(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 543 588**

(51) Int. CI.:

C07D 235/18 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2003 E 03810056 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 1569912**

(54) Título: **Derivados de 2-(2-hidroxibifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxamidina como inhibidores del factor VIIa**

(30) Prioridad:

03.12.2002 US 430981 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.08.2015

(73) Titular/es:

PHARMACYCLICS LLC (100.0%)
955 East Arques Avenue
Sunnyvale, CA 94085, US

(72) Inventor/es:

KOLESNIKOV, ALEKSANDR;
RAI, ROOPA;
SHRADER, WILLIAM DVORAK;
TORKELSON, STEVEN M.;
WESSON, KIERON E. y
YOUNG, WENDY B.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-(2-hidroxibifenil-3-il)-1*h*-benzoimidazol-5-carboxamidina como inhibidores del factor VIIa

Campo de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores novedosos de los Factores VIIa, IXa, Xa, XIa, especialmente del Factor VIIa, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos inhibidores y métodos para utilizar dichos inhibidores para el tratamiento o la prevención de trastornos tromboembólicos. Se describen también procesos de preparación de dichos inhibidores.

La invención se refiere al ámbito del objeto según se define en las reivindicaciones.

Estado de la técnica

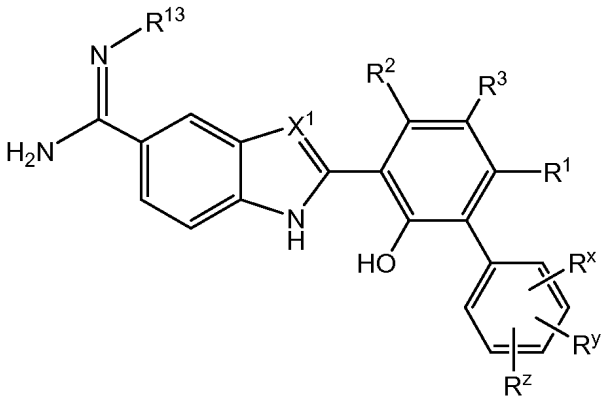
La trombosis se produce como consecuencia de una secuencia compleja de procesos bioquímicos, conocidos como la cascada de coagulación. Un proceso desencadenante de la coagulación es la unión de la serina proteasa Factor VIIa (FVIIa) presente en la circulación, al factor tisular (FT), un receptor presente en la superficie de los vasos sanguíneos después de producirse daño o inflamación. Una vez unido al FT, el Factor VIIa cataliza la formación de la serina proteasa Factor Xa, que forma posteriormente la proteasa final de la cascada, la trombina.

Las manifestaciones clínicas de la trombosis comprenden desde el infarto agudo de miocardio (IAM o ataque cardíaco) y la angina inestable (AI), que se produce en los principales vasos sanguíneos del corazón (vasculatura coronaria) hasta la trombosis venosa profunda (TVP), que es la formación de coágulos de sangre en las extremidades inferiores y que a menudo se produce después de intervenciones de cirugía ortopédica en la cadera y en la rodilla, así como después de cirugía abdominal general y parálisis. La formación de TVP es un factor de riesgo en el desarrollo de la embolia pulmonar (EP), en donde parte de un coágulo de sangre formado en las extremidades inferiores se desprende y migra a los pulmones, donde produce un bloqueo del flujo sanguíneo. El desarrollo impredecible de la EP a menudo conduce a un desenlace fatal. La trombosis puede ser también sistémicamente generalizada, produciéndose la formación de microcoágulos en todo el sistema vascular. Esta condición, conocida como coagulación intravascular diseminada (CID) puede producirse como consecuencia de determinadas enfermedades víricas como el ébola, determinados cánceres, sepsis y artritis reumatoide. La CID grave puede dar lugar a una drástica reducción en los factores de coagulación debido a la activación excesiva de la respuesta de coagulación, lo que puede dar lugar al fallo multiorgánico, hemorragia y muerte.

La formación o embolización de los coágulos de sangre en los vasos sanguíneos del cerebro es el hecho clave que da lugar a los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Los factores desencadenantes que dan lugar a los accidentes cerebrovasculares son la fibrilación atrial o el ritmo anormal de los atrios del corazón y la aterosclerosis seguida de trombosis en la arteria principal que va del corazón al cerebro (arteria carótida). Más de 600.000 personas sufren accidentes cerebrovasculares cada año en los EE. UU. Dos tercios de estas víctimas de accidentes cerebrovasculares sufren algún tipo de discapacidad y un tercio sufre discapacidad permanente y grave. Por tanto, son necesarios agentes antitrombóticos para el tratamiento de diversas condiciones trombóticas. La presente invención satisface ésta y otras necesidades relacionadas.

Sumario de la invención

1. En un aspecto esta invención se dirige a un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

X^1 es -N- o $-CR^5-$ en donde R^5 es hidrógeno, alquilo, o haluro;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haluro, carboxilo o aminocarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo o haluro;

R^3 es $-CONR^7R^8$, (donde R^7 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo o fosfonoalquilo; y R^8 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo, fosfonoalquilo, aminocarboxialquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, trimetilamonioalquilo, aminocarbonilalquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_n$ R^b (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hetereocicloalquilalquilo, hetereocicloalquilaminocarbonilalquilo o 3-heterocicloalquil-2- hidroxipropilo; o R^7 y R^8 con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino), o -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ (donde R^9 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo o fosfonoalquilo; y R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo, fosfonoalquilo, amino carboxialquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, trimetilamonioalquilo, aminocarbonilalquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_n$ R^b (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hetereocicloalquilalquilo, hetereocicloalquilaminocarbonilalquilo o 3-heterocicloalquil-2-hidroxipropilo; o R^9 y R^{10} con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino);

R^x es hidrógeno, alquilo, alquiltio, haluro, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, o nitro;

R^y es hidrógeno, alquilo, o haluro;

R^z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquiltio, haluro, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialquiloxi, hidroxialquiloxi, aminoalquiloxi, carboxialquiloxi, aminocarbonilalquiloxi, haloalcoxi, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alcoxicarbamimidoilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, alcoxisulfonilamino, alcoxisulfonilaminoalquilo, heterocicloalquilalquilaminocarbonilo, hidroxialcoxialquilaminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxoheterocicloalquilo, oxoheterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, ureido, alquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, alquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, tioureido, tioureidoalquilo, $-COR^{12}$ (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -(alquilen)-COR^{12} (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -$CONR^{14}R^{15}$ (donde R^{14} es hidrógeno o alquilo; y R^{15} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{14} y R^{15} con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$CONR^{16}R^{17}$ (donde R^{16} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{17} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{16} y R^{17} junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -$NR^{18}R^{19}$ (donde R^{18} es hidrógeno o alquilo; y R^{19} es hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo), -(alquilen)-$NR^{20}R^{21}$ (donde R^{20} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{21} es hidrógeno, alquilo, acilo, alkoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), -$SO_2NR^{22}R^{23}$ (donde R^{22} es hidrógeno o alquilo; y R^{23} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$SO_2NR^{24}R^{25}$ (donde R^{24} es hidrógeno o alquilo; y R^{25} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{24} y R^{25} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -$NR^{26}SO_2NR^{27}R^{28}$ (donde R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{28} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{27} y R^{28} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$NR^{29}SO_2NR^{30}R^{31}$ (donde R^{29} y R^{30} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{31} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{30} y R^{31} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -CONH-(alquilen)-$NR^{32}R^{33}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo; y R^{33} es alquilo), o aralquilo; y

R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C_{1-10}), $-C(O)R^{35}$ (donde R^{35} es alquilo, arilo, haloalquilo, o cianoalquilo), o $-C(O)OR^{36}$ (donde R^{36} es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, acilo, arilo, o haloalquilo); o

esteroisómero individual, mezcla de esteroisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando R^3 es $-CONR^7R^8$ (donde R^7 es hidrógeno o alquilo; y R^8 es hidrógeno o alquilo), -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ (donde R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo), y R^z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, haluro, nitro, alcoxi, haloalquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, -$NR^{18}R^{19}$ (donde R^{18} es hidrógeno o alquilo; y R^{19} es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo), pirrolidinilcarbonilo, -$SO_2NR^{22}R^{23}$ (donde R^{22} y R^{23} son alquilo), carbamimidoilo, alquilsulfonilamino, alquiltio, ureido, $-NHC(S)NH_2$ o heterocicloamino, entonces R^x es hidroxilo o hidroxialquilo;

en donde alquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono; alquileno significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado

divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono; alquiltio significa un radical -SR donde R es alquilo; amino significa el radical -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; acilo significa un radical -COR' donde R' es alquilo, alcoxi, haloalquilo, amino alquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo; amino sulfonilo significa un radical -SO_2NH_2; alquilaminosulfonilo significa un radical -SO_2NHR donde R es alquilo; alquilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es alquilo; alquilsulfonilalquilo significa un radical -(alquilen)-SO_2R donde R es alquilo; alquilsulfonilamino significa un radical - $NHSO_2R$ donde R es alquilo; alquilsulfonilaminoalquilo significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R es alquilo; alcoxisulfonilamino significa un radical -$NHSO_2R$ donde R es alcoxi; alcoxisulfonilaminoalquilo significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R es alcoxi; alcoxi significa un radical -OR donde R es alquilo; alcoxicarbonilo significa un radical -COOR donde R es alquilo; alcoxicarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-COOR donde R es alquilo; alcoxialquilo significa un radical hidrocarbonado de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un grupo alcoxi; aminoalquilo significa un radical hidrocabonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituidos con al menos un -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarboxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituidos con un -NRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarbonilcarboxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un -CONRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarbonilalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos -CONRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; alcoxialquiloxi significa un radical -OR donde R es alcoxialquilo; aminoalquiloxi significa un radical -OR donde R es aminoalquilo; aminocarbonilo significa un radical -$CONH_2$; aminocarbonilalquiloxi significa un radical -O-alquilen-CONRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo; aminocarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-$CONH_2$; alquilureido significa un radical -NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo; alquilureidoalquilo significa un radical -(alquilen)-NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo; arilo significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 12 átomos en el anillo y opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, haluro, nitro, -COR (donde R es alquilo), ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo; arilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es arilo; aralquilo significa un radical - (alquilen)-R donde R es un grupo arilo; alcoxicarbamimidoilo significa un radical -C(=NH)NHOR o -C(=NOR)NH_2 donde R es alquilo; cicloalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico de tres a seis átomos de carbono; carboxialquilo significa un radical -(alquilen)-COOH; carboxialquiloxi significa un radical -O-(alquilen)-COOH; carbamimidoilo significa un radical - C(=NH)NH_2; cianoalquilo significa un radical -(alquilen)-CN; dialquilaminosulfonilo significa un radical - SO_2NRR' donde R y R' son independientemente alquilo; dialquilureido significa un radical -NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo; dialquilureidoalquilo significa un radical -(alquilen)-NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo; guanidinoalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente de tres a seis carbonos sustituido con al menos un -NRC(NRR')NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; haluro significa fluoro, cloro, bromo y yodo; haloalquilo significa alquilo con uno o más átomos de halógeno; haloalcoxi significa un radical -OR donde R es halo alquilo; hidroxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno a cinco grupos hidroxilo, con la condición de que si hay presentes dos grupos hidroxilo, no estén ambos en el mismo átomo de carbono; hidroxialquiloxi significa un radical -OR donde R es hidroxialquilo; hidroxialcoxialquilaminocarbonilo significa un radical -CONH-(alquilen)-O-(alquilen)OH; heterocicloalquilo significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos en el anillo en donde uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos C; heterocicloalquilcarbonilo significa un radical -COR donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilcarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)- COR donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilalquilo significa un radical -(alquilen)-R donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilalquilamino carbonilo significa un radical -CONH-(alquilen)-R donde R es heterocicloalquilo; heteroarilo significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, siendo el resto de átomos del anillo carbono, estando el anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, nitro, ciano, amino, alquilo o dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo; heteroarilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es heteroarilo; heteroaralquilo significa un radical -(alquilen)-R donde R es un heteroarilo; heterocicloamino significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos en el anillo o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos del anillo C, con la condición de que al menos uno de los heteroátomos sea nitrógeno y en donde uno o dos átomos de carbono están opcionalmente remplazados por un grupo carbonilo, estando el anillo heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, haloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo,

haloalquilo, haluro, ciano, carboxilo, -$CONR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo), o -COOR donde R es alquilo; hidroxicarbamimidoilo significa un radical -C(=NH)NHOH o -$C(=NOH)NH_2$.

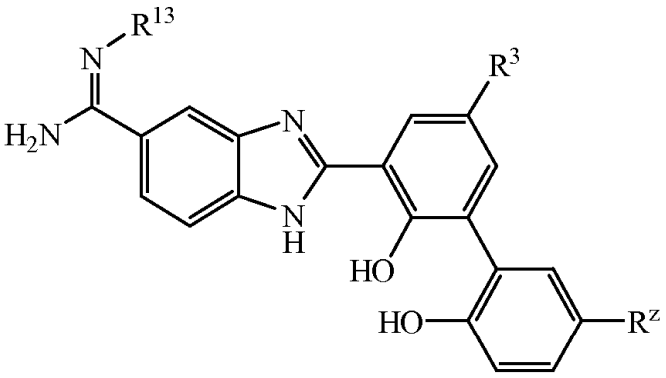
2. Opcionalmente, en donde:

R^3 es -$CONR^7R^8$ (donde R^7 es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo o fosfonoalquilo; y R^8 es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_nR^b$ (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), aminoalquilo, amino carbonilalquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, aminocarboxialquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, fosfonoalquilo, sulfoalquilo, trimetilamonioalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o hetereocicloalquilalquilo; o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino), o -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ (donde R^9 es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo o fosfonoalquilo; y R^{10} es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_nR^b$ (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), aminoalquilo, amino carbonilalquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, aminocarboxialquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, fosfonoalquilo, sulfoalquilo, trimetilamonioalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocicloalquilalquilo; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino), donde cualquier anillo que comprende R^3 está opcionalmente sustituido con uno a seis grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, amino alquilo, guanidinoalquilo, alquilo o -$CONR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo); y

R^z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquiltio, haluro, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialquiloxi, hidroxialquiloxi, aminoalquiloxi, carboxialquiloxi, aminocarbonilalquiloxi, haloalcoxi, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alcoxicarbamimidoilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, alcoxisulfonilamino, alcoxisulfonilaminoalquilo, heterocicloalquilalquilaminocarbonilo, hidroxialcoxialquilaminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxoheterocicloalquilo, oxoheterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, ureido, alquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, alquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, tioureido, tioureidoalquilo, -COR^{12} (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -(alquilen)-COR^{12} (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -$CONR^{14}R^{15}$ (donde R^{14} es hidrógeno o alquilo; y R^{15} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{14} y R^{15} con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$CONR^{16}R^{17}$ (donde R^{16} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{17} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{16} y R^{17} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -$NR^{18}R^{19}$ (donde R^{18} es hidrógeno o alquilo; y R^{19} es hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, alcoxicarbonilo) -(alquilen)-$NR^{20}R^{21}$ (donde R^{20} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{21} es es hidrógeno, alquilo, acilo, alkoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), -$SO_2NR^{22}R^{23}$ (donde R^{22} es hidrógeno o alquilo; y R^{23} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$SO_2NR^{24}R^{25}$ (donde R^{24} es hidrógeno o alquilo; y R^{25} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{24} y R^{25} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -$NR^{26}SO_2NR^{27}R^{28}$ (donde R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{28} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{27} y R^{28} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)- $NR^{29}SO_2NR^{30}R^{31}$ (donde R^{29} y R^{30} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{31} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{30} y R^{31} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -CONH-(alquilen)-$NR^{32}R^{33}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo; y R^{33} es alquilo), o aralquilo; y

