y WSC (976 mg) a 0 $^{\circ}$ C. La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y se le añadió TBME (50 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (30 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (817 mg).

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,24-1,56 (m, 6H), 1,37 (s, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,79-1,85 (m, 2H), 4,77-4,83 (m, 1H)

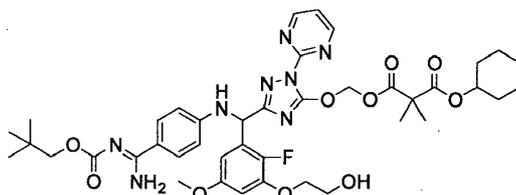
(8b) Éster monociclohexílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



A una mezcla de éster ciclohexílico, éster t-butílico del ácido 2,2-dimetilmalónico (817 mg) y diclorometano (7,5 ml), se añadió TFA (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla resultante, se añadió acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (30 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y se añadió tolueno (10 ml) al filtrado obtenido, después de lo cual el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (571 mg).

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,28-1,54 (m, 6H), 1,47 (s, 6H), 1,66-1,73 (m, 2H), 1,78-1,83 (m, 2H), 4,81-4,87 (m, 1H)

(8c) Éster ciclohexílico, éster 5-((4-{amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico

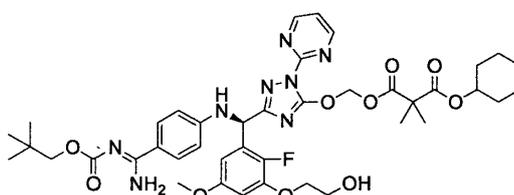


A una mezcla de éster 2,2-dimetilpropílico del ácido [1-amino-1-[4-((5-clorometoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)amino]fenil]metiliden]carbámico (Ejemplo 2b, 80 mg) y DMF (5 ml),

se añadieron yoduro de sodio (183 mg), hidrogenocarbonato de potasio (85,5 mg), y éster monociclohexílico del ácido 2,2-dimetilmalónico (261 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron a la mezcla acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml), y la mezcla resultante se agitó, después de lo cual la capa orgánica se recogió. Se añadió acetato de etilo (20 ml) a la capa acuosa, y la mezcla resultante se agitó, después de lo cual la capa orgánica se recogió. Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (97,9 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,99 (s, 9H), 1,10-1,27 (m, 5H), 1,39 (s, 6H), 1,41-1,44 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,96 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,64-4,67 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 3,0, 6,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 3,0, 4,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

(8d) Éster ciclohexílico, éster 5-((*R*)-(4-{amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S, se separó (resolución óptica) éster ciclohexílico, éster 5-((*R*)-(4-{amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico (97,8 mg) en las condiciones a continuación para obtener el compuesto del subtítulo (34,8 mg) en la primera fracción.

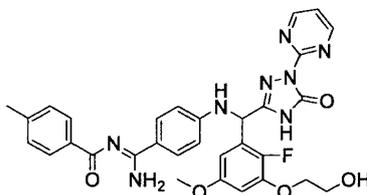
Tiempo de retención de HPLC; 12 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500S, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 20 ml/min.).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,99 (s, 9H), 1,10-1,27 (m, 5H), 1,39 (s, 6H), 1,41-1,44 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,96 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,64-4,67 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 3,0, 6,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 3,0, 4,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

Ejemplo 9

Éster (1*R*,2*R*)-2-metilciclohexílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-{amino[4-metilbenzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etílico del ácido carbónico

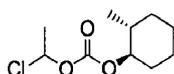
(9a) *N*-[1-amino-1-(4-([[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)amino)fenil]metiliden]-4-metilbenzamida



A una mezcla de sal del ácido 4-([[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)amino)benzamidinacético (1,6 g) y DMF (120 ml), se añadieron éster 4-nitrofenílico del ácido 4-metilbenzoico [nº de CAS 15023-67-3] (815 mg) y trietilamina (1,21 ml), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente en la disolución de la reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (1,01 g).

RMN ¹H (CD₃OD): δ = 2,39 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,65-6,67 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H)

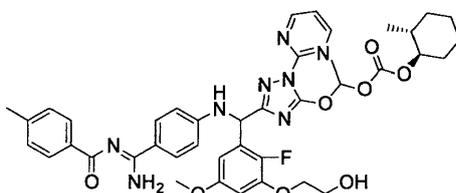
(9b) Éster (1*R*,2*R*)-2-metilciclohexílico, éster 1-cloroetílico del ácido carbónico



A una mezcla de cloroformato de 1-cloroetilo [CSA nº 50893-53-3] (0,416 ml), piridina (0,624 ml), y THF (25 ml), se añadió (1*R*,2*R*)-2-metilciclohexanol [nº de CAS 19043-03-9] (441 mg) disuelto en THF (5 ml) a -78°C. Después de agitar la mezcla toda la noche a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla acetato de etilo (100 ml) y heptano (100 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 N (50 ml), con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), con agua (50 ml), y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (482 mg).

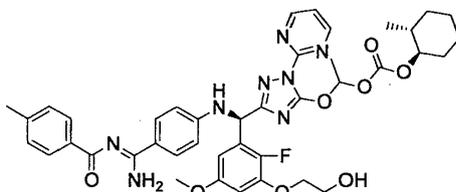
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1,5 H), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 1,5 H), 1,03-1,13 (m, 1H), 1,18-1,28 (m, 1H), 1,31-1,40 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 10,0 Hz, 1,5 H), 1,86 (d, *J* = 9,6 Hz, 1,5 H), 2,03-2,11 (m, 1H), 4,32 (q, *J* = 9,6 Hz, 0,5 H), 4,33 (q, *J* = 10,0 Hz, 0,5 H), 6,42-6,48 (m, 1H)

(9c) Éster (1*R*,2*R*)-2-metilciclohexílico, éster 1-(5-((4-{amino[4-metilbenzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico



A una mezcla de *N*-[1-amino-1-(4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino]fenil)metiliden]-4-metilbenzamida (230 mg) y DMF (3 ml), se añadieron secuencialmente hidrogenocarbonato de potasio (113 mg) y éster (1*R*,2*R*)-2-metilciclohexílico, éster 1-cloroetilico del ácido carbónico (250 mg), y la mezcla resultante se agitó a 55°C durante 24 horas y a temperatura ambiente durante otros 2 días. La disolución de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (disolvente mixto de acetonitrilo-agua) para obtener el compuesto del subtítulo (129,2 mg).

(9d) Éster (1*R*,2*R*)-2-metilciclohexílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-{amino[4-metilbenzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico



Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500, se separó (resolución óptica) éster (1*R*,2*R*)-2-metilciclohexílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-{amino[4-metilbenzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico (129 mg) en las condiciones a continuación para obtener un producto toscamente purificado del compuesto del subtítulo, una mezcla de diastereoisómeros, en la tercera fracción.

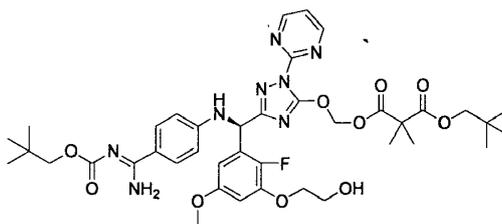
Tiempo de retención de HPLC; 15 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.)

El producto toscamente purificado obtenido se purificó de nuevo usando una columna SUMICHIRAL OA-2500 (30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (15,6 mg) como una mezcla de diastereoisómeros.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,98-1,08 (m, 1H), 1,11-1,27 (m, 3H), 1,48-1,55 (m, 1H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,91-1,95 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,23 (dt, *J* = 4,4, 10,0 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H)

Ejemplo 10

Éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((*R*)-(4-{amino(2,2-dimetilpropoxycarbonilimino)metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxetoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



A una mezcla de acetato del éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((4-carbamimidofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico (Ejemplo 18e, 70 mg) y DMA (2 ml), se añadieron éster 4-nitrofenílico, éster 2,2-dimetilpropílico del ácido carbónico [nº de CAS 158810-98-1] (70 mg) y trietilamina (0,07 ml), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del subtítulo.

El racemato se resolvió ópticamente en las condiciones a continuación usando una columna SUMICHIRAL OA-2500 para obtener un producto toscamente purificado del compuesto del subtítulo en la última fracción.

Tiempo de retención de HPLC; 14 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 20 ml/min.)

El producto toscamente purificado obtenido se purificó de nuevo usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S (30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 15 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (15,77 mg).

RMN ¹H (CD₃OD): δ = 0,71 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 3,55 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,88 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,13-6,17 (m, 2H), 6,60 (dd, *J* = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,78-6,80 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,70-7,72 (m, 2H), 8,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

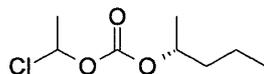
20 Ejemplo 11-1

Éster (*R*)-1-metilbutílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etílico del ácido carbónico (Diastereoisómero 1)

Ejemplo 11-2

25 Éster (*R*)-1-metilbutílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etílico del ácido carbónico (Diastereoisómero 2)

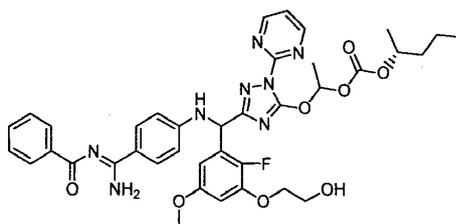
(11a) Éster (*R*)-1-metilbutílico, éster 1-cloroetílico del ácido carbónico



A una mezcla de cloroformiato de 1-cloroetilo (1,19 ml), piridina (1,49 ml), y THF (100 ml), se añadió (*R*)-(-)-2-pentanol [nº de CAS 31087-44-2] (1 ml) disuelto en THF (3 ml) a -78°C. Después de agitar la mezcla toda la noche a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y heptano a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 N, con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, con agua, y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (1,8 g) como un producto bruto.

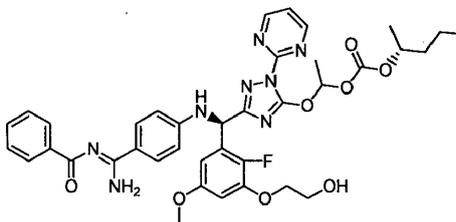
35 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,93 (td, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 3H), 1,31 (dd, *J* = 7,2, 6,4 Hz, 3H), 1,36-1,44 (m, 2H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 4,80-4,87 (m, 1H), 6,43 (q, *J* = 5,6 Hz, 1H)

(11b) Éster (*R*)-1-metilbutílico, éster 1-(5-((4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etílico del ácido carbónico



5 A una mezcla de *N*-[1-amino-1-(4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino)fenil]metiliden]benzamida (Ejemplo 1a, 150 mg) y DMF (3 ml), se añadieron secuencialmente hidrogenocarbonato de potasio (150 mg) y éster (*R*)-1-metilbutílico, éster 1-cloroetílico del ácido carbónico (150 mg), y la mezcla resultante se agitó a 55°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (disolvente mixto de acetonitrilo-agua) para obtener el compuesto del subtítulo (130 mg).

(11c) Éster (*R*)-1-metilbutílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etílico del ácido carbónico



10 Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500, se separó (resolución óptica) éster (*R*)-1-metilbutílico, éster 1-(5-((4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etílico del ácido carbónico (130 mg) en las condiciones a continuación para obtener el compuesto del subtítulo en la tercera fracción (23,7 mg) y la cuarta fracción (26,8 mg).

15 Tiempo de retención de HPLC; (la tercera fracción) 12 min., (la cuarta fracción) 14 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.).

La tercera fracción (Diastereoisómero 1)

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,98 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,76-4,79 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 4,8, 2,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (q, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,34-8,37 (m, 2H), 8,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

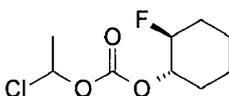
La cuarta fracción (Diastereoisómero 2)

25 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,69-3,98 (m, 2H), 4,08-4,12 (m, 2H), 4,72-4,77 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 4,8, 2,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (q, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,34-8,37 (m, 2H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

Ejemplo 12

30 Éster (1*S*,2*S*)-2-fluorociclohexílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etílico del ácido carbónico

(12a) Éster (1*S*,2*S*)-2-fluorociclohexílico, éster 1-cloroetílico del ácido carbónico

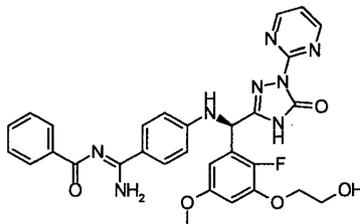


35 A una mezcla de cloroformiato de 1-cloroetilo (1,0 ml), piridina (1,0 ml), y diclorometano (30 ml), se añadió (1*S*,2*S*)-2-fluorociclohexanol [nº de CAS 292150-03-9] (900 mg) disuelto en diclorometano (10 ml) a -78°C. Después de agitar la mezcla resultante toda la noche a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla diclorometano (30 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 N y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a

presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (480 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,24-1,64 (m, 4H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,08-2,22 (m, 2H), 4,36-4,57 (m, 1H), 4,72-4,82 (m, 1H), 6,27 (q, *J* = 5,6 Hz, 1H)

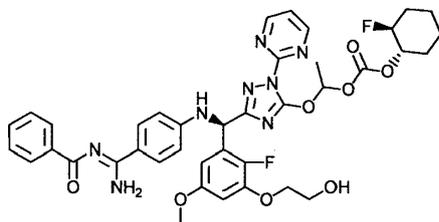
5 (12b) *N*-[1-amino-1-(4-[[*(R)*]-2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino)fenil]metiliden]benzamida



10 A una mezcla de sal del ácido 4-[[*(R)*]-2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino}benzamidinacético [nº de CAS 951803-91-1] (5,6 g) y DMF (200 ml), se añadieron éster 4-nitrofenílico del ácido benzoico (2,89 g) y trietilamina (4,7 ml), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (6,5 ml) a la disolución de la reacción, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó toscamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (disolvente mixto de acetonitrilo-agua, que contiene 0,1% de ácido acético), y el producto toscamente purificado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (4,48 g).

15 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 3,73 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,61-6,71 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,22 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 2H), 8,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

20 (12c) Éster (1*S*,2*S*)-2-fluorociclohexílico, éster 1-(5-[[*(R)*]-4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico



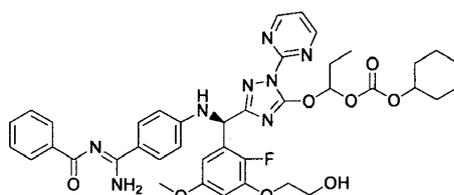
25 A una mezcla de *N*-[1-amino-1-(4-[[*(R)*]-2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino)fenil]metiliden]benzamida (200 mg) y DMF (3 ml), se añadieron secuencialmente hidrogenocarbonato de potasio (200 mg), éster (1*S*,2*S*)-2-fluorociclohexílico, éster 1-cloroetilico del ácido carbónico (200 mg), y yoduro de sodio (100 mg), y la mezcla resultante se agitó a 55°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se purificó toscamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (110 mg) como un producto toscamente purificado.

30 El producto toscamente purificado obtenido se purificó usando SUMICHIRAL OA-2500 (30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (60,5 mg) como una mezcla de diastereoisómeros.

35 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 1,24-1,64 (m, 4H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,75, 1,78 (cada d, *J* = 5,6 Hz, *J* = 5,2 Hz, total 3H), 2,05-2,22 (m, 2H), 3,69, 3,73 (cada s, total 3H), 3,98 (br. s, 2H), 4,09-4,13 (m, 2H), 4,32-4,55 (m, 1H), 4,68-4,80 (m, 1H), 5,54-5,57 (m, 1H), 6,12, 6,17 (cada d, *J* = 7,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, total 1H), 6,43-6,47 (m, 1H), 6,30, 6,72 (cada dd, *J* = 4,8, 3,2 Hz, *J* = 4,4, 2,8 Hz, total 1H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,92, 6,98 (cada q, *J* = 4,4 Hz, total 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,81-8,83 (m, 2H)

Ejemplo 13

Éster ciclohexílico, éster 1-(5-[[*(R)*]-4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)propílico del ácido carbónico



5 A una mezcla de *N*-[1-amino-1-(4-(((*R*)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)fenil)metiliden]benzamida (Ejemplo 12b, 200 mg) y DMA (2 ml), se añadieron éster ciclohexílico, éster 1-cloropropílico del ácido carbónico [nº de CAS 108098-53-9] (300 mg) e hidrogenocarbonato de potasio (100 mg), y la mezcla resultante se agitó a 55°C durante 36 horas. La mezcla resultante se vertió en acetato de etilo y agua. Después de agitar la mezcla, la capa orgánica se recogió, se lavó secuencialmente dos veces con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó toscamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener un producto toscamente purificado (120 mg).