R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C_{1-10}), -$C(O)R^{35}$ (donde R^{35} es alquilo, arilo, haloalquilo, o cianoalquilo), o -$C(O)OR^{36}$ (donde R^{36} es alquilo, hidroxialquilo, acilo o haloalquilo); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. En un aspecto esta invención se dirige a un compuesto de Fórmula Ia, en donde:



Fórmula Ia

R^3 es $-CONR^7R^8$, $-CH_2CONR^9R^{10}$ o $-C(CH_3)_2CONR^9R^{10}$;

R^7 es hidrógeno o metilo;

R^9 es hidrógeno o metilo;

R^8 es aminocarbonilmetilo, 1,2-diaminocarboniletilo, 2-aminocarbonil-1-carboxietilo, 5-amino-5-carboxipentilo, 2-carboxietilo, carboximetilo, 2-carboxi-3-[2-(2-etoxi-etoxi)- etoxi]-propilo, dimetilaminometilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 1,2-dicarboxietilo, metilo, 2-[2-(2-metilaminoetoxi)etoxi]etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 2-morfolin-4- iletilo, 2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-sulfoetilo, 3,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetilo, 2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilo, 2,4,5- trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilcarbamoil-metilo, trimetilamonioetilo o 2-fosfonoetilo;

R^{10} es aminocarbonilmetilo, 1,2-diaminocarboniletilo, 2-aminocarbonil-1-carboxietilo, 5-amino-5-carboxipentilo, 2-carboxietilo, carboximetilo, 2-carboxi-3-[2-(2-etoxi-etoxi)- etoxi]-propilo, dimetilaminometilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 1,2-dicarboxietilo, metilo, 2-[2-(2-metilaminoetoxi)etoxi]etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 2-morfolin-4- iletilo, 2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-sulfoetilo, 3,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetilo, 2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilo, 2,4,5- trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilcarbamoil-metilo, trimetilamonioetilo o 2-fosfonoetilo;

R^z es amino sulfonilo o ureidometilo; y

R^{13} es hidrógeno; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Opcionalmente, en donde:

R^3 es $-CONR^7R^8$, $-CH_2CONR^9R^{10}$ o $-C(CH_3)_2CONR^9R^{10}$;

R^7 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

R^8 es aminocarbonilmetilo, 2-aminocarbonil-1-carboxietilo, 5-amino-5-carboxipentilo, 2-carboxietilo, carboximetilo, o 1,2-dicarboxietilo;

R^{10} es aminocarbonilmetilo, 2-aminocarbonil-1-carboxietilo, 5-amino-5-carboxipentilo, 2-carboxietilo, carboximetilo, o 1,2-dicarboxietilo; y

R^z es amino sulfonilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Opcionalmente, en donde el compuesto de Fórmula Ia es:

ácido {2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-succínico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. En un aspecto, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de los párrafos 1 a 5 anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. En un aspecto, la presente invención se dirige al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los párrafos 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento de uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un animal mediada por el Factor VIIa.

8. Opcionalmente, en donde el trastorno es un trastorno tromboembólico.

9. En un aspecto, la presente invención se dirige al uso del compuesto de cualquiera de los párrafos 1 a 5, o a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el medicamento es para su uso con otro u otros agentes anticoagulantes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en un inhibidor de la trombina, un factor IXa, un inhibidor del factor Xa, Aspirina® y Plavis®.

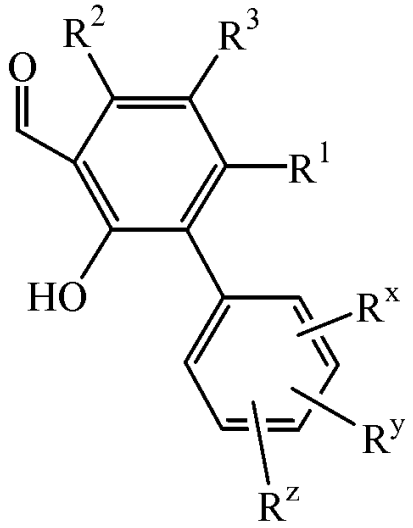
10. En un aspecto, la presente invención se dirige al compuesto de cualquiera de los párrafos 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal mediada por el Factor VIIa.

11. Opcionalmente, en donde el trastorno es un trastorno tromboembólico.

12. En un aspecto, la presente invención se dirige al compuesto de cualquiera de los párrafos 1 a 5, o a una sal suya farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el medicamento es para administrar en combinación con otro u otros agentes anticoagulantes independientemente seleccionados de un grupo que consiste en un inhibidor de la trombina, un factor IXa, un inhibidor del factor Xa, Aspirina® y Plavis®.

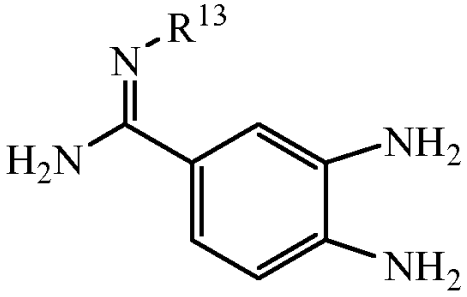
13. En un aspecto, la presente invención se dirige a un método de inhibición de la coagulación de una muestra biológica *in vitro* que comprende la administración de un compuesto de cualquiera de los párrafos 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. En un aspecto, la presente invención se dirige a un proceso de preparación de un compuesto del párrafo 1 donde X^1 es -N-, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

con un compuesto de la Fórmula III:



Fórmula III

en donde:

R^3 es -$CONR^7R^8$, (donde R^7 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo o fosfonoalquilo; y R^8 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo, fosfonoalquilo, aminocarboxialquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, trimetilamonioalquilo, aminocarbonilalquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_n$ R^b (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hetereocicloalquilalquilo, hetereocicloalquilaminocarbonilalquilo o 3-heterocicloalquil-2- hidroxipropilo; o R^7 y R^8 con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino), o -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ (donde R^9 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo o fosfonoalquilo; y R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo, fosfonoalquilo, amino carboxialquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, trimetilamonioalquilo, aminocarbonilalquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_n$ R^b (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hetereocicloalquilalquilo, hetereocicloalquilaminocarbonilalquilo o 3-heterocicloalquil-2-hidroxipropilo; o R^9 y R^{10} con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino);

R^z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquiltio, haluro, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialquiloxi, hidroxialquiloxi, aminoalquiloxi, carboxialquiloxi, aminocarbonilalquiloxi, haloalcoxi, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alcoxicarbamimidoilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, alcoxisulfonilamino, alcoxisulfonilaminoalquilo, heterocicloalquilalquilaminocarbonilo, hidroxialcoxialquilaminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxoheterocicloalquilo, oxoheterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, ureido, alquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, alquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, tioureido, tioureidoalquilo, -COR^{12} (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -(alquilen)-COR^{12} (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -$CONR^{14}R^{15}$ (donde R^{14} es hidrógeno o alquilo; y R^{15} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), -(alquilen)-$CONR^{16}R^{17}$ (donde R^{16} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{17} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo), -$NR^{18}R^{19}$ (donde R^{18} es hidrógeno o alquilo; y R^{19} es hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo), -(alquilen)-$NR^{20}R^{21}$ (donde R^{20} es

hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; y R^{21} es hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo), $-SO_2NR^{22}R^{23}$ (donde R^{22} es hidrógeno o alquilo; y R^{23} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$SO_2NR^{24}R^{25}$ (donde R^{24} es hidrógeno o alquilo; y R^{25} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{24} y R^{25} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -$NR^{26}SO_2NR^{27}R^{28}$ (donde R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{28} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{27} y R^{28} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$NR^{29}SO_2NR^{30}R^{31}$ (donde R^{29} y R^{30} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{31} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{30} y R^{31} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -CONH-(alquilen)-$NR^{32}R^{33}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo; y R^{33} es alquilo), o aralquilo; y

R^{13} es hidrógeno;

(i) opcionalmente modificando cualquiera de los grupos R^1, R^2, R^3, R^x, R^y, R^z y R^{13};

(ii) opcionalmente aislando esteroisómeros individuales;

(iii) opcionalmente preparando una sal de adición de ácido; y

(iv) opcionalmente preparando una base libre;

en donde alquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado de uno a seis átomos de carbono o un radical monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono; alquileno significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono; alquiltio significa un radical -SR donde R es alquilo; amino significa un radical -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; acilo significa un radical -COR' donde R' es alquilo, alcoxi, haloalquilo, amino alquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo; aminosulfonilo significa un radical -SO_2NH_2; alquilaminosulfonilo significa un radical -SO_2NHR donde R es alquilo; alquilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es alquilo; alquilsulfonilalquilo significa un radical -(alquilen)-SO_2R donde R es alquilo; alquilsulfonilamino significa un radical -$NHSO_2R$ donde R es alquilo; alquilsulfonilaminoalquilo significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R es alquilo; alcoxisulfonilamino significa un radical -$NHSO_2R$ donde R es alcoxi; alcoxisulfonilaminoalquilo significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R es alcoxi; alcoxi significa un radical -OR donde R es alquilo; alcoxicarbonilo significa un radical -COOR donde R es alquilo; alcoxicarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-COOR donde R es alquilo; alcoxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un grupo alcoxi; aminoalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarboxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un -NRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarbonilcarboxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un -CONRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarbonilalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos -CONRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; alcoxialquiloxi significa un radical -OR donde R es alcoxialquilo; aminoalquiloxi significa un radical -OR donde R es aminoalquilo; aminocarbonilo significa un radical -$CONH_2$; aminocarbonilalquiloxi significa un radical - O-alquilen-CONRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo; aminocarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-$CONH_2$; alquilureido significa un radical -NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo; alquilureidoalquilo significa un radical -(alquilen)-NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo; arilo significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 12 átomos en el anillo y opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, haluro, nitro, -COR (donde R es alquilo), ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo; arilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es arilo; aralquilo significa un radical -(alquilen)-R donde R es un grupo arilo; alcoxicarbamimidoilo significa un radical -C(=NH)NHOR o -C(=NOR)NH_2 donde R es alquilo; cicloalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico de tres a seis átomos de carbono; carboxialquilo significa un radical -(alquilen)-COOH; carboxialquiloxi significa un radical -O-(alquilen)-COOH; carbamimidoilo significa un radical -C(=NH)NH_2; cianoalquilo significa un radical -(alquilen)-CN; dialquilaminosulfonilo significa un radical - SO_2NRR' donde R y R' son independientemente alquilo; dialquilureido significa un radical -NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo; dialquilureidoalquilo significa un radical -(alquilen)-NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo; guanidinoalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un -NRC(NRR')NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; haluro significa fluoro, cloro, bromo y yodo; haloalquilo significa alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno; haloalcoxi significa un radical -OR donde R es haloalquilo; hidroxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos

sustituido con uno a cinco grupos hidroxilo, con la condición de que si dos grupos hidroxilo están presentes, no estén ambos en el mismo átomo de carbono; hidroxialquiloxi significa un radical -OR donde R es hidroxialquilo; hidroxialcoxialquilaminocarbonilo significa un radical -CONH-(alquilen)-O-(alquilen)OH; heterocicloalquilo significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos en el anillo en donde uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos del anillo C; heterocicloalquilcarbonilo significa un radical -COR donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilcarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-COR donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilalquilo significa un radical -(alquilen)-R donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilalquilamino carbonilo significa un radical -CONH-(alquilen)-R donde R es heterocicloalquilo; heteroarilo significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos de anillo que contiene uno o más heteromátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, siendo el resto de átomos carbono, estando el anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, nitro, ciano, amino, alquilo o dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo; heteroarilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es heteroarilo; heteroaralquilo significa un radical -(alquilen)-R donde R es un heteroarilo; heterocicloamino significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en donde uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos C, con la condición de que al menos uno de los heteroátomos sea nitrógeno y en donde uno o dos átomos de carbono están opcionalmente remplazados por un grupo carbonilo, estando el anillo heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, haloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, haloalquilo, haluro, ciano, carboxilo, -$CONR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo), o -COOR donde R es alquilo; hidroxicarbamimidoilo significa un radical -C(=NH)NHOH o -C(=NOH)NH_2.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Los siguientes términos, tal como se utilizan en la presente descripción y reivindicaciones, tienen los significados definidos a continuación, salvo que se indique otra cosa o se utilicen para nombrar un compuesto.

"Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluidas todas sus formas isoméricas), y pentilo (incluidas todas sus formas isoméricas).

"Alquileno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno y pentileno.

"Alquileno" significa un radical hidrocarbonado divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono que contiene uno o dos dobles enlaces, por ejemplo, etenileno, propenileno y 2-metilpropenileno.

"Alquiltio" significa un radical -SR donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio (incluidas todas sus formas isoméricas) y butiltio (incluidas todas sus formas isoméricas).

"Amino" significa el radical -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo, por ejemplo, -NH_2, metilaminoetilo, 1,3-diaminopropilo y acetilaminopropilo.

"Acilo" significa un radical -COR' donde R' es alquilo, alcoxi, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo como se define en la presente memoria, por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo e hidroximetilcarbonilo

"Aminosulfonilo" o "sulfamoilo" significa un radical -SO_2NH_2.

"Alquilaminosulfonilo" significa un radical -SO_2NHR donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metilaminosulfonilo y etilamino-sulfonilo.

"Alquilsulfonilo" significa un radical -SO_2R donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y *n*-propilsulfonilo o *iso*-propilsulfonilo.

"Alquilsulfonilalquilo" significa un radical -(alquilen)-SO_2R donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo y *n*-propilsulfoniletilo o *iso*-propilsulfoniletilo.

"Alquilsulfonilamino" significa un radical -$NHSO_2$R donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y *n*-propilsulfonilamino o *iso*-propilsulfonilamino.

"Alquilsulfonilaminoalquilo" significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metilsulfonilaminometilo, etilsulfonilaminometilo y *n*-propilsulfonilaminoetilo o *iso*-propilsulfonilaminoetilo.

"Alcoxisulfonilamino" significa un radical -$NHSO_2R$ donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metoxisulfonilamino y etoxisulfonilamino.

"Alcoxisulfonilaminoalquilo" significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metoxisulfonilaminometilo y etoxisulfonilaminometilo.

"Alcoxi" significa un radical -OR donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, o 2-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, o *terc*-butoxi.

"Alcoxicarbonilo" significa un radical -COOR donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

"Alcoxicarbonilalquilo" significa un radical -(alquilen)-COOR donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo y etoxicarbonilmetilo.

"Alcoxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un grupo alcoxi, preferiblemente uno o dos grupos alcoxi, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, 2-metoxietilo, 1-metoxipropilo, 2-metoxipropilo, o 3-metoxipropilo y 2-etoxietilo.

"Aminoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos uno, preferiblemente uno o dos, -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo, por ejemplo, aminometilo, metilamino etilo, 1,3-diaminopropilo y acetilaminopropilo.

"Aminocarboxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un -NRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, aquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo, por ejemplo, 1-amino-1-carboxipentilo.

"Aminocarbonilcarboxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un -CONRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo, por ejemplo, 1-aminocarbonil-1-carboxipentilo.

"Aminocarbonilalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos -CONRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo, por ejemplo, aminocarbonilmetilo, metilaminocarbonilmetilo y acetilaminocarbonilpropilo.

"Alcoxialquiloxi" significa un radial -OR donde R es alcoxialquilo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, 2-metoxietiloxi, 1-metoxipropiloxi, 2-metoxipropiloxi, o 3-metoxipropiloxi y 2-etoxietiloxi.

"Alcoxialquiloxi" significa un radial -OR donde R es aminoalquilo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, 2- aminoetiloxi, 1-metilaminopropiloxi, 2-metilaminopropiloxi, o 3-metilaminopropiloxi.

"Aminocarbonilo" o "carbamoilo" significa un radical -$CONH_2$.

"Aminocarbonilalquiloxi" significa un radical -O-alquilen-CONRR" donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, 2-aminocarboniletiloxi y aminocarbonilmetiloxi.

"Aminocarbonilalquilo" significa un radical -(alquilen)-$CONH_2$, por ejemplo, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, 1-aminocarbonilpropilo, 2-aminocarbonilpropilo, o 3-aminocarbonilpropilo.

"Alquilureido" significa un radical -NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo, por ejemplo, metilureidometilo.

"Alquilureido" significa un radical -(alquilen)-NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo, por ejemplo, metilureidometilo.

"Arilo" significa un radical hidrocarbonado monocíclico monovalente o aromático bicíclico de 6 a 12 átomos de anillo y, opcionalmente, sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno, dos o

tres sustituyentes, seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, haluro, nitro, - COR (donde R es alquilo), ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo. Ejemplos representativos comprenden, aunque no de forma limitativa, fenilo, bifenilo, 1-naftilo y 2-naftilo y sus derivados.

"Arilsulfonilo" significa un radical $-SO_2R$ donde R es arilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, fenilsulfonilo.

"Aralquilo" significa un radical -(alquilen)-R donde R es un grupo arilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenilo)-2-metilpentilo.

"Alcoxicarbamimidoilo" significa un radical $-C(=NH)NHOR$ o $-C(=NOR)NH_2$ donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, metoxicarbamimidoilo.

"Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, preferiblemente ciclopropilo.

"Carboxialquilo" significa un radical -(alquilen)-COOH, por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo, 1-carboxipropilo, 2-carboxipropilo, o 3-carboxipropilo.

"Carboxialquiloxi" significa un radical -O-(alquilen)-COOH, por ejemplo, carboximetiloxi, carboxietiloxi.

"Carbamimidoilo" significa un radical $-C(=NH)NH_2$, o un derivado protegido suyo.

"Cianoalquilo" significa un radical -(alquilen)-CN, por ejemplo, cianometilo, cianoetilo, cianopropilo.

"Dialquilaminosulfonilo" significa un radical $-SO_2NRR'$ donde R y R' son independientemente alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, dimetilaminosulfonilo o metiletilamino-sulfonilo.

"Dialquilureido" significa un radical -NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo, por ejemplo, dimetilureido.

"Dialquilureidoalquilo" significa un radical -(alquilen)-NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo, por ejemplo, dimetilureidometilo.

"Guanidinoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un, preferiblemente uno o dos, -NRC(NRR')NRR', donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o $-COR^a$, donde R^a es alquilo, por ejemplo, guanidinometilo, N'-metilaminoetilo, 2- (*N', N',N",N"*-tetrametil-guanidino)-etilo.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo y yodo, preferiblemente fluoro o cloro.

"Haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente de uno a tres átomos de halógeno, preferiblemente fluoruro o cloruro, incluidos los sustituidos con diferentes halógenos, por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$.

"Haloalcoxi" significa un radical -OR donde R es haloalquilo, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, $-OCH_2Cl$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$.

"Haloalquiltio" significa un radical -SR donde R es haloalquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

"Haloalquilsulfonilo" significa un radical $-SO_2R$ donde R es haloalquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

"Hidroxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno a cinco grupos hidroxilo, con la condición que si hay presentes dos grupos hidroxilo, no estén ambos en el mismo átomo de carbono. Ejemplos representativos comprenden, aunque no de forma limitativa, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2- hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

"Hidroxialquiloxi" significa un radical -OR donde R es hidroxialquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, 2-hidroxietiloxi, 3-hidroxipropiloxi.

"Hidroxialquilcarbonilo" significa un radical -COR donde R es hidroxialquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Ejemplos representativos comprenden, aunque no de forma limitativa, hidroximetilcarbonilo, 2-hidroxietilcarbonilo.

"Hidroxialcoxialquilaminocarbonilo" significa un radical -CONH-(alquilen)-O-(alquilen)OH donde el alquileno es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, $-CONH-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2OH$.

"Heterocicloalquilo" significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en donde uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo los átomos de anillo restantes C. El anillo heterocicloalquílico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados de alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, 3,5,6-trihidroxi-2-hidroximetil-tetrahidropiran-3-ilo, 4,5-dihidroxi-2-hidroximetil-6-(4,5,6-trihidroxi-2-hidroximtil-tetrahidro-piran-3-iloxi)-tetrahidro-piran-3-ilo, heteroaralquilo, haluro, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, ciano, carboxilo, -COOR (donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria), o $-CONR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo), o un derivado protegido del mismo. De forma más concreta, el término heterocicloalquilo comprende, aunque no de forma limitativa, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, tetrahidropiranilo y tiomorfolino.

"Heterocicloalquilcarbonilo" significa un radical -COR donde R es heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria. De forma más concreta, el término heterocicloalquilcarbonilo comprende, aunque no de forma limitativa, 1-pirrolidinocarbonilo, 1-piperidinocarbonilo, 4-morfolinocarbonilo, 1-piperazinocarbonilo, 2- tetrahidropiranilcarbonilo y 4-tiomorfolinocarbonilo y derivados de los mismos.

"Heterocicloalquilcarbonilalquilo" significa un radical -(alquilen)-COR donde R es heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria. De forma más concreta, el término heterocicloalquilcarbonilo comprende, aunque no de forma limitativa, 1-pirrolidinocarbonilmetilo, 1-piperidinocarbonilmetilo, 4-morfolinocarbonilmetilo, 1-piperazinocarbonilmetilo y derivados de los mismos.

"Heterocicloalquilalquilo" significa un radical -(alquilen)-R, donde R es heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria. De forma más concreta, el término heterocicloalquilalquilo comprende, aunque no de forma limitativa, pirrolidín-1 -ilmetilo, piperidín-1-ilmetilo, 2-morfolín-1-iletilo, piperazín-1-iletilo y derivados de los mismos.

"Heterocicloalquilalquilaminocarbonilo" significa un radical -CONH-(alquilen)-R donde R es heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria. De forma más concreta, el término heterocicloalquilalquilamino-carbonilo comprende, aunque no de forma limitativa, 1-pirrolidinoetil-aminocarbonilo, 1-piperidinoetil-aminocarbonilo, 4-morfolinoetilcarbonilo, 1-piperazinoetilaminocarbonilo y 4- tiomorfolinopropilaminocarbonilo y sus derivados.

"Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos de anillo que contiene uno o más, preferiblemente uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, siendo los átomos de anillo restantes carbono. El anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, nitro, ciano, amino, alquilo o dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria. De forma más concreta, el término heteroarilo comprende, aunque no de forma limitativa, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, quinolilo, pirazina, pirimidina, piradizina, oxazol, isooxazolilo, benzoxazol, quinolina, isoquinolina, benzopiranilo y tiazolilo.

"Heteroarilsulfonilo" significa un radical $-SO_2R$ donde R es heteroarilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, piridilsulfonilo, furanilsulfonilo.

"Heteroaralquilo" significa un radical -(alquilen)-R donde R es un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, piridilmetilo, furanilmetilo, indolilmetilo, pirimidinilmetilo.

"Heterocicloamino" significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en donde uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos de anillo C, con la condición de que al menos uno de los heteroátomos sea nitrógeno y en donde uno o dos átomos de carbono se sustituyen opcionalmente por un grupo carbonilo. El anillo heterocicloamino puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, haloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, haloalquilo, haluro, ciano, carboxilo, $-CONR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo), o -COOR, donde R es alquilo tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria. De forma más concreta, el término heterocicloamino comprende, aunque no de forma limitativa, pirrolidino, piperidino, piperazino y tiomorfolino y sus derivados.

"Hidroxicarbamimidoilo" significa un radical $-C(=NH)NHOH$ o $-C(=NOH)NH_2$.

La presente descripción también comprende derivados y derivados protegidos de compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, cuando los compuestos de Fórmula I contienen un átomo de nitrógeno oxidable (por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo piridino, amino, alquilamino, piperidino, piperazino, morfolino, o dialquilamino), el átomo de nitrógeno puede convertirse en un N-óxido mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Asimismo, cuando los compuestos de Fórmula I contienen grupos tales como hidroxilo, carboxilo, carbonilo, tiol o cualquier grupo que contenga uno o varios átomos de nitrógeno, dichos grupos pueden estar protegidos con un grupo protector adecuado. Puede encontrarse una lista detallada de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981. Los derivados protegidos de compuestos de la Fórmula I pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto inicial. Dichas sales comprenden:

sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4- toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico; o

sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es sustituido por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordinados con una base orgánica como, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trimetamina, N-metilglucamina. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Puede encontrarse información adicional acerca de sales farmacéuticamente aceptables en *Pharmaceutical Sciences, Remington*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. La preparación de formas ópticamente activas, por ejemplo, mediante resolución de materiales es bien conocida en la técnica. En los compuestos descritos en la presente memoria puede haber presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, con dobles enlaces C=C y todos esos isómeros estables están comprendidos en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se prevén todas las formas quirales, enantioméricas, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura (que representa un compuesto de la Fórmula I), salvo que se especifique la forma estereoquímica o isomérica específica.

Determinados compuestos de la Fórmula I existen en equilibrio tautomérico. Los compuestos de la Fórmula I, que existen como tautómeros, se nombran, ilustran o describen en esta solicitud como un posible tautómero. Sin embargo, se entiende que todos los posibles tautómeros están englobados en dichos nombres, ilustraciones y descripciones y pertenecen al ámbito de esta invención. Por ejemplo, en el compuesto de la Fórmula I, el grupo $-C(=NR^{13})NH_2$ puede tautomerizarse para formar el grupo $-C(=NH)NHR^{13}$. Adicionalmente, en la presente memoria, el término alquilo comprende todas las formas isoméricas posibles de dicho grupo alquilo, aunque únicamente se exponen unos pocos ejemplos. Además, cuando los grupos cíclicos tales como el arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo están sustituidos, comprenden todos los isómeros de posición, aunque únicamente se exponen unos pocos ejemplos.

"Oxoheterocicloalquilo" significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado (con la condición de que no sea aromático) de 3 a 8 átomos de anillo en donde uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos del anillo C, en donde uno o dos de los átomos de carbono está o están remplazados con un grupo oxo (C=O). El anillo oxoheterocicloalquílico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados de alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, haloalquilo, haluro, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, guanidinoalquilo, alcoxi, ciano, carboxilo, o -COOR, donde R es alquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria. De forma más concreta, el término heterocicloalquilo comprende, aunque no de forma limitativa, 2 o 3-oxopirrolidín-1-ilo, 2, 3, o 4-oxopiperidino, 3-oxomorfolino, 2-oxo-piperazino, 2-oxotetrahidropiranilo, 3-oxotiomorfolino, 2-imidazolidona y sus derivados.

"Oxoheterocicloalquilalquilo" significa un radical -(alquilen)-R donde R es un grupo oxoheterocicloalquilalquilo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por ejemplo. De forma más concreta, el término comprende oxoheterocicloalquilalquilo; comprende, aunque no de forma limitativa, 2 o 3-oxopirrolidin-1-il-(metilo, etilo, o propilo), 2, 3, o 4-oxopiperidin-1-il-(metilo, etilo, o propilo), 3-oxomorfolín4-il-(metilo, etilo, o propilo), 2-

oxopiperazin-1-il-(metilo, etilo, o propilo), 2-oxotetrahidro-piran-3-il-(metilo, etilo, o propilo), 3-oxotiomorfolin-4-il-(metilo, etilo, o propilo), 2-imidazolidon-1-il-(metilo, etilo, o propilo) y sus derivados.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el hecho o circunstancia descritos a continuación puede darse, aunque no es necesario que así sea, y que la descripción comprende casos en donde el hecho o circunstancia se da y casos en donde no se da. Por ejemplo, "grupo heterocicloalquilo opcionalmente monosustituido o disustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, aunque no es necesario que así sea, y la descripción comprende situaciones en donde el grupo heterocicloalquilo está monosustituido o disustituido con un grupo alquilo y situaciones en donde el grupo heterocicloalquilo no está sustituido con el grupo alquilo.

Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no deseable biológicamente o de otro modo, y comprende un vehículo o un excipiente que es aceptable para un uso veterinario así como para un uso farmacéutico humano. "Un vehículo/excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente descripción y reivindicaciones, comprende tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

"Fosfoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un, preferiblemente uno o dos, $-P(O)(OH)_2$, por ejemplo, fosfometilo, 2-fosfoetilo, 1-metil-2-fosfoetilo y 1,3-difosfopropilo.

"Sulfoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un, preferiblemente uno o dos, -SOOH, por ejemplo, sulfometilo, 2-sulfoetilo, 1-metil-2-sulfoetilo y 1,3-disulfopropilo.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad comprende, según los aspectos de la presente descripción:

(1) evitar la enfermedad, es decir, conseguir que no se presenten los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero que pueda estar expuesto a, o predispuesto a, la enfermedad, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad, es decir, frenar o reducir el desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas clínicos, o

(3) aliviar la enfermedad, es decir, conseguir la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto de la Fórmula I que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para producir el efecto de dicho tratamiento de la enfermedad según los aspectos de la presente descripción. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su gravedad, así como de la edad, del peso, etc., del mamífero que se vaya a tratar.

"Tioureido" significa un radical -NRC(S)NR'R" donde R, R', y R" son independientemente hidrógeno o alquilo.