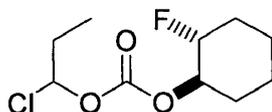
El producto toscamente purificado obtenido se purificó usando SUMICHIRAL OA-2500S (30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (101 mg) como una mezcla de diastereoisómeros.

15 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 1,06, 1,08 (cada t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,22-1,39 (m, 5H), 1,47-1,52 (m, 1H), 1,59-1,87 (m, 4H), 1,98-2,06 (m, 2H), 3,72, 3,73 (cada s, 3H), 3,89 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,47-4,54 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,61 (dd, *J* = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 6,71-6,84 (m, 4H), 7,41-7,52 (m, 4H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

Ejemplo 14

20 Éster *trans*-2-fluoro-ciclohexílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)propílico del ácido carbónico

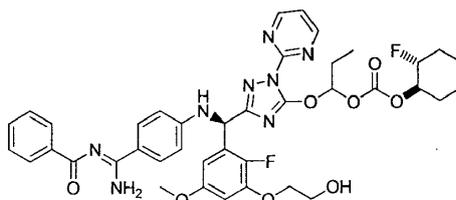
(14a) Éster *trans*-2-fluorociclohexílico, éster 1-cloropropílico del ácido carbónico



25 Se disolvieron cloroformiato de 1-cloropropilo [nº de CAS 92600-20-9] (2,99 g) y piridina (1,62 ml) en diclorometano (30 ml), y se le añadió gota a gota, con enfriamiento con hielo, una disolución de *trans*-2-fluorociclohexanol [nº de CAS 14365-32-3] (2,36 g) en diclorometano. Después de agitar la mezcla resultante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N, con agua, y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (2,731 g).

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,22-1,52 (m, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 2H), 2,03-2,21 (m, 4H), 4,37-4,57 (m, 1H), 4,73-4,81 (m, 1H), 6,27 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H)

(14b) éster *trans*-2-fluoro-ciclohexílico, éster 1-(5-((*R*)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloxi)propílico del ácido carbónico



35 A una mezcla de *N*-[1-amino-1-(4-(((*R*)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)fenil)metiliden]benzamida (Ejemplo 12b, 500 mg) y DMF (5 ml), se añadieron éster *trans*-2-fluorociclohexílico, éster 1-cloropropílico del ácido carbónico (998 mg), yoduro de sodio (625 mg), e hidrogenocarbonato de potasio (100 mg), y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 76 horas. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente dos

40

veces con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó toscamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener un producto toscamente purificado.

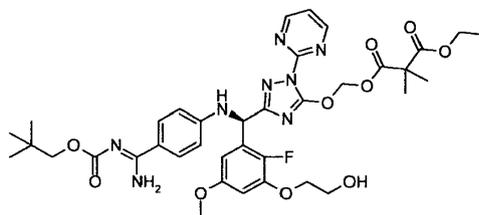
- 5 El producto toscamente purificado obtenido se purificó usando SUMICHIRAL OA-2500S en las condiciones a continuación para obtener el compuesto del subtítulo (114 mg) como una mezcla de diastereoisómeros.

Tiempo de retención de HPLC; 11 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500S, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.)

- 10 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 1,07, 1,09 (cada t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18-1,36 (m, 3H), 1,40-1,54 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,23-4,44 (m, 1H), 4,52-4,64 (m, 1H), 6,07-6,11 (m, 1H), 6,59-6,63 (m, 1H), 6,72-6,84 (m, 4H), 7,41-7,52 (m, 4H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,86, 8,87 (cada d, J = 4,4 Hz, 2H)

Ejemplo 15

- 15 Éster etílico, éster 5-((R)-4-{amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxi]-fenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



- 20 A una mezcla de éster 2,2-dimetilpropílico del ácido [1-amino-1-[4-((5-clorometoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)amino]fenil]metiliden]carbámico (Ejemplo 2b, 100 mg), hidrogenocarbonato de potasio (107 mg), y DMF (8 ml), se añadieron yoduro de sodio (113 mg) y éster monoetilico del ácido 2,2-dimetilmalónico [nº de CAS 5471-77-2] (121 mg), y la mezcla resultante se agitó a 45°C toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del subtítulo.

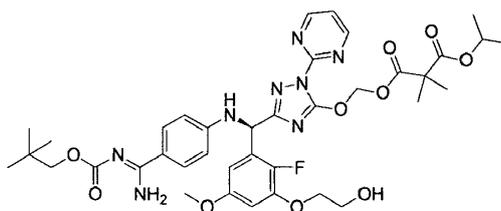
- 25 Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500, se separó (resolución óptica) el racemato del compuesto del subtítulo en las condiciones a continuación para obtener el compuesto del subtítulo (36 mg) en la última fracción.

Tiempo de retención de HPLC; 11 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.)

- 30 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,96 (s, 9H), 1,05 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,94-4,02 (m, 4H), 4,08 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,16 (J = 6,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 3,2, 4,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

Ejemplo 16

Éster isopropílico, éster 5-((R)-4-{amino(2,2-dimetilpropoxycarbonilimino)metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



- 35 A una mezcla de éster 2,2-dimetilpropílico del ácido [1-amino-1-[4-((5-clorometoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)amino]fenil]metiliden]carbámico (Ejemplo 2b, 70 mg), hidrogenocarbonato de potasio (74 mg), y DMF (5 ml), se añadieron yoduro de sodio (79 mg) y éster monoisopropílico del ácido 2,2-dimetilmalónico [nº de CAS 7695-26-3] (92 mg), y la mezcla resultante se agitó a 45°C toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo
- 40

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del subtítulo.

Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500, el racemato obtenido se separó (resolución óptica) en las condiciones a continuación para obtener el compuesto del subtítulo (28 mg) en la última fracción.

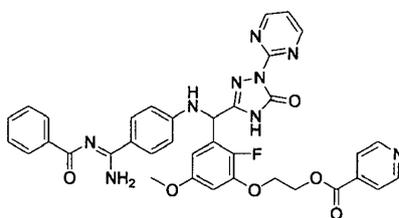
- 5 Tiempo de retención de HPLC; 11 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.).

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,99 (s, 9H), 1,06 (d, 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, 6,4 Hz, 3H), 1,38 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,96 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,90 (sept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 2,8, 6,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 2,8, 4,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

Ejemplo 17

Éster 2-(3-((*R*)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[5-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido isonicotínico

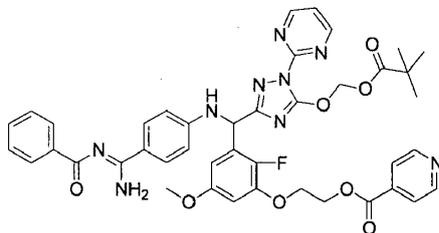
- 15 (17a) Éster 2-(3-[(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido isonicotínico



- 20 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (0,348 ml) con enfriamiento con hielo a una mezcla de ácido 4-piridincarboxílico [n° de CAS 55-22-1] (61,6 mg), TFFH (132 mg), y diclorometano (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota a la mezcla, una mezcla de *N*-[1-amino-1-(4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil]amino)fenil]metiliden]benzamida (Ejemplo 1a, 150 mg), DMAP (5 mg), y DMF (2,5 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días, el disolvente en la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (disolvente mixto de acetonitrilo-agua, que contiene 0,1% de ácido acético) para obtener el compuesto del subtítulo (188 mg).

- 25 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 3,71 (s, 3H), 4,43 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,71 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 6,02 (s, 1H), 6,64-6,67 (m, 1H), 6,75-6,78 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

- 30 (17b) Éster 2-(3-[(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[5-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido isonicotínico

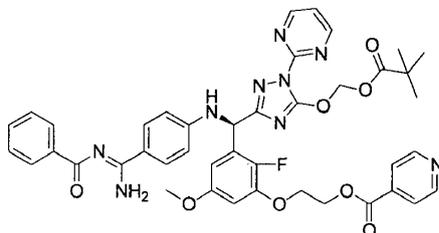


- 35 En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de éster 2-(3-[(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[5-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido isonicotínico (31,3 mg), éster clorometílico del ácido 2,2-dimetilpropiónico (9,1 mg), hidrogenocarbonato de potasio (6,7 mg), y DMF (2 ml) a 45°C durante 20 horas. La mezcla se vertió en acetato de etilo (100 ml) y agua (20 ml). Después de agitar la mezcla, la capa orgánica se recogió, se lavó secuencialmente tres veces con agua (20 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (12,2 mg).

- 40 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,15 (s, 9H), 3,70 (s, 3H), 4,37 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,72 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 5,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 2,9, 6,6 Hz, 1H), 6,69

(dd, $J = 2,9, 5,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,43 (tt, $J = 1,3, 7,5$ Hz, 2H), 7,49 (tt, $J = 1,3, 7,5$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,1, 6,6$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,36 (dd, $J = 1,3, 7,5$ Hz, 2H), 8,77 (dd, $J = 1,1, 6,6$ Hz, 2H), 8,84 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H)

5 (17c) Éster 2-(3-((*R*)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[5-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido isonicotínico



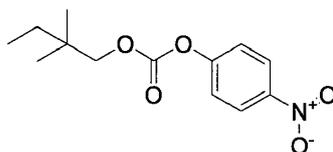
10 Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S, se separó (resolución óptica) éster 2-(3-((4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[5-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido isonicotínico (12,2 mg) en las condiciones a continuación para obtener el compuesto del subtítulo (3,8 mg) en la primera fracción.

Tiempo de retención de HPLC; 10 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500S, 20 mm ϕ x 25 cm, fase móvil: acetonitrilo, velocidad de elución: 20 ml/min.)

Ejemplo 18

15 Éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((*R*)-(4-{amino[2,2-dimetilbutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico

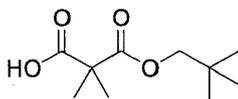
(18a) Éster 4-nitrofenílico, éster 2,2-dimetilbutílico del ácido carbónico



20 A una mezcla de cloruro de 4-nitrofenilo (1,97 g), 2,2-dimetilbutan-1-ol [n $^{\circ}$ de CAS 1185-33-7] (1 g), y diclorometano (30 ml), se añadió piridina (1,58 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. Después de agitar la mezcla resultante, la capa orgánica se recogió, se lavó secuencialmente dos veces con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (2,23 g).

25 RMN ^1H (CDCl $_3$): $\delta = 0,89$ (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,97 (s, 6H), 1,38 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)

(18b) Éster mono-(2,2-dimetilpropílico) del ácido 2,2-dimetilmalónico



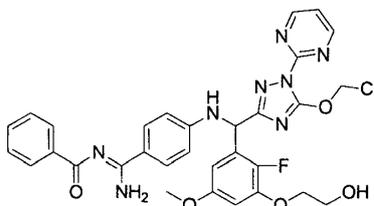
30 A una mezcla de éster mono-*t*-butílico del ácido 2,2-dimetilmalónico (10 g), 2,2-dimetil-1-propanol [n $^{\circ}$ de CAS 75-84-3] (5,15 g), DMAP (1,3 g), y diclorometano (100 ml), se añadió WSC (12,2 g) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron TBME y agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener éster (2,2-dimetilpropílico) del éster *t*-butílico del ácido 2,2-dimetilmalónico (12 g).

40 A una disolución del éster (2,2-dimetilpropílico) del éster *t*-butílico del ácido 2,2-dimetilmalónico (12 g) en diclorometano (100 ml), se añadió TFA (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla. Después de agitar la mezcla resultante, la capa orgánica se recogió, se lavó secuencialmente con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y se añadió tolueno al filtrado obtenido, después de lo cual la mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (8,7 g).

RMN ¹H (CD₃OD): δ = 0,94 (s, 9H), 1,41 (s, 6H), 3,81 (s, 2H)

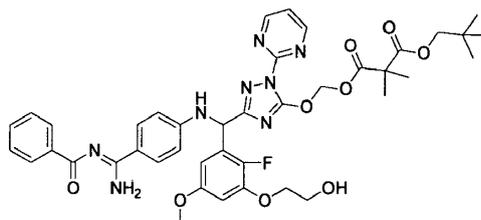
- 5 (18c) *N*-[1-amino-1-[4-((5-clorometoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*)-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]amino)fenil]metiliden]benzamida



- A una mezcla de diclorometano (20 ml), THF (20 ml), y agua (20 ml), se añadieron secuencialmente *N*-[1-amino-1-
 10 (4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*)-[1,2,4]triazol-3-il]metil]amino)fenil]metiliden]benzamida (Ejemplo 1a, 901 mg), hidrogenocarbonato de sodio (632 mg), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (102 mg). Después de enfriar la mezcla resultante a -10°C, se le añadió gota a gota con agitación una mezcla de clorosulfato de clorometilo (373 mg) y diclorometano (5 ml), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano (10 ml), THF (10 ml), y agua (10 ml) a la
 15 mezcla, y la mezcla resultante se enfrió de nuevo a -10°C, después de lo cual se le añadió gota a gota con agitación una mezcla de clorosulfato de clorometilo (373 mg) y diclorometano (5 ml), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó, después de lo cual la capa orgánica se recogió. Se añadieron acetato de etilo (80 ml) y THF (20 ml) a la capa acuosa, y la mezcla resultante se agitó de nuevo, después de lo cual la capa orgánica se recogió. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró, y el filtrado obtenido
 20 se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (340 mg).

- RMN ¹H (CD₃OD): δ = 3,73 (s, 3H), 3,88 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 3,6, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 3,6, 5,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,88 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H)

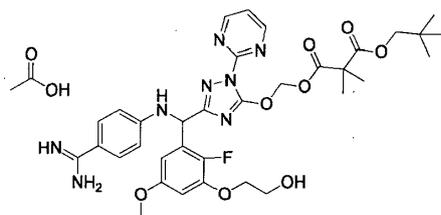
- (18d) Éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



- Una mezcla de *N*-[1-amino-1-[4-((5-clorometoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*)-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]amino)fenil]metiliden]benzamida (500 mg), éster mono-(2,2-dimetilpropílico) del ácido 2,2-dimetilmalónico (1,56 g), yoduro de sodio (1,16 g), hidrogenocarbonato de potasio (543 mg), y DMA (50 ml) se agitó a 50°C durante 7 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se le añadió acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente dos veces con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido
 35 se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (500 mg).

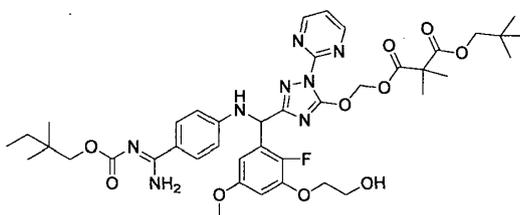
- RMN ¹H (CD₃OD): δ = 0,70 (s, 9H), 1,36 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 3,55 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,85-3,93 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 2,8, 4,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40-7,53 (m, 4H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,22-8,28 (m, 2H), 8,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

- (18e) acetato del éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((4-carbamimidofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



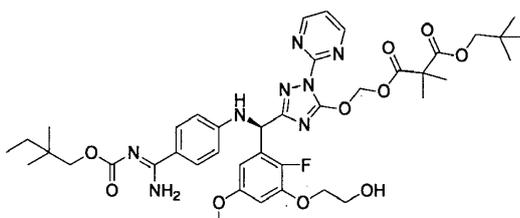
5 A una mezcla de éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico (500 mg) y metanol (4 ml), se añadió ácido acético (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (disolvente mixto de acetonitrilo-agua, que contiene 0,1% de ácido acético) para obtener el compuesto del subtítulo (430 mg).