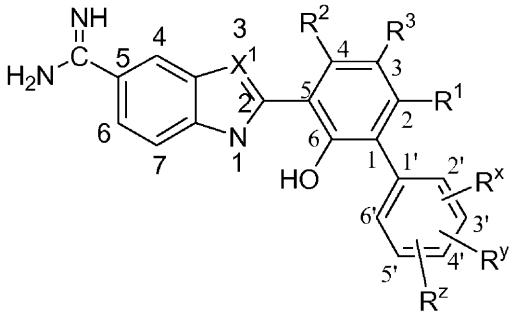
"Tioureidoalquilo" significa un radical -(alquilen)-NRC(S)NR'R" donde el alquileno es como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Ejemplos representativos comprenden, aunque no de forma limitativa, tioureidometilo y tioureidoetilo.

"Trimetilamonioalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un $-N^+(CH_3)$, por ejemplo, trimetilamoniometilo, 2-amonioetilo.

"Ureido" significa un radical $-NHCONH_2$.

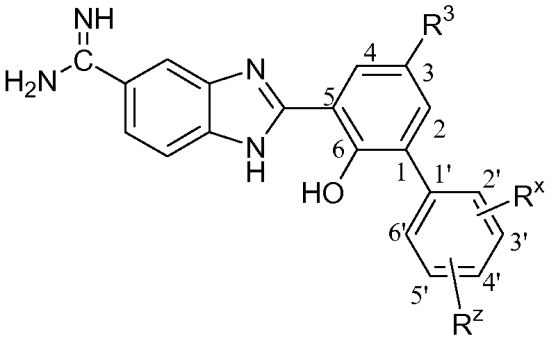
"Ureidoalquilo" significa un radical -(alquilen)-$NHCONH_2$ donde el alquileno es como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Ejemplos representativos comprenden, aunque no de forma limitativa, ureidometilo y ureidoetilo.

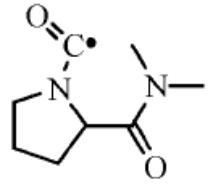
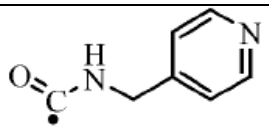
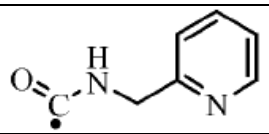
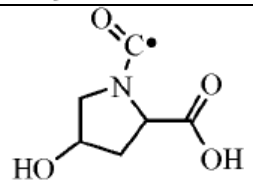
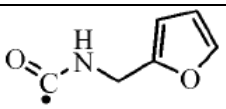
Los compuestos de la presente descripción se enumeran del siguiente modo:

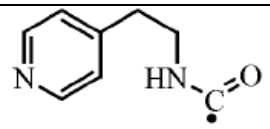
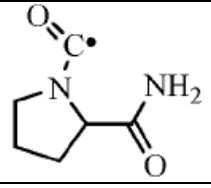
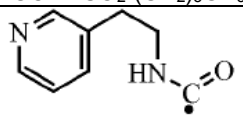
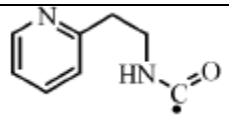
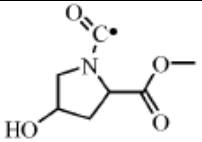
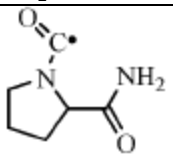
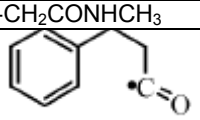
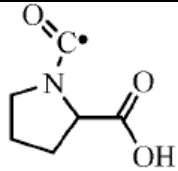
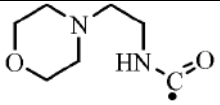


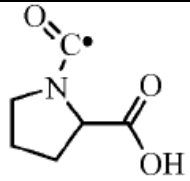
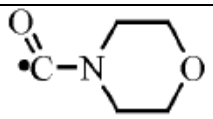
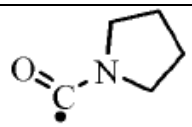
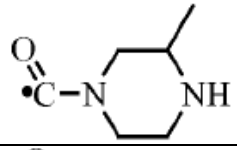
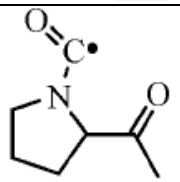
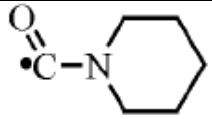
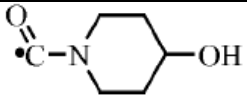
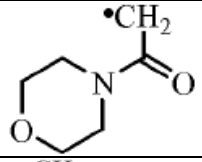
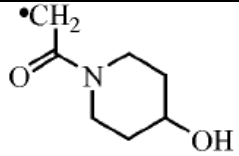
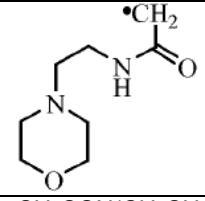
A continuación, en la Tabla I, se describen compuestos representativos de Fórmula I de la presente descripción, donde R^1, R^2 y R^y son hidrógeno; X^1 es -N-, X^2, X^3 y X^4 son carbono.

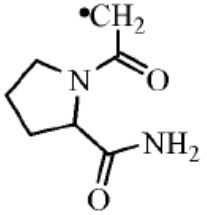
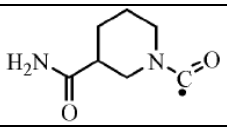
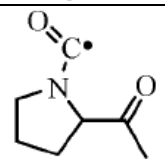
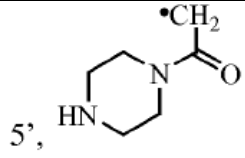
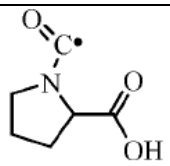
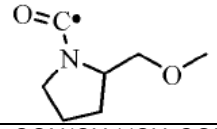
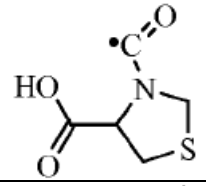
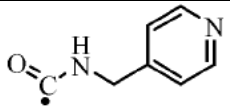
Tabla I

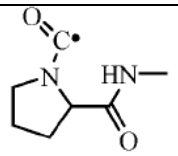
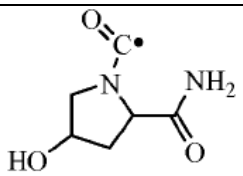
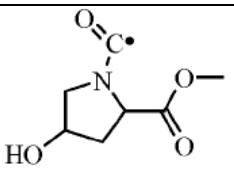
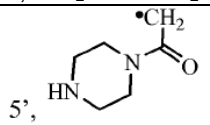
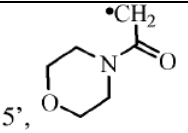
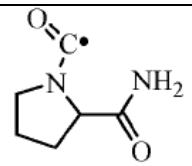
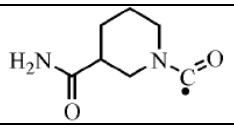
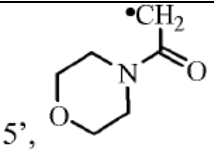


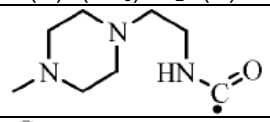
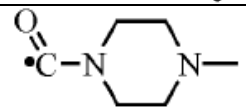
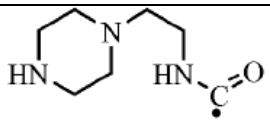
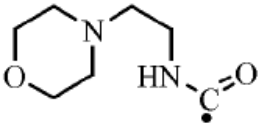
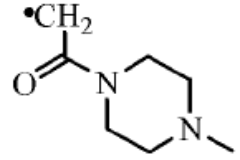
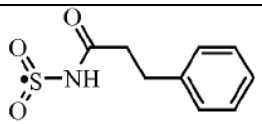
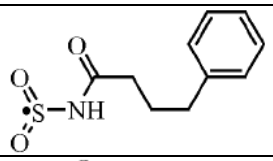
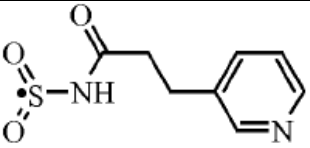
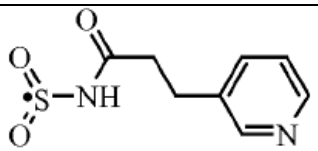
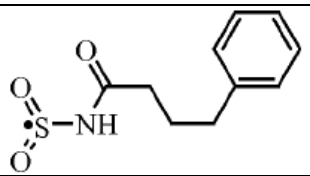
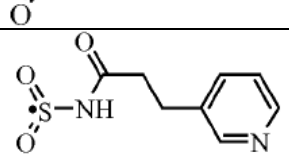
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
1	-F	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
2		2', -OH	5', -F
3		2', -OH	5', -F
4		2', -OH	5', -F
5		2', -OH	5', -F
6		2', -OH	5', -F

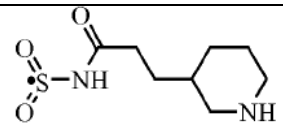
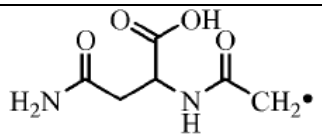
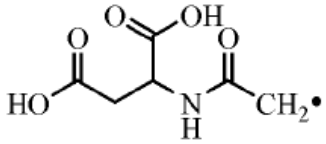
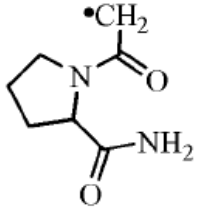
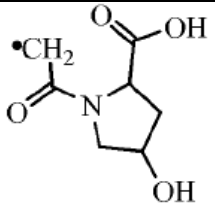
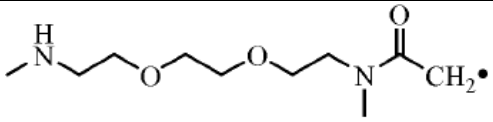
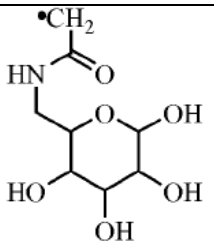
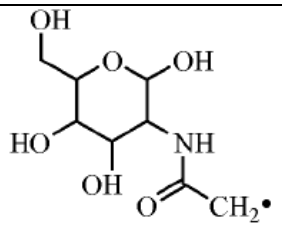
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
7		2', -OH	5', -F
8		H	3', $-SO_2NH_2$
9	$-CON(CH_3)_2$	H	3', $-SO_2NH_2$
10	-H	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
11	-H	2', -OH	5', $-CH_2CONH_2$
12	$-SO_2NH_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
13	tetrazol-5-ilo	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
14	-H	H	3', $-SO_2NH_2$
15	$-CONHSO_2-(CH_2)_3CH_3$	H	3', $-SO_2NH_2$
16		2', -OH	5', -F
17		2', -OH	5', -F
18		2', -OH	5', -F
19	-H	2', $-OCH_3$	5', -F
20	-H	2', -OH	5', -F
21	$-CH_2CN$	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
22		2', -OH	5', -F
23	$-CH_2CONHCH_3$	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
24		2', -OH	5', -F
25	$-CON(CH_3)_2$	2', -OH	5', -F
26	tetrazol-5-ilo	H	5', $-CH_2NHCONHC(CH_3)_3$
27	tetrazol-5-ilmetilo	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
28	$-(CH_2)_2CN$	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
29		2', -OH	5', -F
30		2', -OH	5', -F
31	$-SO_2NHCOCH_3$	H	3', $-SO_2NH_2$
32	$-SO_2NHCOCH_3$	H	3', $-NH_2$

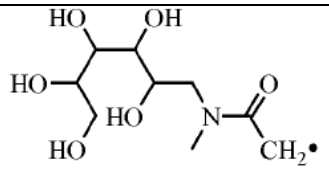
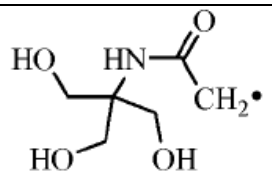
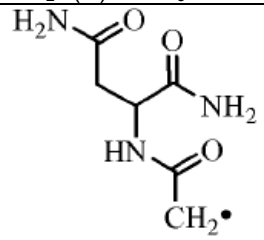
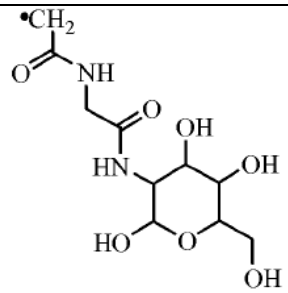
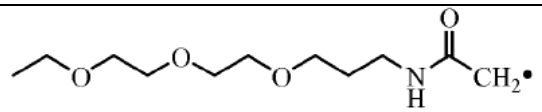
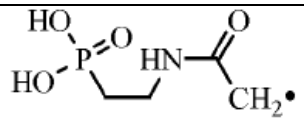
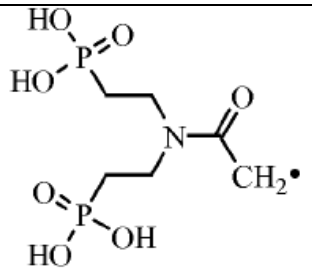
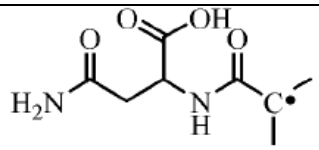
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
33		2', OH	5', -F
34		2', OH	5', -F
35		2', OH	5', -F
36		2', OH	5', -F
37		2', OH	5', -F
38		2', OH	5', -F
39		2', OH	5', -F
40		2', OH	5', -F
41		2', OH	5', -F
42	tetrazol-5-ilo	2', OH	5', -F
43		2', OH	5', -F
44	$-CH_2CON(CH_2CH_2OCH_3)_2$	2', OH	5', -F
45	$-CH_2CONH(CH_2)_2OH$	2', OH	5', -F
46	$-CH_2CON(CH_2CH_2OH)_2$	2', OH	5', -F
47	$-CH_2CONH(CH_2)_2OCH_3$	2', OH	5', -F
48	$-CH_2CON(CH_3)_2$	2', OH	5', -F
49	$-CH_2CONH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	2', OH	5', -F
50	tetrazol-5-ilmetilo	H	3', $-SO_2NH_2$

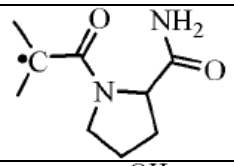
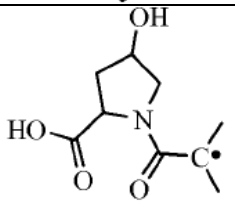
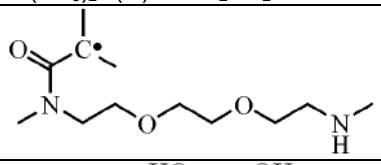
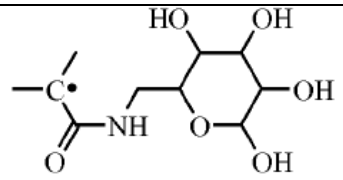
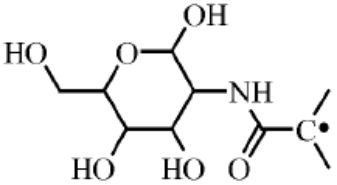
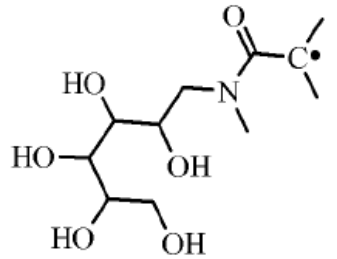
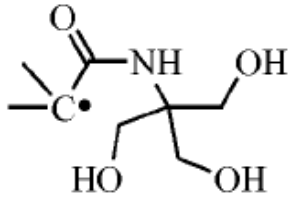
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
51	$-SO_2NH_2$	H	3', $-SO_2NH_2$
52	$-CH_3$	H	3', $-SO_2NH_2$
53	$-CH_2CN$	H	3', $-SO_2NH_2$
54	tetrazol-5-ilo	H	3', $-SO_2NH_2$
55	-Cl	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
56	tetrazol-5-ilo	H	5', $-CH_2NHCONH_2$
57	tetrazol-5-ilmetilo	2', -OH	5', $-CH_2NH_2$
58		2', -OH	5', -F
59		H	3', $-SO_2NH_2$
60		H	3', $-SO_2NH_2$
61	$-CH_3$	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
62	-F	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
63	-Cl	2', -OH	
64	$-CH_3$	3', -Br	4', -OH
65	$-CH_3$	2', -OH	5', - CH_2COOH
66	$-CH_3$	2', -OH	5', - CH_2CONH_2
67	-H	2', -OH	5', - $CH_2NHCOCH_3$
68	-H	2', -OH	5', - $CH_2CONHCH_3$
69		2', -OH	5', -F
70		2', -OH	5', -F
71	$-CON(CH_3)(CH_2CONH_2)$	2', -OH	5', -F
72		2', -OH	5', -F
73		2', -OH	5', -F

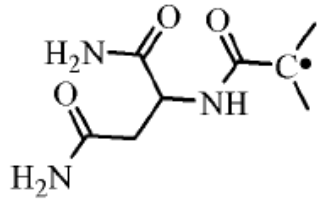
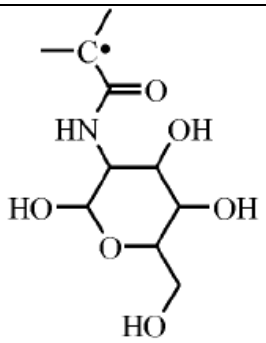
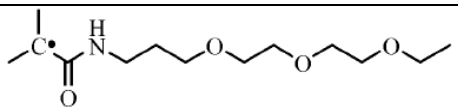
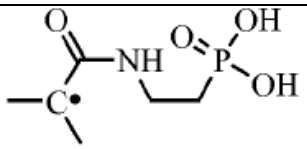
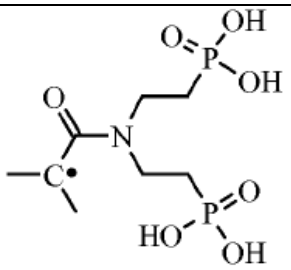
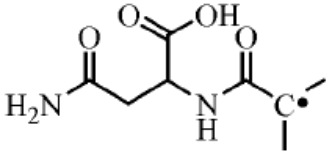
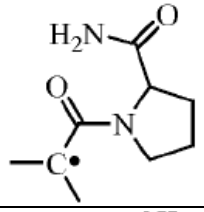
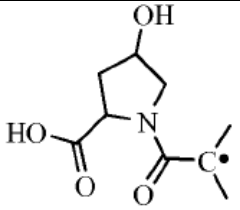
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
74		2', -OH	5', -F
75		2', -OH	5', -F
76		2', -OH	5', -F
77	$-CH_2CONHCH(CH_2OH)CH_2OH$	2', -OH	5', -F
78	-H	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
79	-H	2', -OH	5', $-CH_2NHCOCH_2OH$
80	-Cl	2', -OH	5', $-CONH_2$
81	-H	2', -OH	5', $-CONH_2$
82	$-CH_3$	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
83	-H	2', -OH	5', $-CH_2NHSO_2CH_3$
84	-H	2', -OH	5', $-CH_2CON(CH_3)_2$
85	-Cl	2', -OH	5', $-CH_2CONH_2$
86	-F	2', -OH	5', $-CH_2COOH$
87	-F	2', -OH	5', $-CH_2CONH_2$
88	$-CF_3$	2', -OH	5', $-CONH_2$
89	-H	2', -OH	5', $-CH_2NHCOOCH_3$
90	-H	2', -F	5', $-CH_2NHCONH_2$
91	-H	2', -OH	5', $-CH_2NHCON(CH_3)_2$
92	$-OCH_3$	2', -OH	5', $-CH_2NHCOCH_3$
93	$-OCF_3$	2', -OH	5', $-CH_2COOH$
94	$-SO_2N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
95	-H	2', -OH	
96	-H	2', -OH	5', $-CH_2CONH(CH_2)_2OH$
97	-H	2', -OH	
98		2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
99		2', -OH	5', $-CH_2NHCONH_2$
101	-Cl	2', -OH	
102	-H	2', -OH	5', $-CH_2OH$

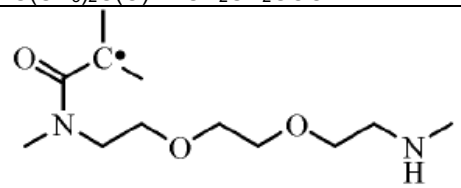
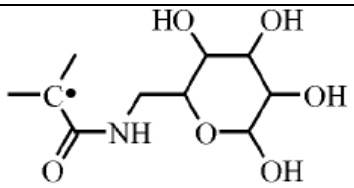
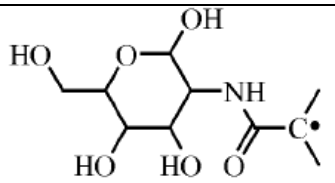
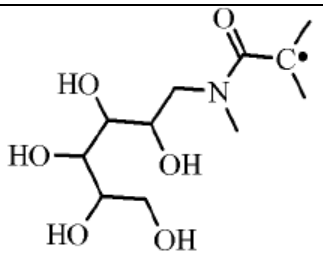
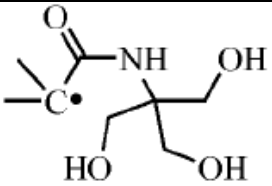
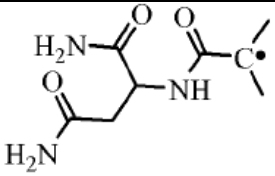
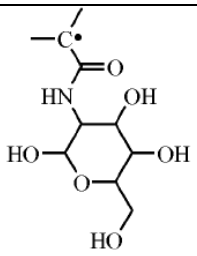
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
103	$-OCH_3$	2', -OH	5', $-CH_2COOH$
104	-F	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)CH_2OH$
105	$-CH_2C(O)NH(CH_2)_2N^+(CH_3)_3$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
106	$-C(O)N(CH_3)CH_2C(O)NH_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
107		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
108		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
109		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
110		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
111	$-C(O)NH(CH_2)_2SO_3H$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
112	$-CH_2C(O)NH(CH_2)_4CH(NH_2)C(O)OH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
113		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
114		2', -OH	-H
115		H	3', NO_2
116		H	3', $-NO_2$
117		H	3', $-NH_2$
118		H	3', $-NH_2$
119		H	3', $-NHC(O)NH_2$

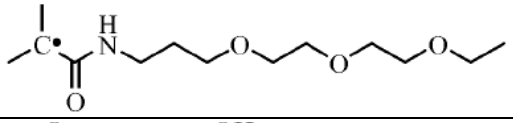
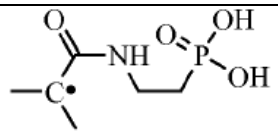
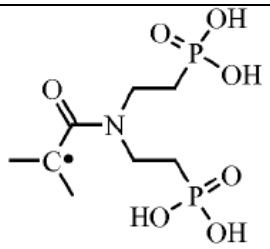
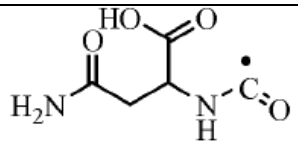
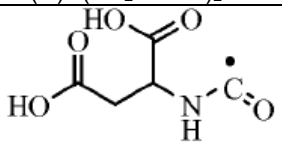
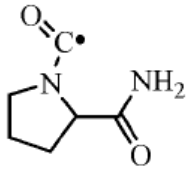
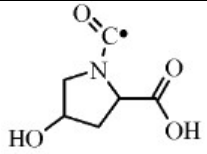
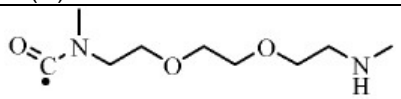
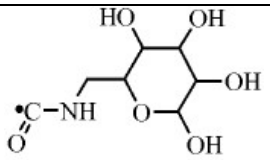
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
120		H	3', $-NH_2$
121		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
122	$-CH_2C(O)N(CH_2COOH)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
123		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
124		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
125		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
126	$-CH_2C(O)NH_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
127	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
128	$-CH_2C(O)NHCH(CH_2OH)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
129	$-CH_2C(O)NHCH_2COOH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
130	$-CH_2C(O)NHCH_2CONH_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
131	$-CH_2C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
132	$-CH_2C(O)NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
133	$-CH_2C(O)NHCH_2CH_2COOH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
134		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
135		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
136		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$

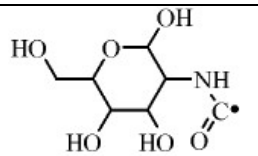
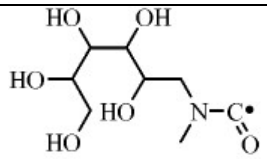
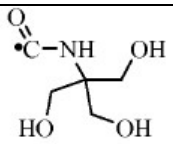
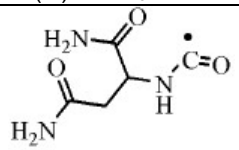
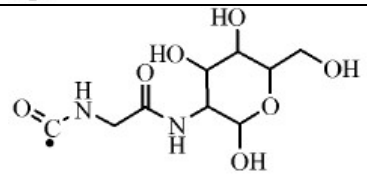
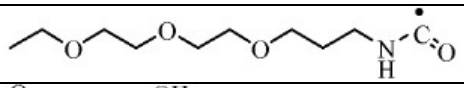
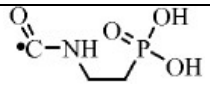
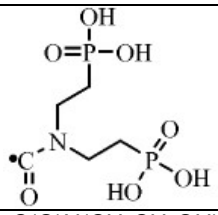
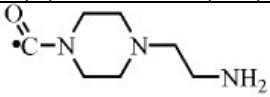
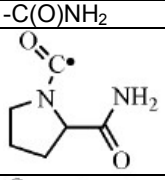
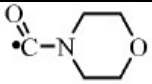
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
137		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
138		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
139	$-CH_2C(O)NHCH_3$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
140		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
141		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
142		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
143		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
144		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
145		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
146	$-C(CH_3)_2C(O)N(CH_2COOH)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
147	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH(COOH)CH_2COOH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$

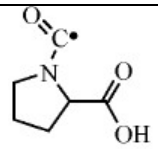
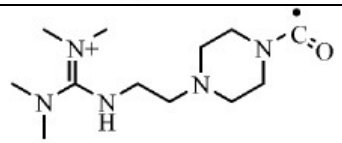
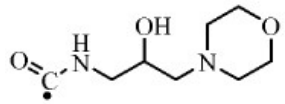
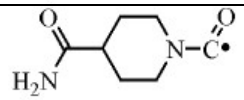
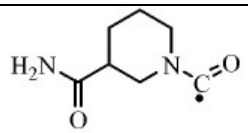
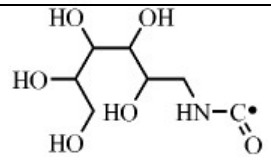
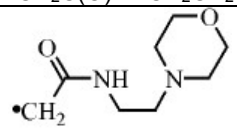
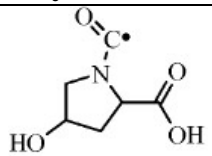
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
148		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
149		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
150	$-C(CH_3)_2C(O)NH_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
151	$-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
152	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH(CH_2OH)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
153	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2COOH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
154	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CONH_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
155	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
156	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
157	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CH_2COOH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
158		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
159		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
160		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
161		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
162		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
163	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$

Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
164		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
165		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
166		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
167		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
168		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
169		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
170	$-C(CH_3)_2C(O)N(CH_2COOH)_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
171	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH(COOH)CH_2COOH$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
172		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
173		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
174	$-C(CH_3)_2C(O)NH_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$

Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
175	$-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
176	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH(CH_2OH)_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
177	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2COOH$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
178	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CONH_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
179	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
180	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
181	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CH_2COOH$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
182		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
183		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
184		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
185		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
186		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
187	$-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
188		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
189		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$

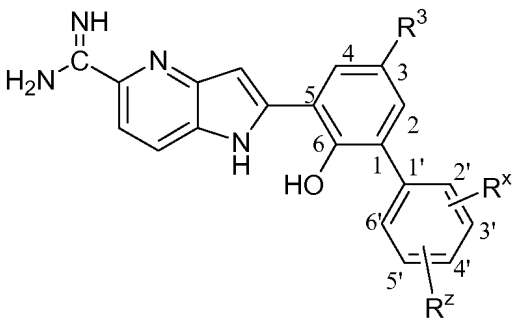
Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
190		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
191		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
192		2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$
193		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
194	$-C(O)N(CH_2COOH)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
195		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
196		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
197		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
198	$-C(O)NH_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
199	$-C(O)N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
200	$-C(O)NHCH(CH_2OH)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
201	$-C(O)NHCH_2COOH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
202	$-C(O)NHCH_2CONH_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
203	$-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
204	$-C(O)NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
205	$-C(O)NHCH_2CH_2COOH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
206		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
207		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$

Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
208		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
209		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
210		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
211	$-C(O)NHCH_3$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
212		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
213		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
214		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
215		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
216		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
217	$-C(O)N(CH_2CH_2OH)$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
218	$-C(O)NHCH_2CH_2N^+(CH_3)_3$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
219		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
220	$-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
221	-C(O)NHOH	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
222	$-C(O)N(CH_3)_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
223	$-C(O)NH_2$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
224		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
225		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$

Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
226		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
228		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
229	$-C(O)NHCH_3$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
230		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
231		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
232		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
233		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
234	$-CH_2C(O)NHCH_2CH_2S(O)_2OH$	2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
235		2', -OH	5', $-SO_2NH_2$
236	$-CH_3$	H	4', -OH
237		2', -OH	5', -F
238	$-C(CH_3)_2C(O)NH_2$	2', -OH	5', $-CH_2NHC(O)NH_2$

A continuación, en la Tabla II, se describen compuestos representativos de la Fórmula I de la presente descripción donde R^1, R^2 y RY son hidrógeno; X^2 es -N-, X^1, X^3 y X^4 son carbono.