(18f) Éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((4-{amino[2,2-dimetilbutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



10 A una mezcla de acetato del éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((4-{carbami-doilfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico (270 mg), éster 4-nitrofenílico, éster 2,2-dimetilbutílico del ácido carbónico (141 mg), y THF (10 ml), se añadió trietilamina (0,17 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. Se añadió ácido acético (0,3 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de metanol-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo.

15 (18 g) Éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((*R*)-(4-{amino[2,2-dimetilbutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico



20 Usando una columna SUMICHIRAL OA-2500, se separó (resolución óptica) éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((4-{amino[2,2-dimetilbutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico en las condiciones a continuación para obtener un producto toscamente purificado del compuesto del subtítulo en la última fracción.

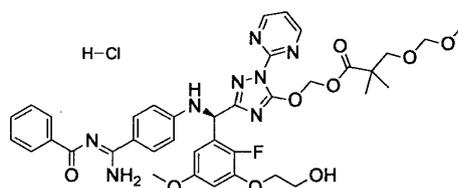
25 Tiempo de retención de HPLC; 13 min. (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 20 ml/min.)

El producto toscamente purificado obtenido se purificó de nuevo usando una columna SUMICHIRAL OA-2500S (30 mmφ x 25 cm, fase móvil: metanol, velocidad de elución: 20 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (88,80 mg).

30 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 0,74 (s, 9H), 0,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (s, 6H), 1,32-1,43 (m, 8H), 3,55 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,85-3,91 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

Ejemplo 19

Hidrocloruro del éster 5-((*R*)-[4-(amino[benzoilimino]metil]fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico

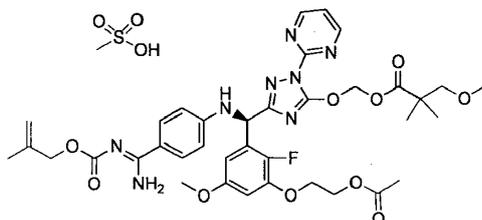


5 A una mezcla de éster 5-((*R*)-[4-(amino[benzoilimino]metil]fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico (Ejemplo 1f, 300 mg), TBME (4 ml), tolueno (4 ml), y alcohol isopropílico (2 ml), se añadió lentamente una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,098 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El disolvente en la disolución de la reacción se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (333 mg).

10 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 1,10 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 2,8, 7,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 2,8, 4,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

15 Ejemplo 20

Metanosulfonato del éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-4-(amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil]fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico

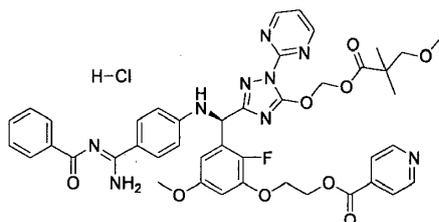


20 A temperatura ambiente, se disolvió éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-4-(amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil]fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (Ejemplo 6f, 50 mg) en acetato de etilo (5 ml), y se le añadió gota a gota una disolución de ácido metanosulfónico (0,0041 ml) en acetato de etilo (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se filtró. El filtrado obtenido se lavó con acetato de etilo y TBME, y se secó. Se obtuvo el compuesto del subtítulo (48 mg).

30 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ = 0,988 (s, 3H), 0,994 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,21-4,27 (m, 2H), 4,29-4,34 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,06 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 2,4, 4,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 10,06 (br. s, 1H), 10,70 (br. s, 1H), 11,97 (br. s, 1H)

Ejemplo 21

Hidrocloruro del éster 2-(3-((*R*)-[4-(amino[benzoilimino]metil]fenilamino)-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico



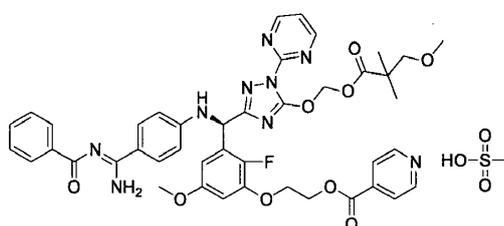
35 A una mezcla de éster 2-(3-((*R*)-[4-(amino[benzoilimino]metil]fenilamino)-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico (Ejemplo 4d,

208 mg), diclorometano (3 ml), y TBME (6 ml), se añadió gota a gota a temperatura ambiente una disolución 0,4 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,62 ml). Se añadió TBME (6 ml) a la mezcla resultante, y después de agitar la mezcla resultante durante 10 minutos, la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 2 minutos. Los precipitados se recuperaron mediante filtración, se lavaron dos veces con TBME (5 ml), y se secaron a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del subtítulo (192 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,13 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,36 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,71 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 2,8, 4,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,69 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 2H)

Ejemplo 22

Metanosulfonato del éster 2-(3-((R)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico

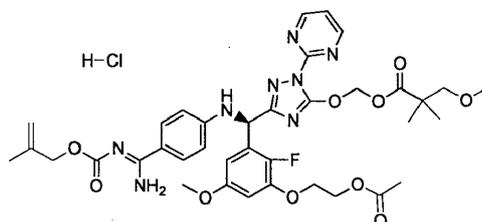


A una mezcla de éster 2-(3-((R)-(4-{amino[benzoilimino]metil}fenilamino)-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico (219 mg), diclorometano (3 ml), y TBME (6 ml), se añadió gota a gota a temperatura ambiente una mezcla de ácido metanosulfónico (0,0171 ml) y diclorometano (1 ml). Se añadió TBME (6 ml) a la mezcla resultante, y después de agitar la mezcla resultante durante 10 minutos, la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 2 minutos. Los precipitados se recuperaron mediante filtración, se lavaron dos veces con TBME (5 ml), y se secaron a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del subtítulo (206 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,13 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,31 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,70 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 2,8, 4,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (br. s, 1H), 7,16 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Ejemplo 23

Hidrocloruro de éster 5-[(R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico



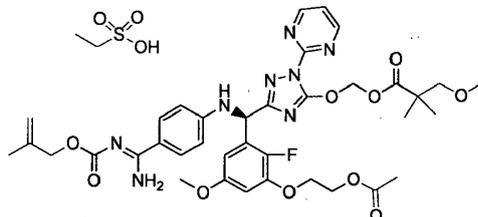
A una mezcla de éster 5-[(R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (Ejemplo 6f, 20 mg) y tolueno (4 ml), se añadió gota a gota, con agitación a temperatura ambiente, una dilución (0,2 ml) preparada añadiendo una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (0,32 ml) a acetato de etilo (10 ml). El disolvente en la mezcla se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (20 mg).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ = 1,007 (s, 3H), 1,010 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,21-4,29 (m, 2H), 4,31-4,38 (m, 2H), 4,65 (br. s, 2H), 4,98 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,05 (s, 3H), 6,68-6,78 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,94 (d, J = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de masas (ESI) m/z: 779 (M+H)⁺

Ejemplo 24

Etanosulfonato del éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico

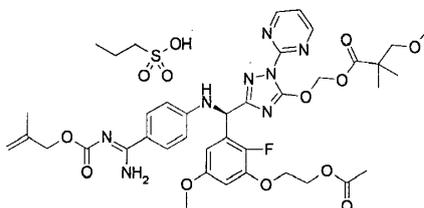


5 A temperatura ambiente, se disolvió éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (Ejemplo 6f, 100 mg) en acetato de etilo (10 ml), y se le añadió gota a gota una disolución de ácido etanosulfónico (14,2 mg) en acetato de etilo (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el sólido precipitado se filtró. El filtrado obtenido se lavó con TBME y se secó. Se obtuvo el compuesto del subtítulo (103 mg).

10 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 1,068 (s, 3H), 1,073 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,79 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,11-6,13 (m, 3H), 6,63 (dd, *J* = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 3,2, 4,8 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,88 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

Ejemplo 25

Propanosulfonato del éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico

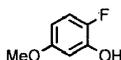


20 A temperatura ambiente, se disolvió éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (Ejemplo 6f, 100 mg) en acetato de etilo (10 ml), y se le añadió gota a gota una disolución de ácido 1-propanosulfónico [nº de CAS 5284-66-2] (13,5 mg) en acetato de etilo (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, y el sólido precipitado se filtró. Los sólidos recuperados mediante filtración se lavaron con acetato de etilo y TBME, y se secaron. Se obtuvo el compuesto del subtítulo (90 mg).

25 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,068 (s, 3H), 1,073 (s, 3H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,73-2,78 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,11-6,13 (m, 3H), 6,63 (dd, *J* = 3,2, 7,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 3,2, 4,8 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,88 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

Ejemplo 26

2-Fluoro-5-metoxifenol



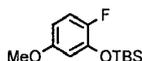
35 A un matraz, se añadieron 4-fluoroanisol (20,00 g, 159 mmoles), *N, N, N', N', N''*-pentametildietilentiaramina (27,75 g, 160 mmoles), y tetrahidrofurano (100 ml), y la mezcla resultante se enfrió a -70°C en una atmósfera de nitrógeno. A la disolución, se añadió gota a gota *n*-butil-litio (59,2 ml, 163 mmoles, 2,76 M, en hexano), y tres horas más tarde se añadió borato de trimetilo (39,8 ml, 357 mmoles). Una hora más tarde, la mezcla de reacción se calentó a -10°C, y se le añadió ácido acético (28,0 ml). La temperatura de reacción se cambió a 5°C, y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (30 ml), después de lo cual la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió una disolución acuosa

de sulfito de sodio al 10%, y la mezcla resultante se extrajo con *tert*-butil metil éter. A la capa orgánica, se añadió una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio, y la mezcla resultante se extrajo. Después de añadir ácido clorhídrico 5 N a la capa acuosa para ajustar el pH a 6, la mezcla resultante se extrajo con *tert*-butil metil éter. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución salina al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (21,7 g) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,76 (s, 3H), 5,43 (bs, 1H), 6,34-6,40 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 3,1, 7,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 9,0, 10,3 Hz, 1H).

Ejemplo 27

10 *tert*-Butil(2-fluoro-5-metoxifenoxi)dimetilsilano

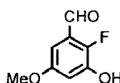


A un matraz, se añadieron 2-fluoro-5-metoxifenol (6,00 g, 42 mmoles), trietilamina (5,77 g, 57 mmoles), y tetrahidrofurano (36,0 ml), y la mezcla resultante se enfrió en un baño de agua con hielo en una atmósfera de nitrógeno. A la disolución, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (6,89 g, 44 mmoles) en tetrahidrofurano (30,0 ml), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadieron heptano y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio, y la mezcla resultante se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (10,2 g) como un aceite rojo parduzco claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,19 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 3,74 (s, 3H), 6,38-6,44 (m, 1H), 6,47 (dd, *J* = 3,0, 7,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,9, 10,4 Hz, 1H).

Ejemplo 28

2-Fluoro-3-hidroxi-5-metoxibenzaldehído

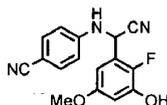


A un matraz, se añadieron *tert*-butil(2-fluoro-5-metoxifenoxi)dimetilsilano (6,00 g, 23 mmoles), *N,N,N',N'',N''*-pentametildietilentríamina (4,87 g, 28 mmoles), y tetrahidrofurano (48,0 ml), y la mezcla resultante se enfrió a -72°C en una atmósfera de nitrógeno. A la disolución, se añadió gota a gota *n*-butil-litio (10,2 ml, 28 mmoles, 2,76 M, en hexano), y la mezcla resultante se agitó a -56°C durante 3 horas. A la disolución, se añadió una disolución de *N,N*-dimetilformamida (3,42 g, 47 mmoles) en tetrahidrofurano (6,0 ml), y la mezcla resultante se calentó a 10°C, después de lo cual se le añadió agua, y las dos capas de la disolución de la reacción se agitaron toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió heptano a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se recogió. Se añadió tolueno a la capa acuosa. A la mezcla resultante, se añadió ácido clorhídrico 5 N para ajustar el pH a 2, y se extrajo la mezcla resultante. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida, después de lo cual se añadió una mezcla de tolueno y acetato de etilo al residuo de la concentración resultante, y la mezcla resultante se purificó mediante suspensión. El producto purificado obtenido se filtró y se secó para obtener el compuesto del subtítulo (3,16 g) como un sólido marrón claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,81 (s, 3H), 6,80-6,90 (m, 2H), 10,30 (s, 1H).

Ejemplo 29

4-[[Ciano(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)metil]amino]benzonitrilo

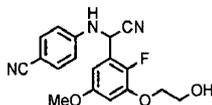


En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución de 2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (17,01 g, 100 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (11,81 g, 100 mmoles), e hidrocloreuro de guanidina (287 mg, 3 mmoles) en metanol (85 ml) a 40°C durante 1,5 horas. A continuación, se le añadió gota a gota cianuro de trimetilsililo (18,1 ml, 130 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 22 horas. Después de enfriar la mezcla con enfriamiento a 15°C, se le añadió gota a gota una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 3% (87,65 g), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora con enfriamiento a 10°C. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del subtítulo (27,91 g) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,76 (s, 3H), 5,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,59-6,63 (m, 2H), 6,80 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 9,44 (brs, 1H).

Ejemplo 30

4-((Ciano[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)amino)benzonitrilo



5

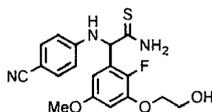
En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 4-[[ciano (2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)metil]amino]benzonitrilo (1,49 g, 5 mmoles), 2-cloroetanol (1,61 g, 20 mmoles), yoduro de sodio (3,00 g, 20 mmoles), carbonato de potasio (967 mg, 7 mmoles), y *N,N*-dimetilformamida (7,43 ml) a 70°C durante 13,5 horas. Después de enfriar la mezcla, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se extrajo. La capa orgánica se lavó con disolución salina al 10%, y después se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del subtítulo (2,77 g) como un aceite amarillo-marrón.

10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,82 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 3H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,62-6,69 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 31

15 2-(4-Cianofenilamino)-2-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]tioacetamida



El producto bruto de 4-((ciano[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)amino)benzonitrilo (2,77 g) obtenido en el Ejemplo 30 se disolvió en tetrahidrofurano (4,26 ml) y metanol (4,26 ml), y se le añadió gota a gota a temperatura ambiente una disolución acuosa de sulfuro de amonio al 20% (8,54 ml, 25 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura. Después de que la reacción se terminó, se añadió agua (4,26 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. El sólido precipitado se filtró. El filtrado obtenido se lavó secuencialmente con agua y *tert*-butil metil éter, y se secó para obtener el compuesto del subtítulo (1,87 g) como un sólido amarillo pálido.

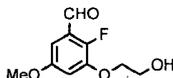
20

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3,68-3,73 (m, 5H), 4,02-4,07 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 6,68-6,73 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 9,53 (brs, 1H), 9,94 (brs, 1H).

25

Ejemplo 32

2-Fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxi-benzaldehído



En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (17,01 g, 100 mmoles), 2-cloroetanol (8,72 ml, 130 mmoles), yoduro de sodio (19,49 g, 130 mmoles), carbonato de potasio (17,97 g, 130 mmoles), y *N,N*-dimetilformamida (85 ml) a 100°C durante 4,25 horas, después de lo cual se le añadieron 2-cloroetanol (4,70 ml, 70 mmoles), yoduro de sodio (10,49 g, 70 mmoles), carbonato de potasio (9,68 g, 70 mmoles), y *N,N*-dimetilformamida (17 ml), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4,25 horas. A la mezcla, se añadieron 2-cloroetanol (2,01 ml, 30 mmoles), yoduro de sodio (4,50 g, 30 mmoles), y carbonato de potasio (4,15 g, 30 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 7 horas, después de lo cual se le añadió 2-cloroetanol (2,01 ml, 30 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Después de enfriar la mezcla, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto que contiene el compuesto del subtítulo (17,70 g) como un sólido rojo-marrón.

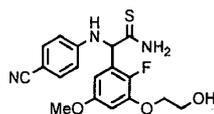
35

40

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,17 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,98-4,04 (m, 2H), 4,14-4,17 (m, 2H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 10,36 (s, 1H).