Tabla II



Cpd. N.º	R^3	Posición, R^x	Posición, R^z
239	-H	2', -OH	5', $CONH_2$
240	-H	2', -OH	5', $-NHCONH_2$

Los compuestos de la Fórmula I y los intermedios y materiales de partida utilizados en su preparación se nombran generalmente mediante AutoNom 4.0 (Beilstein Information Systems, Inc.).

Realizaciones preferidas

Aunque en el sumario de la invención se expone la definición más amplia, se prefieren determinados compuestos de la Fórmula I. Por ejemplo:

(I) Un grupo preferido de compuestos se representa por la Fórmula Ia, como se ha definido en el párrafo 3 anterior.

(a) Dentro del grupo anterior Ia, un grupo de compuestos más preferido es aquel en donde R^3 es hidrógeno.

(b) Dentro del grupo Ia anterior, otro grupo de compuestos más preferido es aquel en donde R^3 es haluro, preferiblemente cloro o fluoro, más preferiblemente fluoro.

(c) Dentro del grupo anterior Ia, otro grupo de compuestos más preferido es aquel en donde R^3 es $-SO_2NHCOR^6$, donde R^6 es como se define en sus términos más amplios en el sumario de la invención. Preferiblemente R^6 es alquilo, aralquilo, arilo, heteroaralquilo o heterocicloalquilalquilo. Más preferiblemente, R^3 es aminosulfonilo, $-SO_2NHCOCH_3$, 2-fenietilcarbonil-aminosulfonilo, fenilcarbonilaminosulfonilo, 3-fenilpropilcarbonilaminosulfonilo, bencilcarbonilaminosulfonilo, 2-(3,4-diclorofenil)etilcarbonilaminosulfonilo, 2-piridin-3- iletilcarbonilaminosulfonilo, 2-piperidin-3-iletilcarbonilaminosulfonilo. Aún más preferiblemente R^3 es $-SO_2NHCOCH^3$.

(d) Dentro del grupo Ia, otro grupo más preferido de compuestos es aquel en donde R^3 es $-CONR^7R^8$ (donde R^7 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo y R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o hetereocicloalquilalquilo o R^7 y R^8 con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino, en donde cualquier anillo que comprende R^3 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilo o $-CONR^aR^b$ donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo). Preferiblemente, R^7 es hidrógeno o alquilo, y R^8 es hidrógeno, alquilo, aralquilo o heteroaralquilo, o R^7 y R^8 con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino. Más preferiblemente, R^7 y R^8 con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilo o $-CONR^aR^b$ donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo. Aún más preferiblemente, R^3 es aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, 2-morfolin-4-iletilaminocarbonilo, 2-fenetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, piridin-2-ilmetilaminocarbonilo, furan-2-ilmetilaminocarbonilo, 2- piridin-4-iletilaminocarbonilo, 2-piridin-3-iletilaminocarbonilo, 2-piridin-2-iletilaminocarbonilo, piridin-4-ilmetilamino-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo o tiazolidin-1-ilcarbonilo, en donde cualquier anillo que comprende R^3 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilo o $-CONR^aR^b$ donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo. Particularmente, R^3 es 4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, 2-metoxicarbonilpirrolidin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, (2R) o (2S)-aminocarbonilpirrolidin-1-ilcarbonilo, (2R) o (2S)-carboxipirrolidin-1-ilcarbonilo, (2R) o (2S)-metoxicarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, 3RS-aminocarbonilpiperidin-1-ilcarbonilo, 2S-metoxicarbonil-4R-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonilo, (2R) o (2S)-dimetilaminocarbonilpirrolidin-1-ilcarbonilo, 2-(S)-hidroximetilpirrolidin-1-ilcarbonilo, 3R-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonilo, 2S-metoxicarbonil-4S-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonilo, 2S-carboxi-4R-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonilo, 2S-aminocarbonil-4R-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonilo, 2S-carboxi-4S-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonilo, 2R-metoxicarbonil-4R-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonilo o 2R-carboxi-4R-hidroxipirrolidín-1-ilcarbonilo.

(e) Dentro del grupo Ia, otro grupo de compuestos más preferido es aquel en donde R^3 es -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ (donde R^9 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y R^{10} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocicloalquilalquilo, o R^9 y R^{10} con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino), en donde cualquier anillo que comprende R^3 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, hidroxialquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilo o $-CONR^aR^b$ donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo.

(f) Dentro del grupo Ia anterior, otro grupo de compuestos más preferido es aquel en donde R^3 es haloalquilo o haloalcoxi, preferiblemente trifluorometilo o trifluorometoxi.

(g) Dentro del grupo Ia anterior, otro grupo de compuestos más preferido es aquel en donde R^3 es alquilo o alcoxi, preferiblemente metilo o metoxi.

(h) Dentro del grupo anterior Ia, otro grupo de compuestos más preferido es aquel en donde R^3 es tetrazol-5-ilo o tetrazol-5-ilmetilo.

(i) Dentro del grupo Ia anterior, otro grupo de compuestos más preferido es aquel en donde R^3 es aminosulfonilo o dimetilaminosulfonilo, preferiblemente aminosulfonilo.

Dentro de los grupos preferidos y más preferidos anteriores (a-i), un grupo de compuestos especialmente preferido es aquel donde:

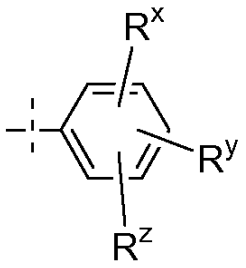
R^x es fluoro, cloro, o hidrógeno, preferible hidrógeno; y

R^z es aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, aminosulfonilmetilo, metilaminosulfonilmetilo, o dimetilaminosulfonilmetilo.

Dentro de los grupos preferidos, más preferidos y aún más preferidos anteriores, un grupo de compuestos especialmente preferido es aquel en donde:

R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, metoxi, o etoxicarbonilo, preferiblemente hidrógeno.

(III) Otro grupo de compuestos preferido de Fórmula I es aquel en donde el resto:

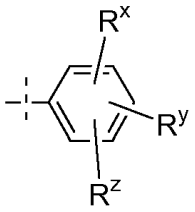


es 3 '-acetilfenilo, 3 '-hidroxifenilo, 2'-hidroxifenilo, 3 '-aminocarbonilfenilo, 3 '-cianofenilo, 5 '-fluoro-2'-hidroxifenilo, 5 '-cloro-2'-hidroxifenilo, 2'-hidroxi-metilfenilo, 2'-hidroxifenilo, 5 '-carboxi-2'-hidroxifenilo, 2',5'-dihidroxifenilo, 5 '- ciano-2'-metoxifenilo, 5'-aminocarbonil-2'-metoxifenilo, 2',6'-dihidroxifenilo, 2'- hidroxi-5'-nitrofenilo, 2'-cianofenilo, 3'-hidroximetilfenilo, 5'-ciano-2'-hidroxi-fenilo, 5'-aminocarbonil-2'-hidroxifenilo, 2',6'-dihidroxifenilo, 5'-aminometil-2'-hidroxifenilo, 2'-hidroxi-5'-ureidometilfenilo, 2'-hidroxi-5'-imidazol-2-ilfenilo, 5'- amino-2'-hidroxifenilo, 2'-hidroxi-5'-ureidofenilo, 2'-hidroxi-5'-(2-morfolín-4- iletil)amino carbonil-fenilo, 3 '-bromo-2'-hidroxi-5 '-hidroximetilfenilo, 5'-(2-cianoetil)- 2'-hidroxifenilo, 3'-bromo -5'-carboximetil-2' -hidroxifenilo, 5'-(2-carboxietil)-2'-hidroxifenilo, 5'-aminocarbonilmetil-2'-hidroxifenilo, 3',5'-dicloro-2'- hidroxifenilo, 2'-hidroxi-5'-[2-(2-hidroxietoxi)etilaminocarbonil]fenilo, 5'-dimetilaminosulfonilamino-2'-hidroxi-fenilo, 3'-bromo-5'-cloro-2'-hidroxifenilo, 2'- hidroxi-5'-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenilo, 2' -hidroxi-5'-(4-metilpiperazin-1- ilmetil)fenilo, 5'-carbamimidoil-2 ' -hidroxifenilo, 5'-(2-dimetilamino etilamino carbonil)-2'-hidroxifenilo, o 5'-aminocarbonil-2'-hidroxifenilo. Preferiblemente 2'-hidroxifenilo,

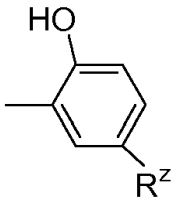
5'-fluoro-2'-hidroxifenilo, 5'-cloro-2'-hidroxifenilo, 2'-hidroximetilfenilo, 2'- hidroxifenilo, 5'-carboxi-2'-hidroxifenilo, 2',5'-dihidroxifenilo, 2',6'-dihidroxi-fenilo, 2'-hidroxi-5'-nitrofenilo, 5'-ciano-2'-hidroxifenilo, 5'-aminocarbonil-2'-hidroxifenilo, 2',6'-dihidroxifenilo, 5'-aminometil-2'-hidroxifenilo, 2'-hidroxi-5'-ureidometilfenilo, 2'-hidroxi-5'-imidazol-2-ilfenilo, 5'-amino-2'-hidroxifenilo, 2'-hidroxi-5'-ureidofenilo, 2'-hidroxi-5'-(2-morfolín-4-iletil)aminocarbonil-fenilo, 3'-bromo-2'-hidroxi-5'-hidroximetilfenilo, 5'-(2-cianoetil)- 2 '-hidroxifenilo, 3'-bromo-5'-carboximetil-2'-hidroxifenilo, 5'-(2-carboxietil)-2'-hidroxifenilo, 5'-aminocarbonilmetilo-2'- hidroxifenilo, 3',5'-dicloro-2'-hidroxifenilo, 2'-hidroxi-5'-[2-(2-hidroxietoxi)etilaminocarbonilo]fenilo, 5'-dimetilaminosulfonilamino-2'-hidroxi-fenilo, 3'-bromo-5'-cloro-2'-hidroxifenilo, 2'-hidroxi-5'-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenilo, 2'-hidroxi-5'-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenilo, 5'-carbamimidoil-2'-hidroxifenilo, 5'-metilaminocarbonilmetil-2'-hidroxifenilo, 5'-(2-dimetilaminoetilaminocarbonil)-2'-hidroxifenilo, o 5'-aminocarbonil-2'-hidroxifenilo. Más preferiblemente, 2',6'-dihidroxifenilo, 5'-fluoro-2'-hidroxifenilo, 3'-aminosulfonilfenilo, 5'-amino carbonil-2'-hidroxifenilo, 5' -amino carbonilmetil-2'-hidroxifenilo, 5'-metilaminocarbonilmetil-2'-hidroxifenilo, 5'-hidroximetil-2'-hidroxifenilo, 5'-acetilaminometil-2'-hidroxifenilo, 2'-hidroxi-5'-ureidofenilo; 2'-hidroxi-5'-ureidometilfenilo, 2'-hidroxi-5'-N-metilureidometil-fenilo, 2'-hidroxi-5'-N,N-dimetilureidometilfenilo, o 5'-metilsulfonilamino-2'-hidroxifenilo.

Dentro de este grupo, un grupo de compuestos más preferido es aquel en donde R y R^2 son hidrógeno, X^1 es nitrógeno, X^2-X^4 son carbono y R^3 es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, tetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilmetil cianometilo, acetilaminosulfonilo, o aminosulfonilo.

(IV) Otro grupo de compuestos preferido de la Fórmula I son aquellos en donde el resto:



es un grupo de la fórmula:



donde R^z es fluoro, aminosulfonilo, ureidometilo, $-CH_2NHCONCH_3$, $-CH_2NHCON$-*terc*-butilo, N,N-dimetilureidometilo, aminometilo, piperazin-1-ilcarbonilmetilo, carboximetilo, $-CH_2NHCOCH_2OH$, aminocarbonilo, acetilaminometilo, aminocarbonilmetilo, metilaminocarbonilmetilo, dimetilaminocarbonilmetilo, 2-hidroxietilaminocarbonilmetilo, morfolin-4-ilcarbonilmetilo, metoxicarbonilaminometilo, hidroximetilo, o metilsulfonilaminometilo.

La referencia a las realizaciones preferidas expuestas anteriormente en la presente memoria comprende todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos salvo que se indique otra cosa.

(IV) Otro grupo preferido de compuestos de la Fórmula I es el siguiente:

2- {2- [5 -(5 - carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-succinámico (Compuesto 121);

ácido ({2- [5 -(5 - carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'- dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetil} -carboximetil-amino)-acético (Compuesto 122);

ácido 2- {2- [5 -(5 - carbamimido il-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-A-acetilamino}-succínico (Compuesto 123);

1- {2- [5 -(5 - carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'- dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3 -il] -acetil}-pirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 124);

ácido 1- {2- [5 -(5 - carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il] -acetil}-4-hidroxi-pirrolidín-2-carboxílico (Compuesto 125);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il] -acetamida (Compuesto 126);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3 -il] -*N,N*-dimetil-acetamida (Compuesto 127);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-acetamida (Compuesto 128);

ácido {2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il] -acetilamino}-acético (Compuesto 129);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il] -*N*-carbamoilmetil-acetamida (Compuesto 130);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida (Compuesto 131);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(3-dimetilamino-propil)-acetamida (Compuesto 132);

ácido 3- {2- [5 -(5 -carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3 -il] -acetilamino} -propiónico (Compuesto 133);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il] -*N*-metil-*N*-{2-[2(2-metilamino-etoxi)-etoxi]-etil}-acetamida (Compuesto 134);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3 - il]-*N*-(S,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-acetamida (Compuesto 135);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-il)-acetamida (Compuesto 136);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il] -*N*-metil-*N*-(2, 3, 4, 5, 6-pentahidroxi-hexil)-acetamida (Compuesto 137);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-acetamida (Compuesto 138);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-metil-acetamida (Compuesto 139);

2- {2- [5 -(5 -carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-succinamida (Compuesto 140);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*- [(2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilcarbamoil)-metil]-acetamida (Compuesto 141);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-{3-[2(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-propil}-acetamida (Compuesto 142);

ácido (2- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-A-acetilamino}-etil)-fosfónico (Compuesto 143);

ácido {2-[{2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetil}-(2-fosfono-etil)-amino]-etil}-fosfónico (Compuesto 144);

ácido 2- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bidenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-succinámico (Compuesto 145);

ácido ({2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-2-metil-propionil}-carboximetil-amino)-acético (Compuesto 146);

ácido 2- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-succínico (Compuesto 147);

1- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-2-metil-propionil}-pirrolidín-2-carboxamida (Compuesto 148);

1- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-2-metil-propionil}-4-hidroxi-pirrolidín-2-carboxílico (Compuesto 149);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3- il]-isobutiramida (Compuesto 150);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3- il]-*N,N*-dimetil-isobutiramida (Compuesto 151);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3- il]-*N*-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-isobutiramida (Compuesto 152);