Ejemplo 33

2-(4-Cianofenilamino)-2-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]tioacetamida

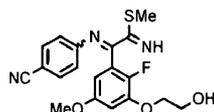


En una atmósfera de nitrógeno, a una disolución del producto bruto que contiene 2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxi-benzaldehído (16,68 g, 77,9 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (9,20 g, 77,9 mmoles), e hidrocloreto de guanidina (372 mg, 3,9 mmoles) en metanol (132 ml), se añadió cianuro de trimetilsililo (12,09 g, 116,9 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 19 horas. Después de enfriar la mezcla, se le añadió tetrahidrofurano (132 ml) con enfriamiento con agua, y se añadió gota a gota a la mezcla resultante una disolución acuosa de sulfuro de amonio al 20% (133 ml), después de lo cual la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y una disolución salina al 5%, y la mezcla resultante se extrajo. La capa orgánica se lavó con disolución salina al 5% y después se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (100 ml) al residuo obtenido, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Posteriormente se añadió metanol (100 ml) al residuo obtenido, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (120 ml) al residuo obtenido, y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del subtítulo (20,46 g) como un sólido púrpura pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,68-3,73 (m, 5H), 4,02-4,07 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 6,68-6,73 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 9,53 (brs, 1H), 9,94 (brs, 1H).

Ejemplo 34

Éster metílico de 2-(4-cianofenilimino)-2-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]tioacetimidato

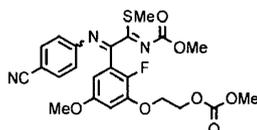


A una suspensión de 2-(4-cianofenilamino)-2-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]tioacetamida (100 g, 267 mmoles) en acetonitrilo (600 ml), con enfriamiento con agua, se añadió durante 20 minutos tetrafluoroborato de trimetiloxonio (39,5 g, 267 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la disolución, con enfriamiento con agua, se añadió durante 10 minutos dióxido de manganeso (139 g, 1,602 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió tolueno (500 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se filtró, después de lo cual la torta del filtro resultante se lavó con acetato de etilo. El filtrado obtenido y una disolución de lavado se combinaron, y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, con agua, y con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del subtítulo como un producto oleoso.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,35 y 2,40 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,01-6,06 (m, 1H), 6,48-6,55 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 35

Éster metílico, éster {3-[1-(4-cianofenilimino)-2-metoxicarbonilimino-2-metilsulfaniletíl]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}étilico del ácido carbónico

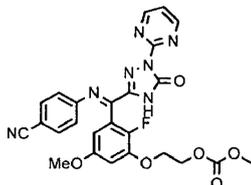


A una disolución del producto bruto de éster metílico de 2-(4-cianofenilimino)-2-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]tioacetimidato obtenido en el Ejemplo 34 en acetato de etilo (100 ml), se añadió tolueno (700 ml) seguido de cloroformiato de metilo (61,9 ml, 801 mmoles) y 2,4,6-colidina (123 ml, 935 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 85°C toda la noche. Después de enfriar la mezcla, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla resultante se extrajo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El filtrado obtenido se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y después se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del subtítulo (119,4 g) en forma de un producto oleoso.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,34 y 2,48 (s, 3H), 3,59-3,84 (m, 9H), 4,15 y 4,25 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,44 y 4,51 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 6,18 y 6,98 (dd, J = 3,2, 4,4 Hz, 1H), 6,52 y 6,71 (dd, J = 3,2, 6,8 Hz, 1H), 6,82 y 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 y 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Ejemplo 36

- 5 Éster metílico, éster 2-{3-[(4-cianofenilimino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido carbónico

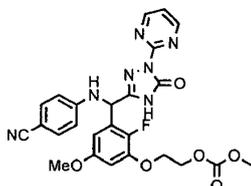


10 Una mezcla del producto bruto que contiene éster metílico, éster {3-[1-(4-cianofenilimino)-2-metoxicarbonilimino-2-metilsulfaniletíl]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido carbónico (37 g, 73,4 mmoles), tolueno (740 ml), pirimidin-2-il-hidrazina (8,08 g, 73,4 mmoles), y trietilamina (12,3 ml, 88,2 mmoles) se calentó a 50°C durante 10 minutos con agitación, se calentó gradualmente hasta 110°C, y se calentó a 110°C durante 4 horas con agitación. La mezcla se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente, y después el precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del subtítulo (23,89 g) como un polvo amarillo pálido.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,68 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,15 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 6,29 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 9,43 (brs, 1H).

Ejemplo 37

Éster metílico, éster 2-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido carbónico

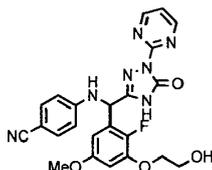


20 A una mezcla de éster metílico, éster 2-{3-[(4-cianofenilimino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido carbónico (2,0 g, 3,75 mmoles), 2-metilpiridina borano [nº de CAS 3999-38-0] (0,802 mg, 7,5 mmoles), metanol (6 ml), y agua (6 ml), se añadió gota a gota ácido acético (6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución de la reacción se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (6 ml). El sólido obtenido se secó bajo un caudal de aire para obtener un producto bruto del compuesto del subtítulo (2,02 g) como un sólido blanco.

25 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3,71 (s, 6H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 2H), 5,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60-6,68 (m, 1H), 6,72-6,85 (m, 3H), 7,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 12,26 (brs, 1H)

30 Ejemplo 38

4-[[[2-Fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino]benzonitrilo



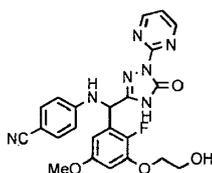
35 A una mezcla del producto bruto de éster metílico, éster 2-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido carbónico (2,02 g), metanol (6 ml), tetrahidrofurano (6 ml), y agua (2,3 ml), se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (3,71 ml, 18,6 mmoles). Se añadieron metanol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml), y agua (2 ml) a la disolución de la reacción, y la

mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas y 30 minutos. Se añadió ácido acético (4,25 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, después de lo cual se le añadió agua (20 ml) gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (6 ml) y *tert*-butil metil éter (6 ml). El sólido obtenido se secó bajo un caudal de aire para obtener el compuesto del subtítulo (1,576 g) como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 3,66-3,78 (m, 5H), 4,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,92 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,55-6,65 (m, 1H), 6,70-6,82 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 12,26 (brs, 1 H).

Ejemplo 39

10 4-[[[2-Fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino]benzonitrilo

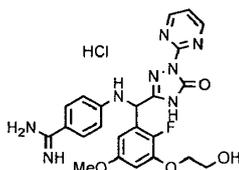


Una suspensión de éster metílico, éster 2-{3-[[4-cianofenilimino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etilico del ácido carbónico (25,0 g, 47,1 mmoles) y metanol (90 ml) se enfrió a 15°C. Se le añadió cianoborohidruro de sodio (5,45 g, 87 mmoles), y se aclaró con metanol (10 ml). Se le añadió ácido acético (21,5 ml, 375 mmoles) gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua, y se le añadieron tetrahidrofurano (100 ml) y una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (113 ml, 565 mmoles). Después de agitar la mezcla resultante durante 18 horas, la mezcla se enfrió a 15°C o menos, y se le añadió ácido acético (81 ml, 1,410 moles). A la disolución obtenida, se añadió a temperatura ambiente un cristal de siembra (5,0 mg) del compuesto del subtítulo, y se añadió agua (250 ml) gota a gota a la mezcla resultante, después de lo cual la mezcla resultante se agitó a 4°C durante 21,5 horas. La suspensión obtenida se filtró y se lavó con metanol acuoso al 25% (100 ml) y se secó a 40°C a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (21,1 g) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,70 (s, 3H), 3,73 (dt, *J* = 5,2, 5,2 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,92 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,53-6,63 (m, 1H), 6,70-6,84 (m, 3H), 7,41 (dt, *J* = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,81 (dd, *J* = 1,2, 4,8 Hz, 2H), 12,26 (brs, 1H).

Ejemplo 40

Hidrocloruro de 4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino]benzamidina

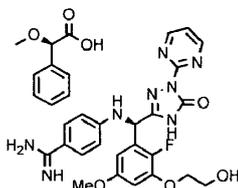


Una suspensión de 4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino]benzonitrilo (5,12 g, 97,6% de pureza, 10,5 mmoles) y metanol (15 ml) se enfrió a 5°C o menos. Se le añadió lentamente cloruro de acetilo (15 ml, 211 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 10°C o menos durante 18,5 horas. A la mezcla obtenida, se añadió metanol (25 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora o más. La mezcla se concentró a 10°C o menos a presión reducida, y se sometió posteriormente a destilación azeotrópica dos veces con metanol (20 ml). Se añadió metanol (15 ml) al residuo para disolver el mismo, y la mezcla resultante se enfrió a 10°C o menos. Se le añadió cloruro de amonio (5,05 g, 94,5 mmoles) seguido de una disolución de trietilamina (14,6 ml, 105 mmoles) en metanol (15 ml) a 20°C o menos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se añadió ácido clorhídrico 2 N (50 ml) a 20°C o menos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas o más. Después de enfriar a 10°C o menos, la suspensión obtenida se filtró y se lavó secuencialmente con agua (10 ml) y con *tert*-butil metil éter (10 ml). El sólido obtenido se secó a 40°C a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (4,7 g) como un sólido blanco.

RMN ¹H (CD₃OD): δ = 3,73 (s, 3H), 3,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 6,66-6,72 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

45 **Ejemplo 41**

(*R*)-Metoxifenilacetato de 4-[[(*R*)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino]benzamidina

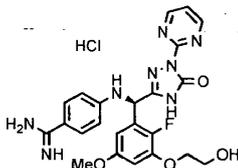


5 Una suspensión de hidrocloreto de 4-[[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino]benzamidina (4,73 g, pureza 92%, 8,2 mmoles) y metanol (131 ml) se calentó a 60°C para llevarla hasta disolución. Se le añadió trietilamina (1,71 ml, 12,3 mmoles) a 60°C, y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos o más. A la suspensión obtenida, se añadieron ácido (*R*)-(-)- α -metoxifenilacético (2,73 g, 16,4 mmoles) y ácido acético (4,35 ml) para llevarla hasta disolución. La disolución obtenida se dejó enfriar a 35°C, y se le añadió un cristal de siembra del compuesto del subtítulo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a 0°C durante 3 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó secuencialmente con etanol (13 ml) y *tert*-butil metil éter (13 ml), y después se secó a temperatura ambiente a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (2,1 g) como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 3,35 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,56 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,35 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 2H), 7,63 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 2H), 8,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 42

Hidrocloreto de 4-[[(*R*)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino]benzamidina



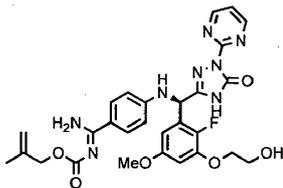
20 A una mezcla de (*R*)-metoxifenilacetato de 4-[[(*R*)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino]benzamidina (20 g, 30,2 mmoles), metanol (200 ml), y etanol (400 ml), se añadió ácido clorhídrico 5 N (20 ml, 100 mmoles) para disolver la misma. Se añadió un cristal de siembra del compuesto del subtítulo a la disolución de la reacción, y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se lavó secuencialmente con un disolvente mixto de etanol y metanol (etanol:metanol = 2:1, 50 ml) y *tert*-butil metil éter (50 ml). El sólido obtenido se secó bajo un caudal de aire para obtener el compuesto del subtítulo (14,52 g) como un sólido blanco.

25 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 3,73 (s, 3H), 3,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 6,66-6,72 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

Espectro de masas (ESI): *m/z* 495 (M+H)⁺

30 Ejemplo 43

Éster 2-metilalílico del ácido [1-amino(4-[[(*R*)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino)fenil)metileno]carbámico



35 A una mezcla de (*R*)-metoxifenilacetato de 4-[[(*R*)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino]benzamidina (0,5 g, 0,755 mmoles), carbonato de potasio (104 mg, 0,755 mmoles), y dimetilsulfóxido (1,5 ml), se añadió éster fenílico, éster 2-metilalílico del ácido carbámico [nº de CAS 138621-73-5] (145 mg, 0,755 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas y 30 minutos. Después de enfriar la mezcla, se añadió la disolución de la reacción a una mezcla de acetato de etilo (5 ml) y agua

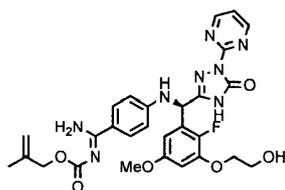
(15 ml), y se añadió gota a gota a la mezcla resultante, con agitación, una disolución acuosa de ácido acético (preparada a partir de ácido acético (0,1 ml) y agua (5 ml)). El sólido precipitado se filtró y se lavó secuencialmente con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). El sólido obtenido se secó bajo un caudal de aire para obtener el compuesto del subtítulo (361 mg) como un sólido amarillo.

- 5 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 1,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,60-6,67 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de masas (ESI): *m/z* 593 (M+H)⁺

Ejemplo 44

- 10 Éster 2-metilalílico del ácido [1-amino(4-[[*(R)*]-2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino}fenil)metileno]carbámico



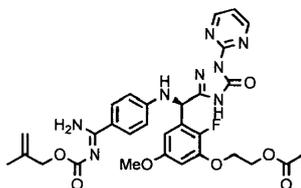
- 15 A una mezcla de hidrocloreto de 4-[[*(R)*]-2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (5,0 g, 9,41 mmoles), carbonato de potasio (2,6 g, 18,8 mmoles), y dimetilsulfóxido (15 ml), se añadió éster fenílico, éster 2-metilalílico del ácido carbámico [nº de CAS 138621-73-5] (1,57 g, 8,19 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (200 ml) a la disolución de la reacción, y la capa acuosa se recogió. Se añadió gota a gota ácido acético (1,62 ml, 28,2 mmoles) a la capa acuosa con agitación, y el sólido precipitado se filtró y se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y con éter dietílico (20 ml). El sólido obtenido se suspendió en acetato de etilo, se filtró, y después se secó bajo un caudal de aire. El sólido seco se suspendió en acetato de etilo (50 ml), y la suspensión se agitó durante 1 día. La suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y se secó bajo un caudal de aire para obtener el compuesto del subtítulo (4,87 g) como un sólido amarillo.

- 25 RMN ¹H (CD₃OD): δ = 1,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,60-6,67 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H)

Espectro de masas (ESI): *m/z* 593 (M+H)⁺

Ejemplo 45

Éster 2-{3-[[*(R)*]-4-[amino(2-metilaliloxicarbonilimino)metil]fenilamino}-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etilílico del ácido acético



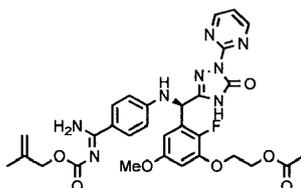
- 30 A una mezcla de (*R*)-metoxifenilacetato de 4-[[*(R)*]-2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino}benzamidina (0,5 g, 0,755 mmoles), éster 4-nitrofenílico, éster 2-metilalílico del ácido carbámico [nº de CAS 218598-29-9] (179 mg, 0,755 mmoles), y *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml), se añadió trietilamina (0,532 ml, 3,78 mmoles), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la disolución de la reacción, se añadieron 4-dimetilaminopiridina (2,78 mg, 0,0228 mmoles) y anhídrido acético (0,157 ml, 1,66 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 20 minutos. Se añadió un tampón de pH 6 a la disolución de la reacción, y la mezcla resultante se extrajo cuatro veces con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano (acetato de etilo:tetrahidrofurano = 1:1). Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtraron. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida, después de lo cual se añadió acetona (3 ml) al residuo obtenido, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido precipitado se filtró y se lavó con acetona (1,5 ml). El sólido obtenido se secó bajo un caudal de aire para obtener el compuesto del subtítulo (246 mg).