ácido {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-acético (Compuesto 153);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3- il]-*N*-carbamoilmetil-isobutiramida (Compuesto 154);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3- il]-*N*-(2-dimetilamino-etil)-isobutiramida (Compuesto 155);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(3-dimetilamino-propil)-isobutiramida (Compuesto 156);

ácido 3- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-propiónico (Compuesto 157);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-metil-*N*-{2-[2-(2-metilamino-etoxi)-etoxi]-etil}-isobutiramida (Compuesto 158);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(3,4,5,6 -tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-isobutiramida (Compuesto 159);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-metil-*N*-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-isobutiramida (Compuesto 161);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-isobutiramida (Compuesto 162);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-metil-isobutiramida (Compuesto 163);

2S- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-succinamida (Compuesto 164);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-[(2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilcarbamoil)-metil]- isobutiramida (Compuesto 165);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-{3-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-propil}-isobutiramida (Compuesto 166);

ácido (2- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-etil)-fosfónico (Compuesto 167);

ácido {2-[{2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-2-metil-propionil}-(2-fosfono-etil)-amino]-etil}-fosfónico (Compuesto 168);

ácido 2- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bidenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-succinámico (Compuesto 169);

ácido ({2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il]-2-metil-propionil}-carboximetil-amino)-acético (Compuesto 170);

ácido 2- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bidenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-succínico (Compuesto 171);

1- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il]-2-metil-propionil}-pirrolidín-2-carboxamida (Compuesto 172);

ácido 1- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il]-2-metil-propionil}-4-hidroxi-pirrolidín-2-carboxílico (Compuesto 173);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidomettil-bifenil-3-il] -isobutiramida (Compuesto 174);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidomettil-bifenil-3-il]-*N,N*-dimetil-isobutiramida (Compuesto 175);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5 '-ureidometil-bifenil-3-il]-*N*-(2-hidroxi-1- hidroximetil-etil)-isobutiramida (Compuesto 176);

ácido {2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5 '-ureidometil-bifenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-acético (Compuesto 177);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il]-*N*-carbamoilmetil-isobutiramida (Compuesto 178);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5 '-ureidometil-bifenil-3-il]-*N*-(2-dimetilaminio-etil)-isobutiramida (Compuesto 179);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5 '-ureidometil-bifenil-3-il]-*N*-(3-dimetilaminio-propil)-isobutiramida (Compuesto 180);

ácido 3- {2- [5 -(5 -carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5 '-ureidometil-bifenil-3-il]-2-metil-propionilamino} -propiónico (Compuesto 181);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5 '-ureidometil-bifenil-3-il] -*N*-(3,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-isobutiramida (Compuesto 182);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5 '-ureidometil-bifenil-3-il]-*N*-metil-*N*-{2-[2-(2-metilamino -etoxi)-etoxi]-etil-isobutiramida (Compuesto 183);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il]-*N*-(2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-il)-isobutiramida (Compuesto 184);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il] -*N*-metil-*N*-(2, 3, 4, 4,5, 6-pentahidroxi-hexil)-isobutiramida (Compuesto 185);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5 '-ureidometil-bifenil-3-il]-*N*-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil- etil)-isobutiramida (Compuesto 186);

2- [5 -(5-carbamimidoil-*1H*-benzo imidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidomettil-bifenil-3-il]-*N*-metil-isobutiramida (Compuesto 187);

2- {2- [5 -(5 -carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5 '-ureidometil-bifenil-3-il]-2-metil-propionilamino} -succinamida (Compuesto 188);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il]-*N*-[(2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilcarbamoil)-metil]- isobutiramida (Compuesto 189);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il]-*N*-{342-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-propil}-isobutiramida (Compuesto 190);

ácido (2- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il]-2-metil-propionilamino}-etil)-fosfónico (Compuesto 191);

ácido {2-[{2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il]-2-metil-propionil}-(2-fosfono-etil)-amino]-etil}-fosfónico (Compuesto 192);

ácido 2-{[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-amino}-succinámico (Compuesto 193);

ácido {[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-carboximetil-amino}-acético (Compuesto 194);

ácido 2-{[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-amino}-succínico (Compuesto 195);

1- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetil}-pirrolidín-2-carboxílico (Compuesto 196);

1- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetil}-4-hidroxi-pirrolidín-2-carboxílico (Compuesto 197);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 198);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil- N,N-dimetil-3-carboxamida (Compuesto 199);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 200);

ácido {[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-amino}-acético (Compuesto 201);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-*N*-carbamoilmetil-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 202);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-(2-dimetilamino-etil)-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 203);

ácido 3-{[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-amino}-propiónico (Compuesto 204);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-metil-*N*-{2-[2-(2-metilamino-etoxi)-etoxi]-etil}-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 205);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-(3,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 206);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-(2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-il)-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 207);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-metil-*N*-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 209);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 210);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-metil-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 211);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-(2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-il-carbamoil)-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 213);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-{3-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-propil}-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 214);

ácido 2-{[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-amino}-etil)-fosfónico (Compuesto 214);

ácido {2-[{2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-(2-fosfono-etil)-amino]-etil}-fosfónico (Compuesto 215);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N,N*-bis-(2-hidroxi-etil)-5'-metil-bifenil-3-carboxiamida (Compuesto 217);

ácido 2-{[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-amino}-etil)-trimetil-amonio (Compuesto 218);

2-{5-[4-(2-amino-etil)-piperazín-1-carbonil]-2,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il}-*1H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 219);

ácido 2-amino-6-{[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-amino}-hexanoico (Compuesto 220);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-hidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 221);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N,N*-dimetil-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 222);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 223);

1-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-pirrolidin-2-carboxamida (Compuesto 224);

2-[2,2'-dihidroxi-5-(morfolin-4-carbonil)-5'-sulfamil-bifenil-3-il]-*1H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 225);

ácido 1-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico (Compuesto 226);

[(2- {4-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-piperazín-1-il} -etilamino)-dimetilamino-metilen]-dimetil-amonio (Compuesto 228);

ácido 2- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-A-acetilamino}-etanosulfónico (Compuesto 234);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2-morfolín-4-il-etil)-acetamida (Compuesto 235);

2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3- il]-acetamida (Compuesto 238);

ácido 2-amino-6-{[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-hexanoico (Compuesto 112);

2- {2,2'-dihidroxi-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-5'-sulfamoil-bifenil-3- il}-*1H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 113);

(2- {2-[5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-etil)-trimetil-amonio (Compuesto 105);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-carbamoilmetil-metil-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 106);

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-(2-piperazín-1-il-etil)5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 107); y

5-(5-carbamimidoil-*1H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-*N*-metil-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 229);

Esquema Sintético General

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los métodos representados en los esquemas de reacción mostrados a continuación.

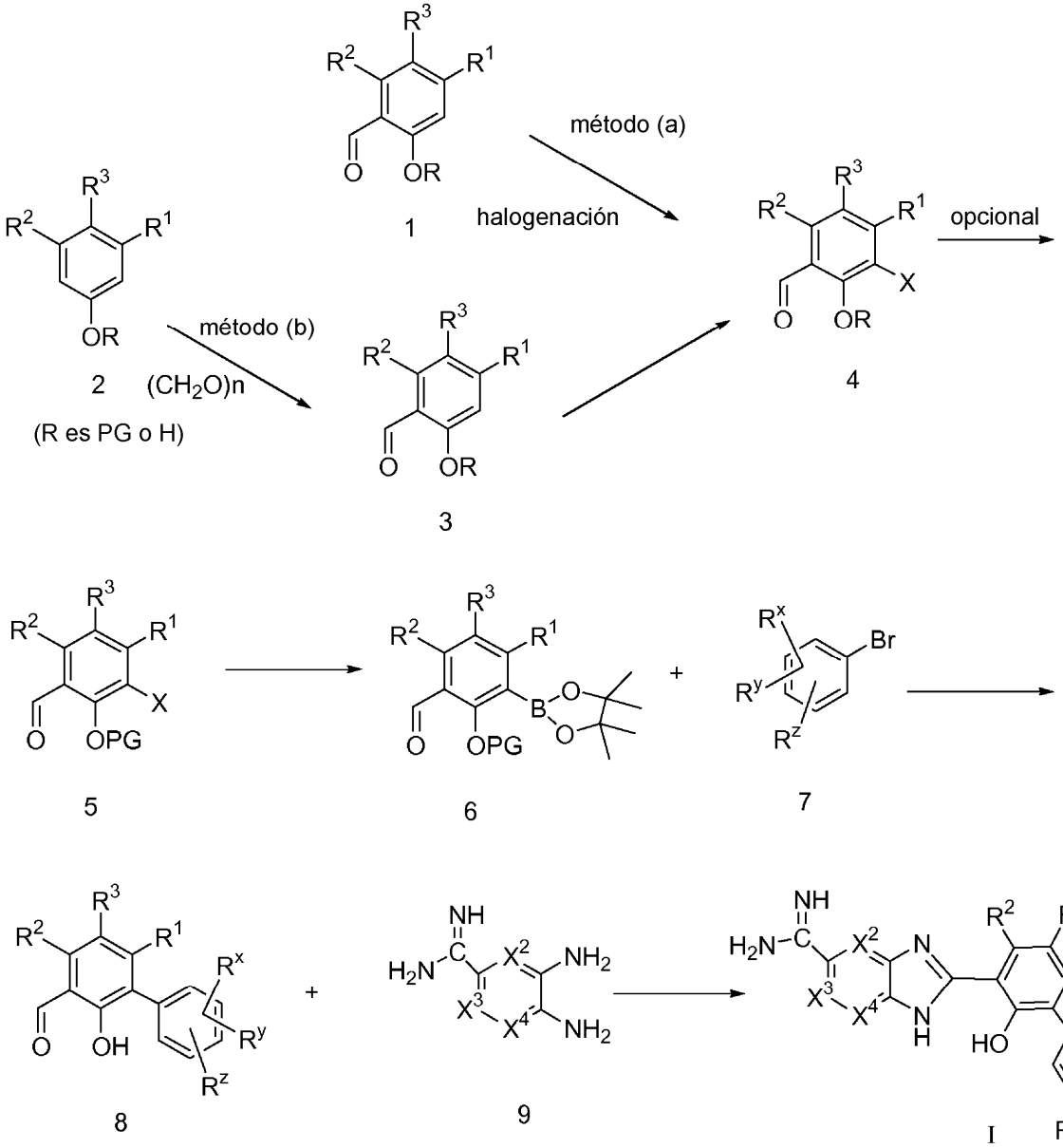
Los reactivos y materiales de partida utilizados en la preparación de dichos compuestos son comercializados por proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), o Sigma (St. Louis, Mo.) o son preparados mediante métodos conocidos por el experto en la técnica siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991) de Fieser and Fieser's; Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y partes anexas de Rodd (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry de March, (John Wiley and Sons, 4ª edición) y Comprehensive Organic Transformations de Larock (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de esta invención, y pueden realizarse diversas modificaciones de dichos esquemas como alternativa ofrecida al experto en la técnica que haya consultado esta descripción.

Los materiales de partida y los productos intermedios de la reacción pueden aislarse y purificarse, si se desea, utilizando técnicas convencionales, incluidas, aunque no de forma limitativa, filtración, destilación, cristalización y cromatografía. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluidas constantes físicas y datos espectrales.

Salvo que se especifique otra cosa, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica a lo largo de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y, con máxima preferencia, a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20 °C.

Los compuestos de Fórmula I en donde X^1 es -N-, R^{13} es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, haluro, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, tetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilalquilo, aminosulfonilo, $-SO_2NHCOR^6$, $-CONHSO_2R^{11}$ o -(alquilen)-$CONHSO_2R^{11}$ donde R^6 y R^{11} son como se describe en el sumario de la invención y X^2, X^3, X^4, R^1, R^2, R^x, R^y y R^z son como se define en el sumario de la invención pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema I.

Esquema I



Un compuesto de fórmula 4 donde R^1 y R^2 son como se define en el sumario de la invención y R^3 es hidrógeno, haluro, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, tetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilalquilo, aminosulfonilo, $-SO_2NHCOR^6$, $-CONHSO_2R^{11}$ o -(alquilen)-$CONHSO_2R^{11}$ donde R^6 y R^{11} son como se describe en el sumario de la invención y X es haluro, preferiblemente bromo o yodo puede prepararse como se describe en el método (a) anterior, halogenando un compuesto de fórmula 1 (donde R es grupo protector de hidrógeno o de hidroxilo) con un agente de halogenación adecuado tal como N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo, dimetilformamida.

De forma alternativa, un compuesto de fórmula 4 puede prepararse como se describe en el método (b) anterior, formulando un derivado fenólico de fórmula 2 (donde R^1 y R^2 son como se define en el sumario de la invención y R^3 es hidrógeno, haluro, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, tetrazol-5-ilo, tetrazol-5-ilalquilo, o -(alquilen)-$CONHSO_2R^{11}$, donde R^6 y R^{11} son como se describe en el sumario de la invención) para proporcionar un compuesto de fórmula 3 que se halogena a continuación bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente en el método (a). La reacción de formilación se lleva a cabo en presencia de cloruro de magnesio y de una base orgánica como, por ejemplo, trietilamina y en un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo, acetonitrilo.

Los compuestos de las fórmulas 1 y 2 están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula 1 como, por ejemplo, el 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído, el 5-metil-2-hidroxibenzaldehído y el salicialdehído se encuentran disponibles comercialmente. Los compuestos de la fórmula 2 como, por ejemplo, el 4-fluorofenol, el fenol, el p-cresol y el cianuro de 4-hidroxibenzilo

se encuentran disponibles comercialmente. Los compuestos de fórmula 2 donde R^3 es tetrazolilo o tetrazol-5-ilalquilo pueden prepararse a partir de 4-hidroxibenzonitrilo y cianuro de 4-hidroxibenzilo respectivamente, protegiendo primero el grupo hidroxilo con un grupo protector hidroxilo adecuado y tratando a continuación el compuesto resultante con azidotributiltina en un disolvente orgánico aromático como, por ejemplo, tolueno. Los compuestos de fórmula 4 donde R^3 es $-CONHSO_2R^{11}$ o -(alquilen)-$CONHSO_2R^{11}$ pueden prepararse fácilmente a partir de ácido 3-formil-4-metoxi-5-bromobenzoico y ácido 2-(3-formil-4-metoxi-5-bromofenil)acético convirtiendo primero el ácido en un haluro ácido como, por ejemplo, cloruro ácido con un agente de halogenación adecuado como, por ejemplo, cloruro de oxalilo. El tratamiento del haluro ácido con una sulfonamida de la fórmula R^{11} SO_2NH_2, donde R^{11} es el definido en el sumario de la invención, y proporciona por tanto el compuesto deseado. El ácido 3-formil-4-metoxi-5-bromobenzoico y el ácido 2-(3-formil-4-metoxi-5-bromofenil)acético pueden prepararse por los procedimientos descritos en la solicitud de patente del solicitante núm. 10/190.147. Los compuestos de la fórmula 4 y donde R^3 es aminosulfonilo o $-SO_2NHCOR^6$ pueden prepararse como se describe más adelante en los Ejemplos de trabajo 12-14.