RMN ^1H (CD_3OD) δ = 1,79 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 2H), 4,37-4,44 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,62-6,69 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Espectro de masas (ESI): m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5 Ejemplo 46

Éster 2-{3-[(*R*)-{4-[amino(2-metilaliloxicarbonilimino)metil]fenilamino}-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etilico del ácido acético



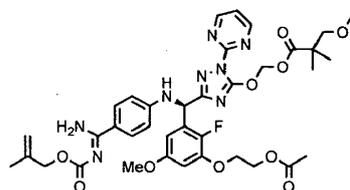
A temperatura ambiente, se disolvió hidrocloreto de 4-[[(*R*)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino]benzimidina (5,058 g, 9,42 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml), y se le añadió carbonato de potasio (3,91 g, 28,3 mmoles). A la mezcla resultante, se añadió carbonato de 2-metil-alilo y fenilo (1,81 g, 9,42 mmoles) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. A partir de ahí, se añadieron 4-dimetilaminopiridina (57,5 mg, 0,471 mmoles) y anhídrido acético (2,23 ml, 23,6 mmoles) a la disolución de la reacción, y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadió anhídrido acético (0,223 ml, 2,36 mmoles) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. A la disolución de la reacción, se añadieron tetrahidrofurano (20 ml) y acetato de etilo (40 ml), y se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5% (50 g) para detener la reacción, después de lo cual las capas se separaron a 50°C. Además, la capa acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5% (25 g) y una vez con disolución salina al 5%, y después se concentró a presión reducida. Se añadió acetona (30 ml) al residuo obtenido, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se añadió a la mezcla *tert*-butil metil éter (25 ml), y la mezcla resultante se agitó a 4°C durante 16 horas. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del subtítulo (3,74 g) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,72 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,27 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 5,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,76 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 12,27 (brs, 1H).

Espectro de masas (ESI): m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 47

Éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil]fenilamino]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico



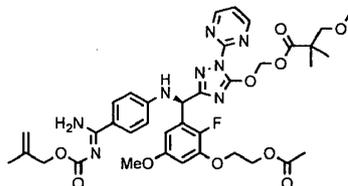
En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de éster 2-{3-[(*R*)-{4-[amino(2-metilaliloxicarbonilimino)metil]fenilamino}-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etilico del ácido acético (1,0 g, 1,57 mmoles), éster clorometílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (598 mg, 3,31 mmoles), carbonato de rubidio (255 mg, 1,10 mmoles), y *N,N*-dimetilacetamida (20 ml) a 85°C durante 75 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (560 mg) como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,19-4,21 (m, 2H), 4,41-4,44 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 5,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 6,4

Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 2,9, 6,6$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 2,9, 4,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,82 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 48

5 Éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico

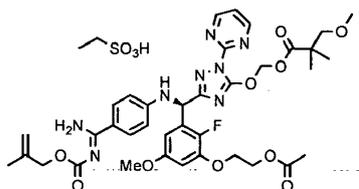


10 En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de éster 2-metilalílico del ácido [1-amino(4-[(*R*)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]amino)fenil]metileno]carbámico (1,0 g, 1,69 mmoles), éster clorometílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (641 mg, 3,55 mmoles), carbonato de rubidio (312 mg, 1,35 mmoles), y *N,N*-dimetilacetamida (30 ml) se agitó a 85°C durante 115 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron piridina (0,69 ml, 8,45 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (20,7 mg, 0,169 mmoles), y anhídrido acético (0,32 ml, 3,39 mmoles) a la disolución de la reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo. La capa orgánica se recogió, se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (610 mg) como un sólido.

20 RMN ¹H (CDCl₃): $\delta = 1,14$ (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,19-4,21 (m, 2H), 4,41-4,44 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 5,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 2,9, 6,6$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 2,9, 4,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,82 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 49

25 Etanosulfonato del éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico

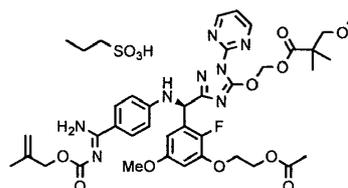


30 A temperatura ambiente, se disolvió éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (1,0 g, 1,28 mmoles) en acetona (80 ml), y se le añadió gota a gota una disolución de ácido etanosulfónico (127 mg, 1,15 mmoles) en acetona (20 ml). A la mezcla resultante, se añadió un cristal de siembra del compuesto del subtítulo, y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, se lavó con acetona, y después se secó para obtener el compuesto del subtítulo (889 mg) como un polvo blanco.

35 RMN ¹H (CD₃OD): $\delta = 1,068$ (s, 3H), 1,073 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,79 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,11-6,13 (m, 3H), 6,63 (dd, $J = 3,2, 6,4$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 3,2, 4,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,88 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 50

40 Propanosulfonato del éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico

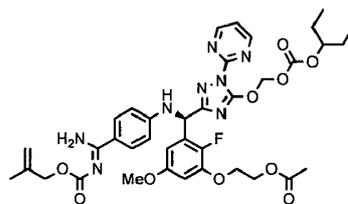


A temperatura ambiente, se disolvió éster 5-[(*R*)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico (1,0 g, 1,28 mmoles) en acetato de etilo (100 ml), se le añadió gota a gota una disolución de ácido 1-propanosulfónico [n° de CAS 5284-66-2] (151 mg, 1,22 mmoles) en acetato de etilo (5 ml). A la mezcla resultante, se añadió un cristal de siembra del compuesto del subtítulo, y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, se lavó secuencialmente con acetato de etilo y *tert*-butil metil éter, y después se secó para obtener el compuesto del subtítulo (950 mg) como un polvo blanco.

RMN ¹H (CD₃OD) δ = 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,068 (s, 3H), 1,073 (s, 3H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,73-2,78 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,11-6,13 (m, 3H), 6,63 (dd, *J* = 3,2, 7,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 3,2, 4,8 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,88 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 51

Éster 2-(3-[(*R*)-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético

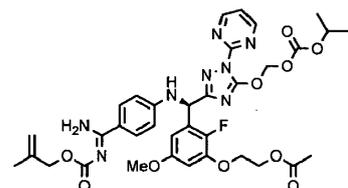


En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de éster 2-{3-[(*R*)-{4-[amino(2-metilaliloxicarbonilimino)metil]fenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etilico del ácido acético (Ejemplo 45, 300 mg), éster 1-etilpropílico, éster clorometílico del ácido carbónico [n° de CAS 176310-42-2] (177 mg), carbonato de potasio (80 mg) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 85°C durante 60 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se recogió, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, y todas las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (130 mg) como un sólido.

RMN ¹H (CD₃OD): δ = 0,84 (dt, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 6H), 1,56 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,20-4,23 (m, 2H), 4,37-4,40 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,89 (br. s, 1H), 5,01 (br. s, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 2,8, 4,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

Ejemplo 52

2-{3-[(*R*)-4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-(5-isopropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético



En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de éster 2-{3-[(*R*)-{4-[amino(2-metilaliloxicarbonilimino)metil]fenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etilico del ácido acético (Ejemplo 45, 75 mg), éster isopropílico, éster clorometílico del ácido carbónico [n° de CAS 35180-01-9] (44,3 mg), carbonato de potasio (33,3 mg) y *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a 85°C durante 60

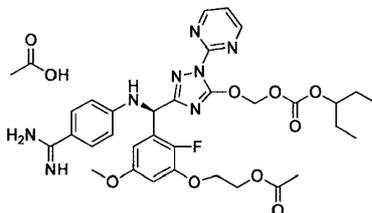
minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se recogió, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, y todas las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (28,9 mg) como un sólido.

RMN ¹H (CD₃CN): δ = 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,78 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,23-4,26 (m, 2H), 4,38-4,40 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,87 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,92 (br. s, 1H), 4,98 (br. s, 1H), 6,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 53

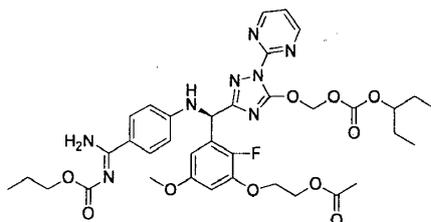
Éster 2-(3-((R)-(4-{amino[propoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético

(53a) Sal del ácido acético del éster 2-(3-((R)-(4-carbamimidoilfenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético



A una mezcla de éster 2-(3-((R)-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético (Ejemplo 51, 266 mg), DMF (2 ml) y ácido acético (0,196 ml), se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a una temperatura externa de 45°C. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la disolución de la reacción que contiene el compuesto del subtítulo se dividió en 4 lotes iguales, y se usó para las siguientes reacciones.

(53b) Éster 2-(3-((R)-(4-{amino[propoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético

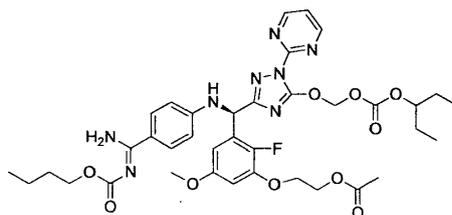


A una mezcla de un lote que contiene sal del ácido acético del éster 2-(3-((R)-(4-carbamimidoilfenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético (correspondiente a 63,2 mg) obtenida en el Ejemplo 53a y DMF (3 ml), se añadieron éster propílico, éster 4-nitrofenílico del ácido carbónico [n° de CAS 67036-12-8] (38,4 mg) y piridina (55,2 μl), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó secuencialmente dos veces con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (disolvente mixto de hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (23,21 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,86-0,91 (m, 6H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,70-1,78 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz), 4,20 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,61-4,67 (m, 1H), 5,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,16-6,19 (m, 2H), 6,43-6,45 (m, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 54

Éster 2-(3-((R)-(4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético

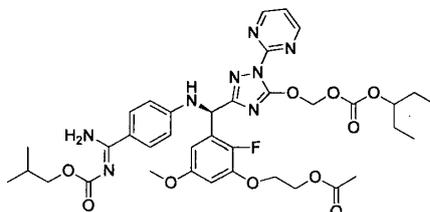


5 A una mezcla de un lote que contiene sal del ácido acético del éster 2-(3-((*R*)-4-carbamimidofenilamino)-[5-(1-
 10 etilpropoxycarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido
 15 acético (que corresponde a 63,2 mg) obtenida en el Ejemplo 53a y DMF (3 ml), se añadieron éster 4-nitrofenílico,
 éster butílico del ácido carbónico [*n*^o de CAS 67036-13-9] (40,8 mg) y piridina (55,2 μ l), y la mezcla resultante se
 agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla, y la capa orgánica se
 recogió. La capa orgánica se lavó secuencialmente dos veces con agua y con acuosa saturada disolución de cloruro
 de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido
 se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice
 NAM (disolvente mixto de hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo. Este compuesto se
 disolvió en metanol, y se purificó de nuevo usando una columna SUMICHIRAL OA-2500 (30 mm ϕ x 25 cm, fase
 móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (18,85 mg).

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,86-0,91 (m, 6H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 6H), 2,1 (s, 3H),
 3,70 (s, 3H), 4,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,43 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,61-4,67 (m, 1H), 5,43 (d, *J* =
 7,6 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,16-6,19 (m, 2H), 6,43-6,45 (m, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz,
 2H), 7,30 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 55

Éster 2-(3-((*R*)-4-{amino[isobutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxycarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético



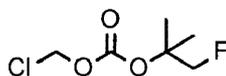
20 A una mezcla de un lote que contiene sal del ácido acético del éster 2-(3-((*R*)-4-carbamimidofenilamino)-[5-(1-
 25 etilpropoxycarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido
 acético (que corresponde a 63,2 mg) obtenida en el Ejemplo (53a) y DMF (3 ml), se añadieron éster 4-nitrofenílico,
 éster isobutílico del ácido carbónico [*n*^o de CAS 112240-73-0] (40,8 mg) y piridina (55,2 μ l), y la mezcla resultante se
 agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla, y la capa orgánica se
 recogió. La capa orgánica se lavó secuencialmente dos veces con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro
 de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido
 se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice
 NAM (disolvente mixto de hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo. Este compuesto se
 disolvió en metanol, y se purificó de nuevo usando una columna SUMICHIRAL OA-2500 (30 mm ϕ x 25 cm, fase
 móvil: metanol, velocidad de elución: 30 ml/min.) para obtener el compuesto del subtítulo (26,74 mg).

35 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,86-0,91 (m, 6H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,1 (s, 3H),
 3,69 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,43 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,61-4,67 (m, 1H), 5,44 (d, *J* =
 7,2 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,16-6,19 (m, 2H), 6,43-6,45 (m, 1H), 6,66-6,67 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz,
 2H), 7,30 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 56

Éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((*R*)-4-{amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-
 hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico

(56a) Éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster clorometílico del ácido carbónico

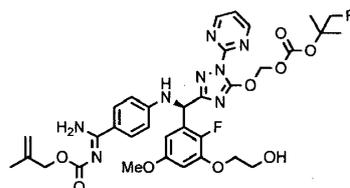


40

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 1-fluoro-2-metilpropan-2-ol (disolución de THF, 5,25 g) [n° de CAS 353-80-0] (Biorg. Med. Chem., Volumen 19, página 1580, 2011), THF (95 ml) y clorofornato de clorometilo (7 ml), se añadió piridina (6,4 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y después se añadieron a la mezcla acetato de etilo (200 ml) y heptano (200 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 N (300 ml), con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml), con agua (200 ml), y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (5,25 g).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,55 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 4,46 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 5,69 (s, 2H).

10 (56b) Éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((R)-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico

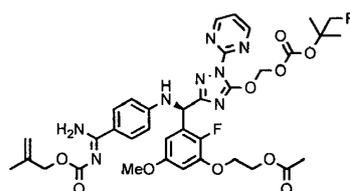


En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de éster 2-metilalílico del ácido [1-amino(4-[[*(R)*]-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metileno]carbámico (Ejemplo 44, 474 mg), éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster clorometílico del ácido carbónico (295 mg), carbonato de rubidio (166 mg) y *N,N*-dimetilacetamida (15 ml) a 85°C durante 60 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (disolvente mixto de metanol-agua que contiene 0,1% de ácido acético), y después el compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (98 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,50 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,80 (s, 3H), 2,35 (br. s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,97 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (m, 3H), 6,44 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,8, 5,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 57

Éster 2-(3-((*R*)-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético



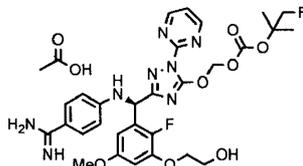
En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de éster 2-(3-((*R*)-(4-[amino(2-metilaliloxicarbonilimino)metil]fenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético (Ejemplo 45, 508 mg), éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster clorometílico del ácido carbónico (Ejemplo 56a, 295 mg), carbonato de rubidio (166 mg) y *N,N*-dimetilacetamida (15 ml) a 85°C durante 60 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (disolvente mixto de metanol-agua que contiene 0,1% de ácido acético), y después el compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (104 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,50 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,80 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,20 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,14 (m, 3H), 6,44 (dd, J = 3,1, 6,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 3,1, 4,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

Ejemplo 58

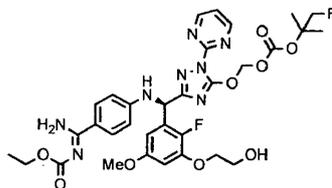
Éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((*R*)-4-{amino-[2-etoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico

(58a) Sal del ácido acético del éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, 5-((*R*)-4-carbamimidofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico



5 En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((*R*)-4-{amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico (Ejemplo 56b, 63,5 mg), ácido acético (49 μ l) y *N,N*-dimetilformamida (0,70 ml), se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,9 mg), y la mezcla resultante se agitó a 45°C durante 15 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la disolución de la reacción que contiene el compuesto del subtítulo se dividió en 3 lotes iguales, y se usó para las siguientes reacciones.

(58b) Éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((*R*)-4-{amino-[2-etoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico

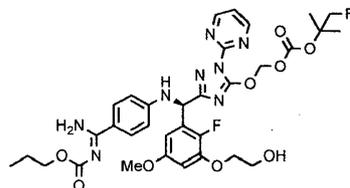


15 Para un lote obtenido en el Ejemplo (58a), se añadieron piridina (18 μ l) y éster 4-nitrofenílico, éster etílico del ácido carbónico [nº de CAS 6132-45-2] (12 mg), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (4 ml) a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml), todas las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (4,9 mg).

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,44 (d, *J* = 47,2 Hz, 2H), 5,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,12 (m, 3H), 6,45 (dd, *J* = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 2,8, 4,7 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

Ejemplo 59

Éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((*R*)-4-{amino-[2-propoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4] triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico



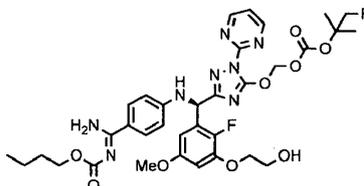
30 A un lote obtenido en el Ejemplo (58a), se añadieron piridina (18 μ l) y éster propílico, éster 4-nitrofenílico del ácido carbónico (13 mg), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (4 ml) a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml), todas las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (7,0 mg).

35 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 6H), 1,74 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,09 (m, 4H), 4,44 (d, *J* = 47,2 Hz, 2H), 5,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,13 (m, 3H), 6,45 (dd, *J* = 3,0,

6,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 3,0, 4,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 60

5 Éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-((*R*)-(4-{amino[2-butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico



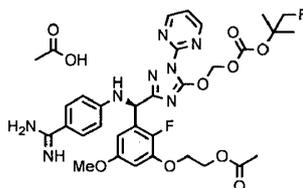
10 A un lote obtenido en el Ejemplo (58a), se añadieron piridina (18 μ l) y éster 4-nitrofenílico, éster butoxi del ácido carbónico (14 mg), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (4 ml) a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml), todas las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (8,9 mg).

15 RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,94$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,41 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,50 (d, $J = 1,7$ Hz, 6H), 1,71 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (dd, $J = 4,0, 4,8$ Hz, 2H), 4,11 (m, 4H), 4,44 (d, $J = 47,2$ Hz, 2H), 4,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,12 (m, 3H), 6,45 (dd, $J = 2,8, 6,3$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 2,8, 4,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,83 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 61

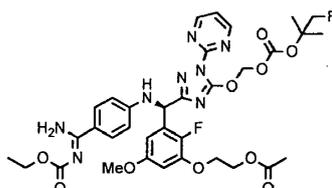
20 Éster 2-3-((*R*)-(4-{amino[etoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético

(61a) Sal del ácido acético del éster 2-3-((*R*)-(carbamidooilfenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético



25 En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de éster 2-3-((*R*)-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético (Ejemplo 57, 72,4 mg), ácido acético (53 μ l) y *N,N*-dimetilformamida (0,80 ml), se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,4 mg), y la mezcla resultante se agitó a 45°C durante 15 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la disolución de la reacción que
30 contiene el compuesto del subtítulo se dividió en 3 lotes iguales, y se usó para las siguientes reacciones.

(61b) Éster 2-3-((*R*)-(4-{amino[etoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético



35 A un lote obtenido en el Ejemplo (61a), se añadieron piridina (18 μ l) y éster 4-nitrofenílico, éster etílico del ácido carbónico (12 mg), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (4 ml) a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml), todas las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante

cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (8,4 mg).

5 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 2,10 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,16 (m, 4H), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,12 (m, 3H), 6,45 (dd, J = 2,8, 6,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,8, 4,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 62

Éster 2-(3-((R)-(4-{amino[propoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético



15 A un lote obtenido en el Ejemplo (61a), se añadieron piridina (18 μl) y éster propílico, éster 4-nitrofenílico del ácido carbónico (13 mg), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (4 ml) a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml), todas las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (9,2 mg).

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,74 (sext, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 4,8 Hz), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,13 (m, 3H), 6,44 (dd, J = 3,1, 6,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 3,1, 4,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H).

Ejemplo 63

Éster 2-(3-((R)-(4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético

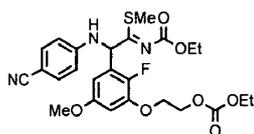


30 A un lote obtenido en el Ejemplo (61a), se añadieron piridina (18 μl) y éster 4-nitrofenílico, éster butoxi del ácido carbónico (14 mg), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (4 ml) a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml), todas las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del subtítulo (9,4 mg).

35 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (sext, J = 7,2 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,70 (quint, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,14 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 5,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,12 (m, 3H), 6,45 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 64

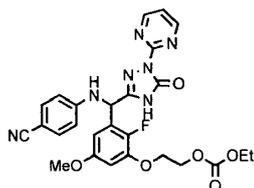
Éster etílico, éster 2-(3-((1-(4-cianofenilamino)-2-[etoxicarbonilimino]-2-metilsulfaniletil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido carbónico



Después de que la atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó por nitrógeno, se añadieron tolueno (1126 ml) y acetonitrilo (1126 ml). Mientras se agitaba la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadió 2-(4-cianofenilamino)-2-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]tioacetamida (837,5 g, peso neto 750,4 g, 1,999 moles) en porciones. Después de aclarar con un disolvente mixto de tolueno:acetonitrilo = 1:1 (750 ml), la temperatura del baño se ajustó a 18°C. A esta mezcla, se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (311 g, 1,999 moles) en porciones durante un período de alrededor de 2 horas, aclarando con acetonitrilo (750 ml), y la mezcla se agitó 3 horas a una temperatura del baño de 22°C. Adicionalmente, se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (15,6 g, 0,100 moles), la mezcla se agitó posteriormente durante alrededor de 2 horas, y después la temperatura del baño se ajustó a 0°C y la mezcla se agitó durante 12 horas. A la temperatura del baño de 0°C, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (911 g, 8,395 mol) a la disolución de la reacción obtenida, seguido de la adición gota a gota de piridina (889 g, 11,233 mol) a una temperatura interna de 16°C o menos. Después, la mezcla resultante se agitó a una temperatura del baño de 22°C durante 2 horas, se añadieron acetato de etilo (7504 ml) y agua (7504 ml) a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (7504 ml) y agua con bicarbonato de sodio al 5%, después con una disolución acuosa al 10% de cloruro de sodio (7504 g) dos veces, y se concentró a presión reducida hasta alrededor de 2300 ml. Al residuo obtenido se añadió tetrahidrofurano, y la mezcla se sometió adicionalmente a destilación azeotrópica tres veces (se usaron 2500 ml, 2500 ml, y después 2250 ml de tetrahidrofurano) para obtener una disolución tetrahidrofuránica del compuesto del subtítulo.

Ejemplo 65

Éster etílico, éster 2-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido carbónico

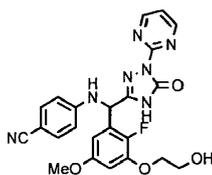


Después de que la atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó por nitrógeno, se añadió la disolución tetrahidrofuránica que contiene éster etílico, éster 2-(3-{1-(4-cianofenilamino)-2-[etoxicarbonilimino]-2-metilsulfaniletíl]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido carbónico obtenido en el Ejemplo 64, aclarando con tetrahidrofurano (1250 ml) y se agitó. A partir de entonces, se añadió en porciones pirimidin-2-il-hidrazina (275 g, 2,497 moles) a una temperatura del baño de 15°C, aclarando con tetrahidrofurano (1000 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura del baño de 22°C durante 14 horas. Se añadió adicionalmente pirimidin-2-il-hidrazina (8,2 g, 0,074 moles), aclarando con tetrahidrofurano (30 ml), y la agitación se continuó durante una hora. A partir de entonces, la temperatura del baño se ajustó a 15°C, se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (304 g, 1,999 moles) a la mezcla, aclarando con tetrahidrofurano (50 ml), y después la temperatura del baño se ajustó a 22°C, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. A partir de entonces, la temperatura del baño se ajustó a 15°C, y se añadieron acetato de etilo (7504 ml) y ácido clorhídrico 1 N (7504 ml) a la disolución de la reacción. Después la temperatura del baño se ajustó a 22°C, la capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3752 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, la capa orgánica se lavó con disolución acuosa de cloruro de sodio al 10% (7504 g) dos veces, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a destilación azeotrópica tres veces con metanol (se usaron 1250 ml de metanol, cada vez). Al residuo obtenido, se añadieron tetrahidrofurano (375 ml) y metanol (475 ml) para obtener la suspensión del compuesto del subtítulo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (t, J = 7,2, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,13 (q, J = 7,2, 2H), 4,26-4,32 (m, 2H), 4,38-4,43 (m, 2H), 5,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,60-6,66 (m, 1H), 6,72-6,82 (m, 3H), 7,41 (dt, J = 4,8, 0,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 0,4 Hz, 2H), 12,26 (bs, 1H).

Ejemplo 66

4-[[[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil](5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]amino]benzonitrilo



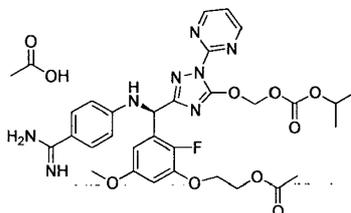
Después de que la atmósfera en la vasija de reacción se sustituyó por nitrógeno, se añadió la suspensión que contiene éster etílico, éster 2-{3-[(4-cianofenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido carbónico obtenido en el Ejemplo 65 a una temperatura del baño de 15°C, y aclarando con metanol (2407 ml) y tetrahidrofurano (826 ml). Se añadió gota a gota a la mezcla una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (1599 ml, 7,995 mol) a una temperatura del baño de 15°C, después la temperatura del baño se ajustó a 20°C, y la suspensión de la reacción se agitó durante 16 horas. Después, la temperatura del baño se ajustó a 15°C, y se añadió ácido acético (2288 ml) gota a gota a la disolución obtenida. Después, la temperatura del baño se ajustó a 22°C, y se añadió agua (3750 ml) gota a gota. Se añadieron cristales de siembra del compuesto del subtítulo (374 mg, 0,836 mmoles) a la mezcla, que después se agitó durante 20 minutos. Después, se añadió agua (3754 ml) gota a gota, y la temperatura del baño se enfrió hasta 0°C durante un período de alrededor de 2 horas. La agitación se mantuvo durante 16 horas a la temperatura del baño de 0°C. El precipitado se filtró, se lavó con agua (2250 ml), y se secó a presión reducida a 40 a 50°C para obtener el compuesto del subtítulo (660 g, peso neto 631,6 g) como un polvo blanco amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,70 (s, 3H), 3,73 (dt, J = 5,2, 5,2 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,92 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,53-6,63 (m, 1H), 6,70-6,84 (m, 3H), 7,41 (dt, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 2H), 12,26 (brs, 1H).

Ejemplo 67

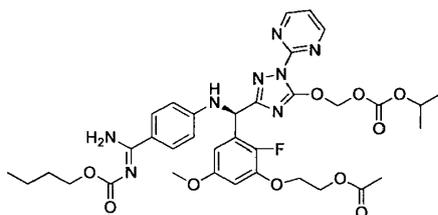
Éster 2-{3-[(R)-(4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-(5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido acético

(67a) Sal del ácido acético del éster 2-{3-[(R)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido acético



En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de 2-{3-[(R)-(4-{amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil}fenilamino)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido acético (Ejemplo 45, 250 mg), éster isopropílico, éster clorometílico del ácido carbónico [n° de CAS 35180-01-9] (121 mg), carbonato de rubidio (73,2 mg) y DMA (10 ml) a 85°C durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se recogió, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, y todas las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo-metanol) para obtener el éster 2-{3-[(R)-(4-{amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil}fenilamino)-(5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido acético como un sólido. A una mezcla del sólido obtenido, DMF (3 ml) y ácido acético (0,3 ml), se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (22,9 mg), y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a 45°C. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (disolvente mixto de metanol-agua que contiene 0,1% de ácido acético) para obtener el compuesto del subtítulo (95 mg).

(67b) Éster 2-{3-[(R)-(4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-(5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido acético

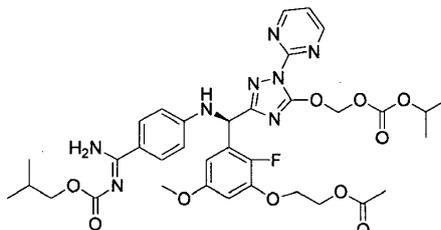


5 A una mezcla de sal del ácido acético del éster 2-{3-[(*R*)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-isopropoxycarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*)-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido acético (23 mg) obtenida en el Ejemplo 67a y DMF (1 ml), se añadieron éster 4-nitrofenílico, éster butílico del ácido carbónico [n° de CAS 67036-13-9] (10 mg) y trietilamina (50 μ l), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 63 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (16,80 mg).

10 RMN ^1H (CD_3OD) δ 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,09 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,20-4,24 (m, 2H), 4,37-4,39 (m, 2H), 4,85 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 2,8, 6,8$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 2,8, 4,8$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,85 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H)

15 Ejemplo 68

Éster 2-{3-[(*R*)-(4-{aminofisobutoxicarbonilimino}metil)fenilamino)-(5-isopropoxycarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*)-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido acético



20 A una mezcla de sal del ácido acético del éster 2-{3-[(*R*)-(4-carbamimidoilfenilamino)-(5-isopropoxycarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*)-[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi}etílico del ácido acético (23 mg) obtenida en el Ejemplo 67a y DMF (1 μ l), se añadieron éster 4-nitrofenílico, éster isobutílico del ácido carbónico [n° de CAS 112240-73-0] (10 mg) y trietilamina (50 l), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla, y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente mixto de heptano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del subtítulo (14,99 mg).

30 RMN ^1H (CD_3OD) δ 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,20-4,24 (m, 2H), 4,37-4,40 (m, 2H), 4,85 (quint, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 2,8, 6,8$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 2,8, 4,8$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,85 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H)

[Medida de patrones de difracción de rayos X de polvo]

Para los cristales de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 20, 24, y 25, los patrones de difracción de rayos X dn polvo se midieron en las condiciones a continuación.

35 [Condiciones de medida]

Rayo X usado: rayo de $\text{CuK}\alpha$

Voltaje: 50 kV

Corriente: 300 mA

Ranura de divergencia: 0,50 mm

Ranura de dispersión: abierta

Ranura de recepción: abierta

Velocidad de barrido: 2°/min.

5 La Fig. 1 muestra los patrones de difracción de rayos X dn polvo del compuesto del Ejemplo 20, y la Tabla 1 muestra los picos del ángulo de difracción [2θ] y la intensidad de los picos.

[Tabla 1]

2theta (grados)	Intensidad Relativa
4,4	7
8,3	100
8,8	8
12,3	12
13,2	27
14,1	23
14,6	5
15,6	8
16,6	14
17,0	12
17,3	8
17,7	16
18,7	75
19,7	37
20,4	10
21,6	24
22,7	15
24,1	14
24,4	13
24,9	17
25,3	14
26,0	17
26,5	21
27,5	9
28,5	5
29,2	7
30,4	5
31,1	7
31,8	4
32,1	5

La Fig. 2 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo del compuesto del Ejemplo 24, y la Tabla 2 muestra los picos del ángulo de difracción [2θ] y la intensidad de los picos.

[Tabla 2]

2theta (grados)	Intensidad relativa
4,3	17
8,2	100
8,6	15
12,3	17
13,2	40
14,1	29
15,6	9
16,7	17
16,8	16
17,6	22
18,6	78
19,7	48
20,2	18
20,8	9
21,3	22
21,8	23
22,2	13
22,8	18
23,8	14
24,4	18
24,9	22
25,4	12
25,9	16
26,3	27
27,4	12
29,1	7
31,0	7
32,0	8

5 La Fig. 3 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo del compuesto del Ejemplo 25, y la Tabla 3 muestra los picos del ángulo de difracción $[2\theta]$ y la intensidad de los picos.

[Tabla 3]

2theta (grados)	Intensidad relativa
8,1	100
8,6	16
11,0	7
12,2	8
13,0	24
14,0	18
14,4	5
15,5	5
16,2	7
16,4	8
16,9	9
17,3	12
17,6	9
18,4	60
19,3	13
19,3	17
19,5	19
19,7	15
20,3	10
21,2	19
21,3	23
22,4	6
22,7	11
23,8	10
24,1	10
24,7	17
25,4	14
25,9	10
26,2	11
26,9	6

[Medida del espectro de RMN ^{13}C de sólido]

- 5 El espectro de RMN ^{13}C de sólido de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 20, 24, y 25 se midió en las condiciones a continuación.

[Condiciones de medida]

Temperatura de medida: temperatura ambiente (~ 23°C)

Material de referencia: glicina (referencia externa: carbono de carbonilo, 176,03 ppm)

- 10 Núcleo medido: ^{13}C (100,625 MHz)

Modo de pulso: medición CP/TOSS

Acumulaciones: 4096

Tiempo de repetición del pulso: 3 segundos

5 La Fig. 4 muestra el espectro de RMN ¹³C de sólido del compuesto del Ejemplo 20, y el desplazamiento químico de la señal se da a continuación.

δ (ppm) 175,6, 171,5, 166,1, 162,1, 159,1, 156,5, 155,7, 154,6, 153,0, 146,4, 144,3, 138,0, 132,8, 131,1, 128,4, 122,0, 114,4, 110,0, 108,4, 101,4, 86,6, 76,6, 67,9, 65,9, 61,7, 56,1, 53,8, 48,0, 44,1, 38,7, 23,0, 20,4, 19,1, 18,6

La Fig. 5 muestra el espectro de RMN ¹³C de sólido del compuesto del Ejemplo 24, y el desplazamiento químico de la señal se da a continuación.

10 δ (ppm) 175,5, 171,7, 166,3, 162,1, 158,9, 156,9, 155,7, 154,6, 153,0, 147,0, 146,3, 144,4, 137,7, 133,2, 131,0, 128,9, 121,9, 115,4, 114,5, 109,7, 108,7, 101,6, 86,4, 76,8, 68,0, 65,8, 62,1, 56,3, 53,9, 48,3, 46,2, 44,2, 23,2, 20,5, 18,8, 7,1

La Fig. 6 muestra el espectro de RMN ¹³C de sólido del compuesto del Ejemplo 25, y el desplazamiento químico de la señal se da a continuación.

15 δ (ppm) 175,0, 171,7, 166,7, 162,4, 159,4, 156,6, 156,0, 154,5, 152,9, 146,5, 144,7, 138,0, 133,0, 131,8, 129,0, 121,3, 114,1, 110,2, 108,1, 102,0, 86,0, 77,2, 67,9, 66,5, 62,5, 56,8, 54,2, 48,7, 44,3, 23,2, 20,1, 18,5, 14,5

[Ejemplo 1 de Ensayo. Medida del nivel sanguíneo en monos rhesus mediante administración oral]

(1) Animal:

Se usaron monos rhesus machos de camada de 4 años.

20 (2) Muestra de evaluación:

Se añadió DMSO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al compuesto de la presente invención para preparar una disolución (A) que tiene una concentración de 10 mg/ml. La disolución (A) se almacenó a -20°C hasta el uso en el ensayo.

(3) Método para preparar una disolución para administración:

25 A 1,2 ml de la disolución (A) anterior se añadieron 3 ml de monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 25,8 ml de agua ultrapura (agua obtenida purificando agua del grifo con MQ Gradient-A10 (instrumento) y Elix-UV5 (filtro) (MILLIPORE)), y la mezcla resultante se mezcló para preparar una disolución para administración (B) (concentración final de la disolución para administración (B): 0,4 mg/ml).

(4) Administración, recogida de sangre, y recogida de plasma:

30 Usando una jeringuilla de vidrio desechable de 10 ó 20 ml de capacidad, se administró oralmente la disolución para administración (B) de 2,5 ml por 1 kg de peso corporal de monos rhesus a los monos rhesus (dosis: 1 mg/kg). Se recogieron alrededor de 0,5 ml cada uno de sangre a partir de una vena a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, y 8 horas después de la administración. A un tubo de polipropileno de 1,5 ml (Eppendorf) al que se añadió hidrocloreuro de fluoruro de (*p*-amidinofenil)metanosulfonilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) hasta una concentración final de 2-5 mM, se añadió la sangre recogida anteriormente, y la mezcla resultante se almacenó con enfriamiento de hielo. Esta disolución se centrifugó a 10000 rpm durante 5 minutos a 4°C, y se recogieron exactamente 50 µl de plasma y se almacenaron a -20°C hasta el análisis.

35 (5) Método para medir la concentración del compuesto en plasma:

40 La concentración del compuesto en plasma se determinó usando un espectrómetro de masas con cromatografía de líquidos (LC-MS/MS). A hidrocloreuro de imipramina (SIGMA), se añadió un disolvente mixto de acetonitrilo y metanol (1:1) hasta una concentración de 100 ng/ml para preparar una disolución de sustancia patrón interna (disolución IS) para medir la concentración. Después de descongelar el plasma, se le añadió acetonitrilo (5 µl) seguido de 0,3 ml de la disolución IS, y la mezcla resultante se mezcló y se centrifugó (desproteinizó) a 2700 rpm durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante obtenido se filtró con un filtro Millipore (MILLIPORE) para obtener un filtrado (C).

45 El filtrado (C) (3-5 µl) se analizó mediante LC-MS/MS. Para los cromatogramas obtenidos, las áreas de los picos de los compuestos medidos y las áreas de los picos que corresponden a la sustancia patrón interna se analizaron usando MassLynx (MicroMass) para calcular la concentración del compuesto contenido en el plasma mediante el método del patrón interno.

(6) Resultados

5 Mediante la administración oral del compuesto de la presente invención a monos rhesus, se confirmó la existencia del compuesto (IV) en sangre venosa. El ensayo anterior se llevó a cabo dos veces para cada compuesto, para determinar, mediante análisis de momento, la concentración plasmática máxima (C_{max}) del compuesto (IV) y el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) extrapolada a tiempo infinito. La C_{max} y la AUC (promedio de dos ensayos) de cada compuesto se muestran en la Tabla 4 a continuación.

[Tabla 4]

	Concentración máxima (C_{max} , $\mu\text{g/ml}$)	Área bajo la curva de concentración plasmática (AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Hidrocloruro del Compuesto (IV)	0,010	0,130
Ejemplo 1	0,052	0,365
Ejemplo 2	0,039	0,698
Ejemplo 3-2	0,075	0,626
Ejemplo 4	0,036	0,314
Ejemplo 5	0,063	0,809
Ejemplo 6	0,065	0,400
Ejemplo 7	0,058	0,576
Ejemplo 8	0,071	0,524
Ejemplo 9	0,101	0,663
Ejemplo 10	0,064	0,402
Ejemplo 11-2	0,058	0,440
Ejemplo 12	0,051	0,492
Ejemplo 13	0,052	0,477
Ejemplo 14	0,048	0,379
Ejemplo 15	0,069	0,371
Ejemplo 16	0,046	0,511
Ejemplo 17	0,041	0,319
Ejemplo 18	0,034	0,497

[Ejemplo 2 de ensayo. Medida del nivel sanguíneo en monos rhesus mediante administración oral]

10 (1) Animal:

Se usaron monos rhesus machos de camada de 4 años.

(2) Muestra de evaluación:

15 Se añadió DMSO (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al compuesto de la presente invención para preparar una disolución (A) que tiene una concentración de 10 mg/ml. La disolución (A) se almacenó a -20°C hasta el uso en el ensayo.

(3) Método para preparar una disolución para administración:

20 A 1,1 ml de la disolución (A) anterior se añadieron 2,2 ml de monolaurato de polioxietileno (80) sorbitán (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y 18,7 ml de agua destilada para inyección (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), y la mezcla resultante se mezcló para preparar una disolución para administración (B) (concentración final de la disolución para administración (B): 0,5 mg/ml).

(4) Administración, recogida de sangre, y recogida de plasma:

Usando una jeringuilla de vidrio desechable de 10 ó 20 ml de capacidad, se administró oralmente la disolución para administración (B) de 2,0 ml por 1 kg de peso corporal de monos rhesus a los monos rhesus (dosis: 1 mg/kg). Se recogieron alrededor de 0,5 ml cada uno de sangre a partir de una vena a 0,5, 1, 2, 4, 6, y 8 horas después de la administración, y se almacenó con enfriamiento de hielo. Esta disolución se centrifugó a 10000 rpm durante 5 minutos a 4°C, y se recogieron exactamente 50 µl de plasma y se almacenaron a -20°C hasta el análisis.

(5) Método para medir la concentración del compuesto en plasma:

La concentración del compuesto en plasma se determinó usando un espectrómetro de masas con cromatografía de líquidos (LC-MS/MS). A hidrocloreto de imipramina (SIGMA), se añadió un disolvente mixto de acetonitrilo y metanol (1:1) hasta una concentración de 100 ng/ml para preparar una disolución de sustancia patrón interna (disolución IS) para medir la concentración. Después de descongelar el plasma, se le añadió acetonitrilo (5 µl) seguido de 0,3 ml de la disolución IS, y la mezcla resultante se mezcló y se centrifugó (desproteinizó) a 2700 rpm durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante obtenido se filtró con un filtro Millipore (MILLIPORE) para obtener un filtrado (C).

El filtrado (C) (3-5 µl) se analizó mediante LC-MS/MS. Para los cromatogramas obtenidos, las áreas de los picos de los compuestos medidos y las áreas de los picos que corresponden a la sustancia patrón interna se analizaron usando MassLynx (MicroMass) para calcular la concentración del compuesto contenido en el plasma mediante el método del patrón interno.

(6) Resultados

Mediante la administración oral del compuesto de la presente invención a monos rhesus, se confirmó la existencia del compuesto (IV) en sangre venosa. El ensayo anterior se llevó a cabo dos veces para cada compuesto, para determinar, mediante análisis de momento, la concentración plasmática máxima (C_{max}) del compuesto (IV) y el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) extrapolada a tiempo infinito. La C_{max} y la AUC (promedio de dos ensayos) de cada compuesto se muestran en la Tabla 5 a continuación.

[Tabla 5]

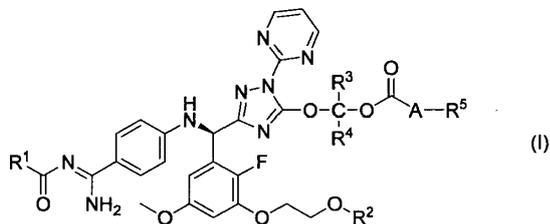
	Concentración máxima (C_{max} , µg/ml)	Área bajo la curva de concentración plasmática (AUC, µg-h/ml)
Ejemplo 51	0,057	0,502
Ejemplo 52	0,056	0,279
Ejemplo 53	0,045	0,244
Ejemplo 54	0,059	0,434
Ejemplo 55	0,048	0,272
Ejemplo 57	0,061	0,378
Ejemplo 67	0,051	0,396
Ejemplo 68	0,063	0,371

25 Aplicabilidad industrial

Mediante la administración oral del compuesto de la presente invención, la excelente acción inhibidora sobre el factor VIIIa de coagulación sanguínea y la concentración sanguínea del compuesto (IV) que tiene un efecto anticoagulación sanguínea alcanzan el nivel suficiente para mostrar acción farmacológica. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil como agente terapéutico y/o profiláctico para enfermedades provocadas por la formación de trombos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

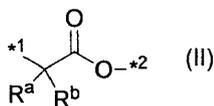


5 en la que R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o alquenoiloxi de C₂-C₆;

R² representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆-carbonilo o piridilcarbonilo;

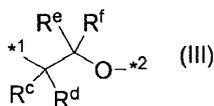
R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo representado por la Fórmula (II):



10 en la que R^a y R^b representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆, y *1 y *2 quieren decir enlazamiento a carbonilo y a R⁵, respectivamente, en la Fórmula (I),

o un grupo representado por la Fórmula (III):



15 en la que R^c, R^d, R^e y R^f representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆, y *1 y *2 tienen los mismos significados como se describe anteriormente; y

R⁵ representa alquilo de C₁-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₈, y alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₈ en R⁵ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo de sustituyentes que consisten en un átomo de halógeno, alquilo de C₁-C₆ y alcoxi de C₁-C₆.

20 2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo, 4-tolilo, 2,2-dimetil-1-propiloxi, 2,2-dimetil-1-butiloxi o 2-metil-2-propeniloxi.

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R² es un átomo de hidrógeno, acetilo o 4-piridilcarbonilo;

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, metilo o etilo.

25 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R⁵ es alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con metoxi, o ciclohexilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o metilo.

6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo.

30 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que

R¹ es 4-tolilo, fenilo, 2,2-dimetil-1-propiloxi, 2,2-dimetil-1-butiloxi o 2-metil-2-propeniloxi;

R² es un átomo de hidrógeno, acetilo o 4-piridilcarbonilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;

35 R⁵ es alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con metoxi, o ciclohexilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o metilo;

A es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo representado por la Fórmula (II) o un grupo representado por la Fórmula (III); y

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo.

8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (1) éster 5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico, (2) éster t-butílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (3) éster ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico, (4) éster 2-(3-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico, (5) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2-etilbutanoico, (6) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico, (7) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido ciclohexanocarboxílico, (8) éster ciclohexílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (9) éster (1R,2R)-2-metilciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[4-metilbenzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico, (10) éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (11) éster (R)-1-metilbutílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico, (12) éster (1S,2S)-2-fluorociclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)etilico del ácido carbónico, (13) éster ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)propílico del ácido carbónico, (14) éster trans-2-fluoro-ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)propílico del ácido carbónico, (15) éster etílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxi)-fenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (16) éster isopropílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico, (17) éster 2-(3-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[5-(2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido isonicotínico, o (18) éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilbutoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico.

9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (1) éster 5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico, (4) éster 2-(3-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[5-(3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido 4-piridincarboxílico, (5) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2,2-dimetilpropoxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2-etilbutanoico, (6) éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico, (13) éster ciclohexílico, éster 1-(5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)propílico del ácido carbónico o (18) éster 2,2-dimetilpropílico, éster 5-((R)-[4-(amino[2,2-dimetilbutoxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 2,2-dimetilmalónico.

10. (1) Éster 5-((R)-[4-(amino[benzoilimino]metil)fenilamino]-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoximetoxi-2,2-dimetilpropiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. (6) Éster 5-((R)-[3-(2-acetoxietoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil]-[4-(amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2H-[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (51) éster 2-(3-((R)-[4-(amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[5-(1-etilpropoxycarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etilico del ácido acético, (52) éster 2-(3-((R)-[4-(amino[2-metilaliloxycarbonilimino]metil)fenilamino]-[5-isopropoxycarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-

il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (53) éster 2-{3-[(*R*)-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-(5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (54) éster 2-(3-[(*R*)-(4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (55) éster 2-(3-[(*R*)-(4-{amino[isobutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(1-etilpropoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-1*H*[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (56) éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-[(*R*)-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico, (57) éster 2-(3-[(*R*)-(4-{amino[2-metilaliloxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletotoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2*H*[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (58) éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-[(*R*)-(4-{amino[2-etoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico, (59) éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-[(*R*)-(4-{amino[2-propoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico, (60) éster 2-fluoro-1,1-dimetiletílico, éster 5-[(*R*)-(4-{amino[2-butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]metil]-2-pirimidin-2-il-2*H*[1,2,4]triazol-3-iloximetílico del ácido carbónico, (61) éster 2-3-[(*R*)-(4-{amino[etoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletotoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2*H*[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (62) éster 2-(3-[(*R*)-(4-{amino[propoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletotoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2*H*[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (63) éster 2-(3-[(*R*)-(4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-(2-fluoro-1,1-dimetiletotoxicarboniloximetoxi)-1-pirimidin-2-il-2*H*[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético, (67) éster 2-{3-[(*R*)-(4-{amino[butoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-(5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético o (68) éster 2-(3-[(*R*)-(4-{amino[isobutoxicarbonilimino]metil}fenilamino)-[5-isopropoxicarboniloximetoxi-1-pirimidin-2-il-1*H*[1,2,4]triazol-3-il)metil]-2-fluoro-5-metoxifenoxi)etílico del ácido acético.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad provocada por la formación de trombos.

15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad provocada por la formación de trombos según la reivindicación 14, en el que la enfermedad provocada por la formación de trombos es trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, restenosis vascular, síndrome de coagulación intravascular diseminada o un tumor maligno.

16. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad provocada por la formación de trombos según la reivindicación 14, en el que la enfermedad provocada por la formación de trombos es trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, restenosis vascular o síndrome de coagulación intravascular diseminada.

40

Fig.1

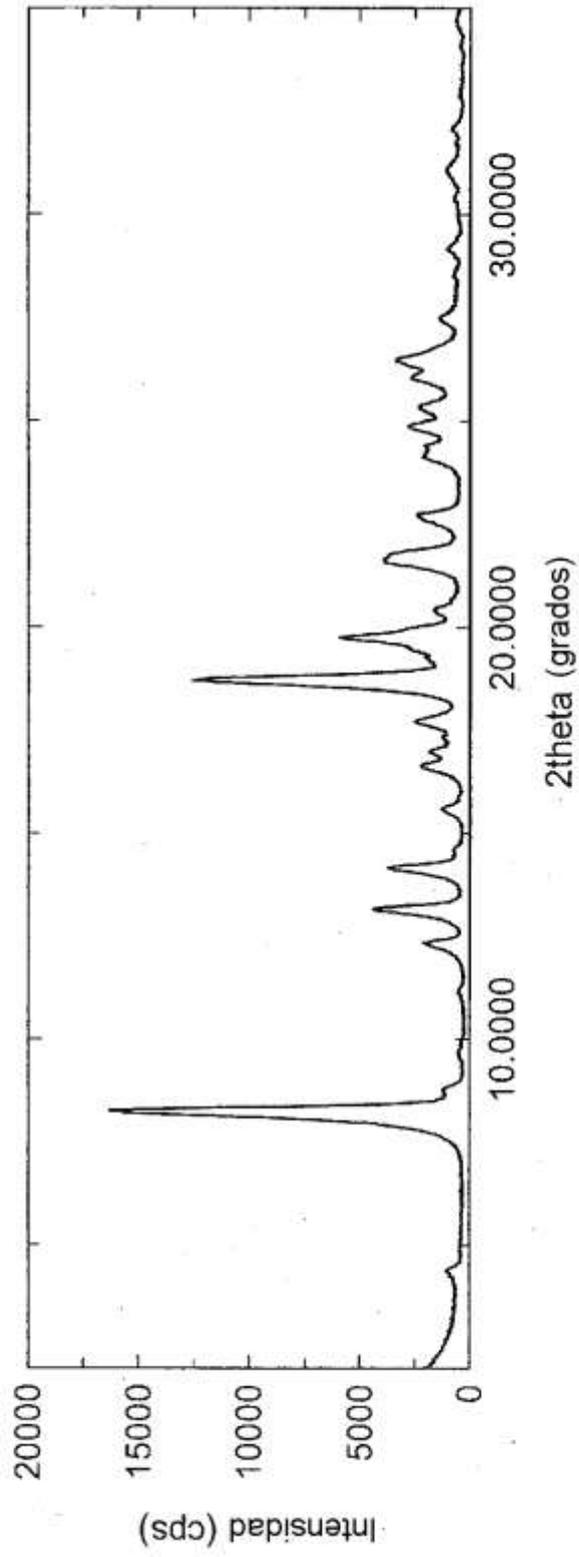


Fig.2

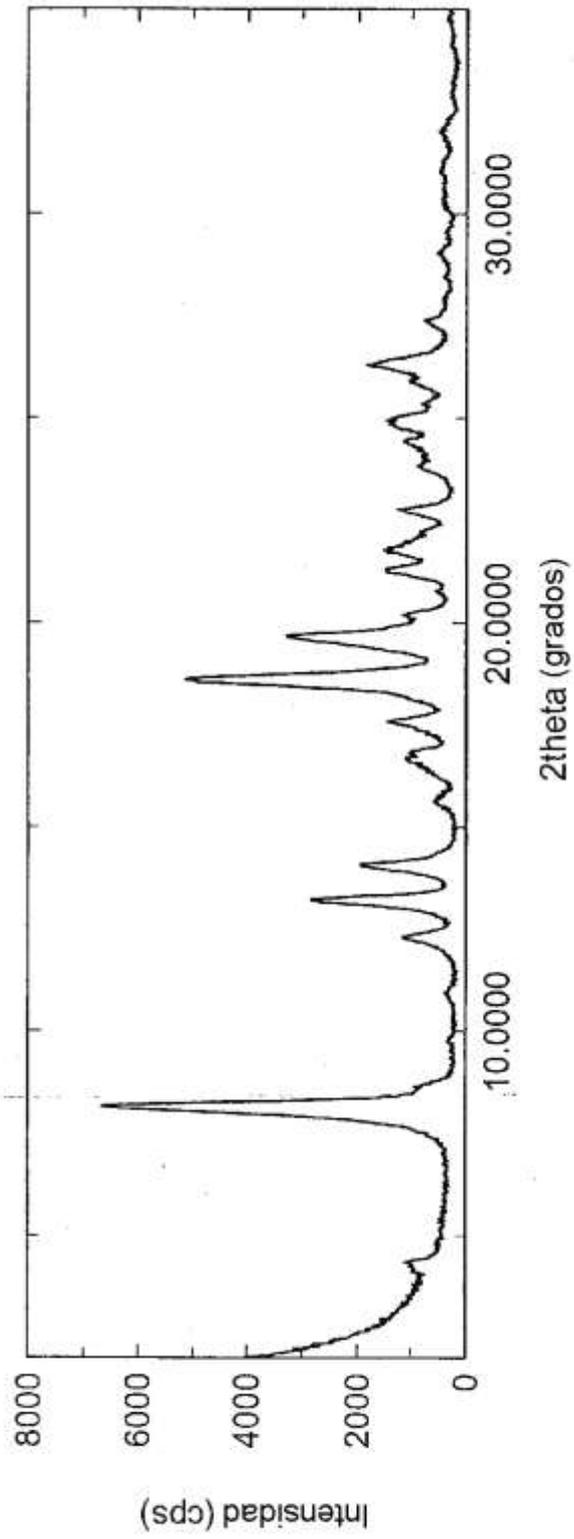


Fig.3

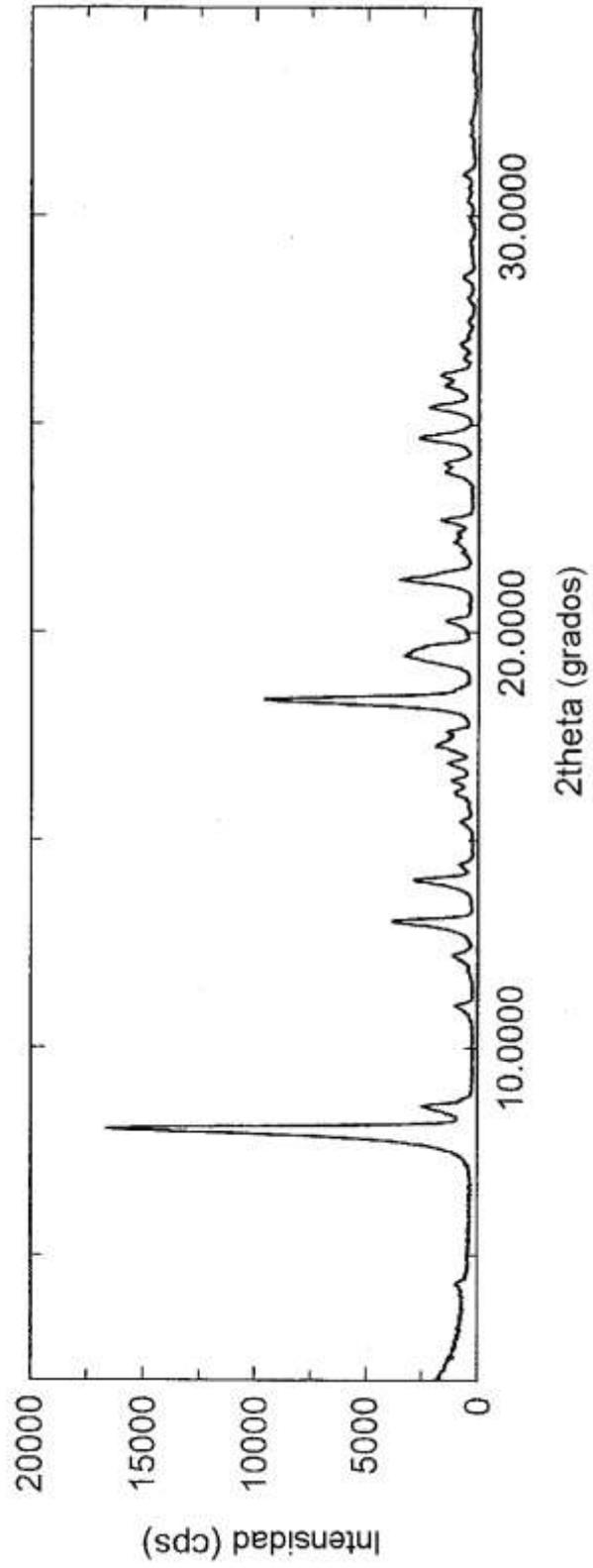


Fig.4

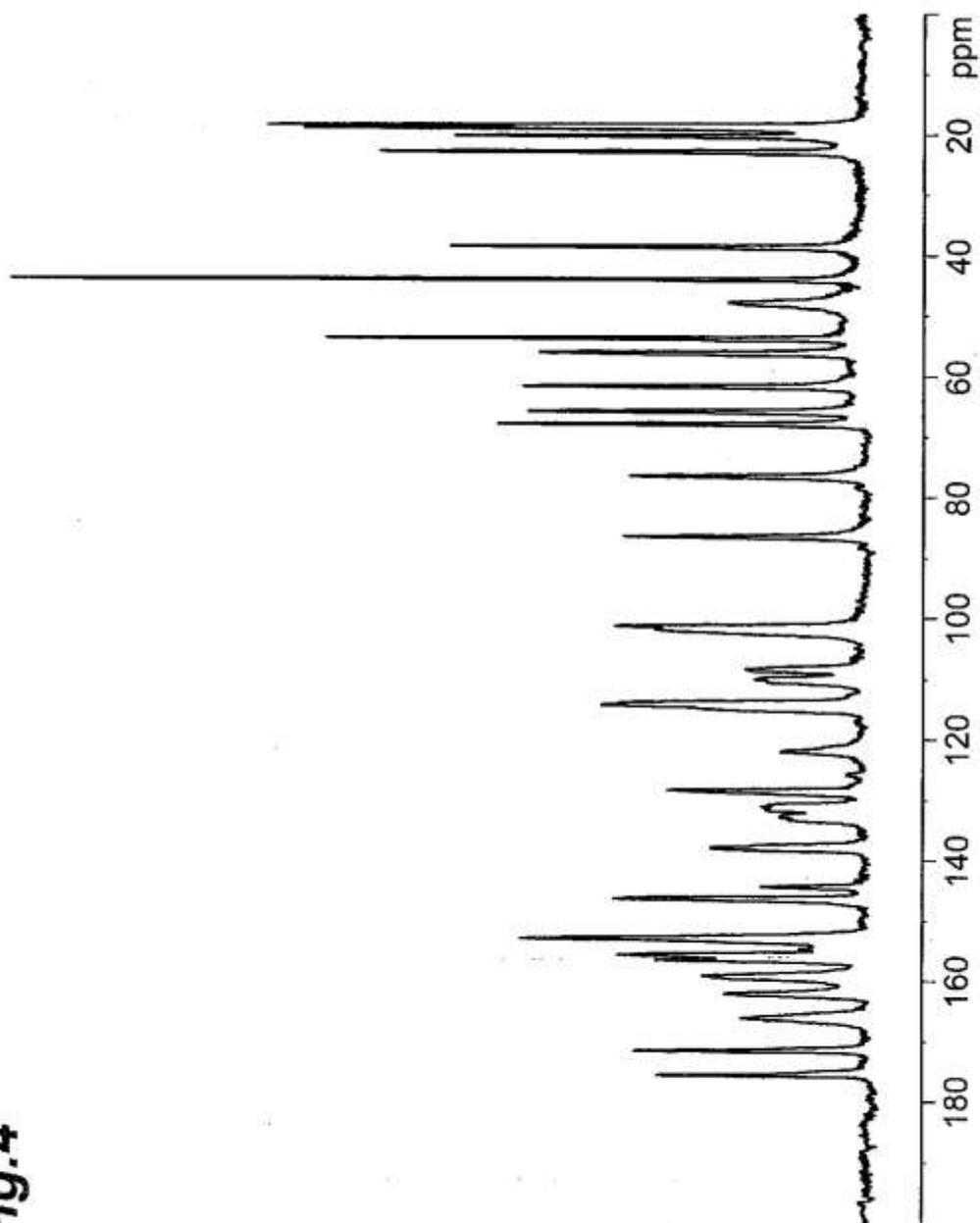


Fig.5

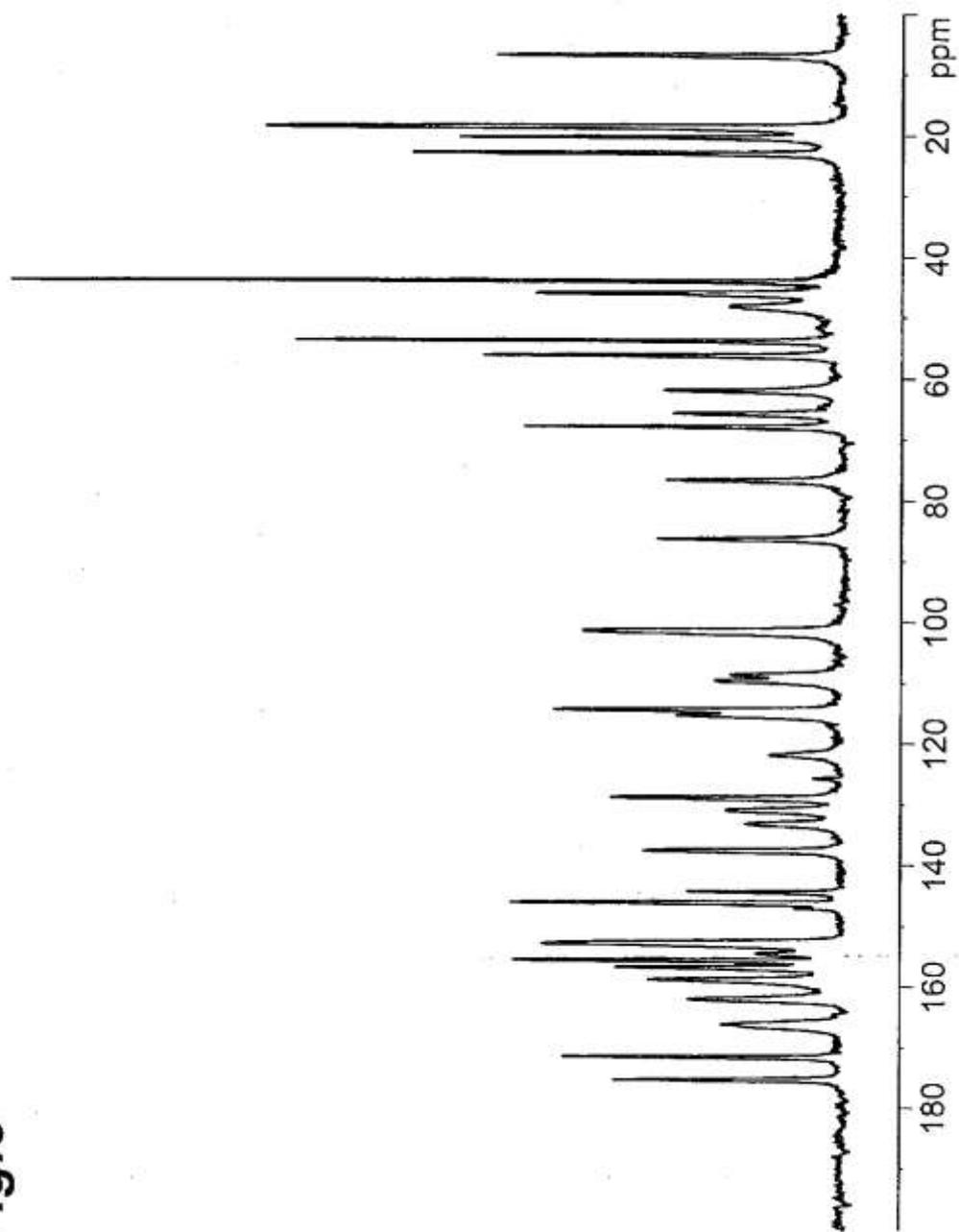


Fig.6