La protección del grupo hidroxilo en la posición 4 (donde R es hidrógeno) con un grupo protector de hidroxilo adecuado como, por ejemplo, alquilo o metoxietoximetilo, proporciona un compuesto de la fórmula 5. Puede encontrarse una lista detallada de grupos protectores de hidroxilo adecuados en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981. Un grupo protector de hidroxilo preferido es el 2-metoxietoximetilo. La reacción se efectúa de forma típica en presencia de una base como, por ejemplo, diisopropiletilamina y un disolvente orgánico halogenado como, por ejemplo, diclorometano, tetracloruro de carbono o cloroformo.

El compuesto 5 se transforma en un derivado de fenil-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanilo) 6 calentando 5 con diboro bispinacolato en presencia de acetato potásico en presencia de $Pd(dppf)Cl_2$.

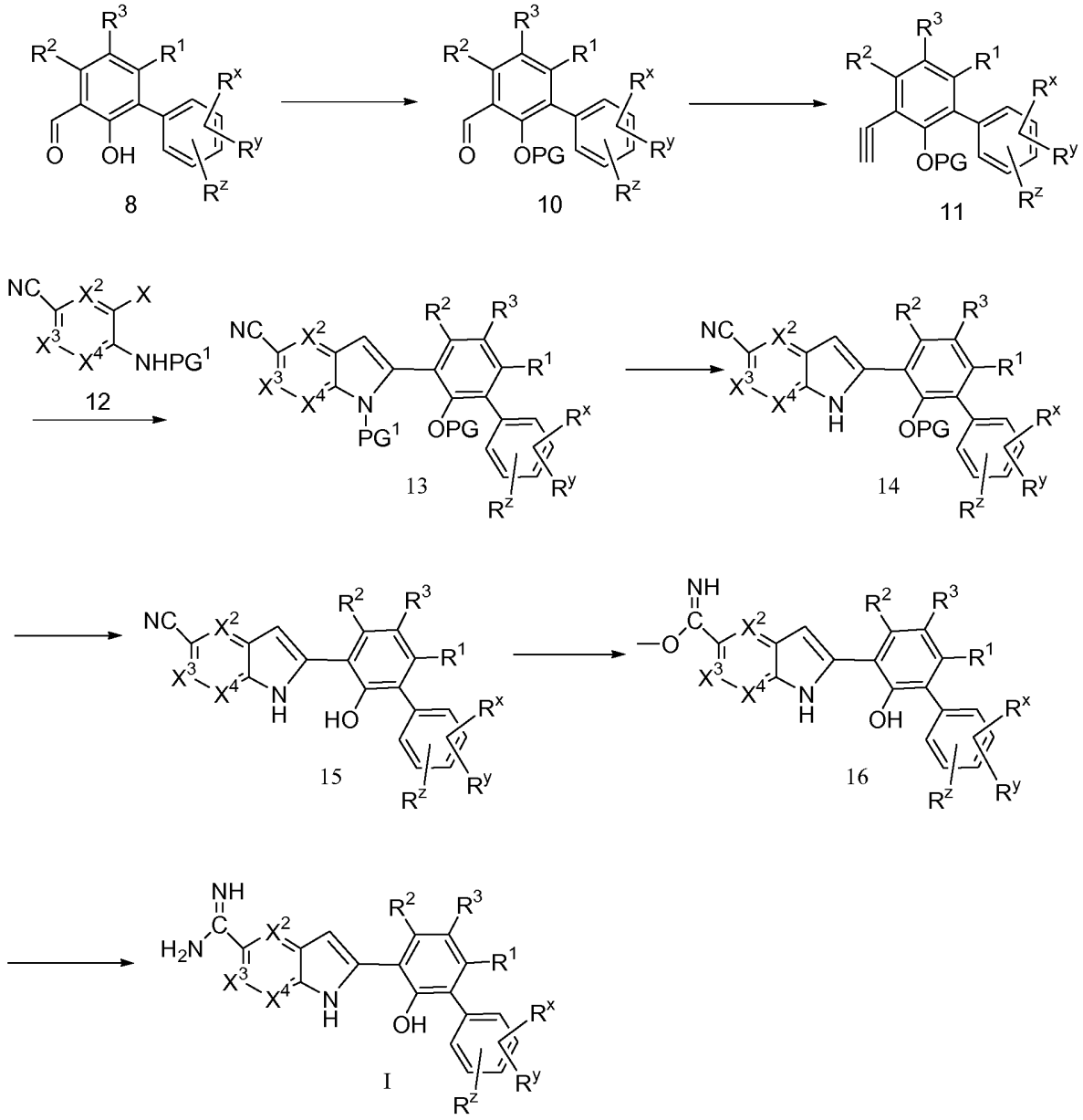
Tratamiento de 6 con un halobenceno de fórmula $Ph(R^x, R^y, R^z)X$, donde X es haluro y R^x, R^y y R^z son como se define en el sumario de la invención proporciona un compuesto de bifenilo de la fórmula 8. La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo, tolueno o dimetoxietano y una base como, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato sódico acuoso. Los compuestos de la fórmula 7 están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el 2-bromo-4-fluorofenol se encuentra comercialmente disponible. La 1-(3- bromo-4-metoxietoximetoxibencil)-3-*terc*-butilurea puede prepararse tratando 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo con cloruro de metoxietoximetilo en presencia de una base como, por ejemplo, diisopropilamina, seguido de reducción del 3-bromo-4- metiletoximetoxibenzonitrilo resultante, formando 3-bromo-4-metoxietoximetoxibencilamina con un agente reductor adecuado como, por ejemplo, diborano. El tratamiento de la 3-bromo-4-metiletoxibencilamina con *terc*-butilisocianato proporciona el compuesto deseado. La 1-(3-bromo-4-metoxietoximetoxibencil)-3-*terc*-butilurea puede convertirse en 1-(3-bromo-4-metoxietoximetoxibenzil)urea, si se desea, eliminando el grupo terc-butilo en condiciones de reacción de hidrólisis ácida.

La condensación de 8 con un compuesto de tipo 1,2-diamino de la fórmula 9 proporciona un compuesto de Fórmula I donde X^1 es -N-. La reacción se efectúa en presencia de un oxidante adecuado como, por ejemplo, benzoquinona, oxidación con aire, o $FeCl_3$ y O_2 y en un disolvente orgánico adecuado como, por ejemplo, metanol o etanol.

Los compuestos de la fórmula 9 están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la síntesis de monohidrocloruro de 3,4-diaminobenzamidina es conocida en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula I en donde X^1 es -CH-, R^{13} es hidrógeno y X^2, X^3, X^4, R^1, R^2, R^x, R^y y R^z son los definidos en el sumario de la invención, pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema II.

Esquema II



La protección del grupo hidroxilo en un compuesto de la fórmula 8 con un grupo protector de hidroxilo adecuado proporciona un compuesto de la fórmula 10. Puede encontrarse una lista detallada de grupos protectores de hidroxilo adecuados en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981. Un grupo protector de hidroxilo preferido es el 2-metoxietoximetilo. La reacción se efectúa de forma típica en presencia de una base como, por ejemplo, diisopropiletilamina y un disolvente orgánico halogenado como, por ejemplo, diclorometano, tetracloruro de carbono o cloroformo.

La etinilación de 10 utilizando un procedimiento descrito en Muller, S.; Liepold, B.; Roth G. J.; Bestmann H. J. *Synlett* 1996, *6*, 521-522 proporciona un compuesto de tipo etinilbifenilo de la fórmula 11.

La reacción de un compuesto de la fórmula 11 con un compuesto de tipo ciano de la fórmula 12 donde PG^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado como, por ejemplo, metilsulfonilo, *terc*-butoxicarbonilo, o trifluoroacetilo y X es haluro, utilizando las condiciones de reacción descritas en Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull*. 1988, 36, 1305 proporciona un compuesto 5- ciano-2-bifenil-3-ilindol de la fórmula 13 (donde X^1, X^2, X^3 y X^4 son carbono y PG^1 no es hidrógeno). La desprotección del grupo amino en 13 proporciona a compuesto 5-ciano-2-bifenil-3-il-1H-indol de la fórmula 14. Las condiciones de reacción utilizadas en la etapa de desprotección dependen de la naturaleza del grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, si el grupo protector es metilsulfonilo, se elimina en condiciones de reacción de hidrólisis básica. Son bases adecuadas el hidróxido sódico acuoso o el hidróxido

potásico. La reacción se lleva a cabo en una solución alcohólica como, por ejemplo, metanol o etanol. Si el grupo protector es *terc*-butoxicarbonilo, se elimina en condiciones de reacción de hidrólisis ácida. Los compuestos de la fórmula 12 están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

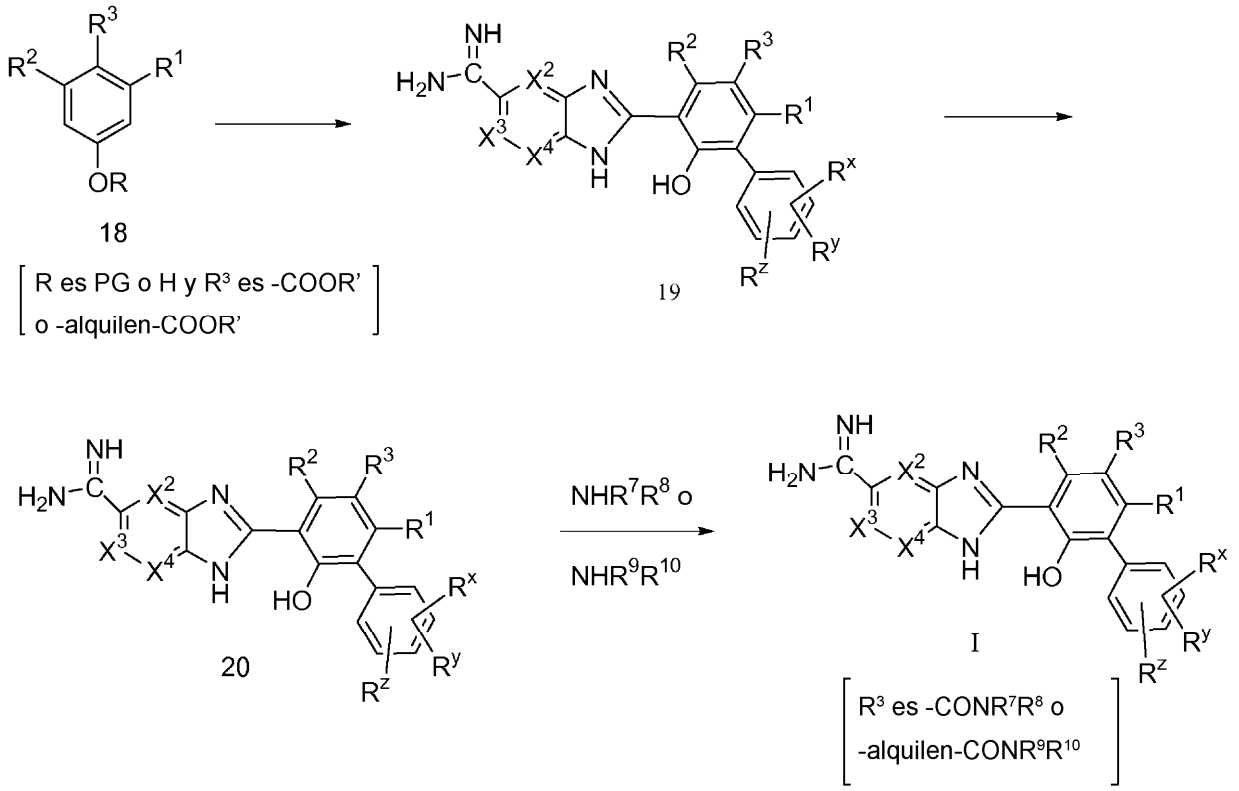
El grupo protector de hidroxilo en 14 se elimina entonces proporcionando 5-ciano-2-(2- hidroxibifenil-3-il)-1H-indol 15. Las condiciones de reacción empleadas en la etapa de desprotección dependen de la naturaleza del grupo protector de hidroxilo. Por ejemplo, si el grupo protector es 2-metoxietoximetilo, se elimina tratando 15 con un ácido en condiciones de reacción no acuosas, en un disolvente alcohólico adecuado.

El grupo ciano en el compuesto 15 se convierte entonces en el grupo carbamimidoilo tratando primero 15 con cloruro de hidrógeno gaseoso en un disolvente alcohólico anhidro como, por ejemplo, metanol o etanol y tratando a continuación el (5-metoxicarbonimidolil)-2-(2-hidroxibifenil-3-il)-1H-indol 16 con una base inorgánica como, por ejemplo, carbonato de amonio en un disolvente alcohólico como, por ejemplo, metanol, etanol, o con exceso de amonio, dando lugar al (5-carbamimidolil)-2-(2-hidroxibifenil-3-il)-1H-indol de la Fórmula I. De forma alternativa, el compuesto 15 puede convertirse en un compuesto de la Fórmula I sometiéndolo primero a reflujo con hidroxilamina en un disolvente alcohólico como, por ejemplo, etanol, y tratando a continuación el (N-hidroxicarbamimidoil)-2-(2-hidroxibifenil-3-il)-1H-indol con anhídrido acético en ácido acético para dar (N-acetoxicarbamimidoil)-2-(2- hidroxibifenil-3-il)-1H-indol. El grupo acetoxi se elimina a continuación en condiciones de reacción de hidrogenación tratando el (N-acetoxicarbamimidoil)-2-(2-hidroxibifenil-3-il)-1H-indol con paladio al 10% en un disolvente alcohólico como, por ejemplo, metanol o etanol.

Los compuestos de la Fórmula I en donde X^1 es -N-, R^{13} es hidrógeno, R^2 es $-CONR^7R^8$ o

-(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ donde R^7, R^8, R^9 y R^{10} son los descritos en el sumario de la invención, y X^2, X^3, X^4, R^1, R^2, R^x, R^y, R^z y R^{11} son los definidos en el sumario de la invención, pueden prepararse como se describe a continuación en el Esquema III.

Esquema III



Los compuestos de la Fórmula I en donde X^1 es -N-, R^{13} es hidrógeno, R^3 es $-CONR^7R^8$ o -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$, donde R^7, R^8, R^9 y R^{10} son los descritos en el sumario de la invención y X^2, X^3, X^4, R^1, R^2, R^x, R^y, R^z y R^{11} son los descritos en el sumario de la invención, pueden prepararse convirtiendo primero un compuesto de la fórmula 18 (donde R es grupo protector de hidroxilo y R^3 es un un grupo -COOR' o -alquilen-COOR' donde R' es alquilo) en un compuesto de la fórmula 19 (donde R^3 es un grupo -COOR' o -alquilen-COOR' donde R' es alquilo) como se describe en el Esquema I. Los compuestos de la fórmula 18 se encuentran disponibles comercialmente o bien pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Algunos de dichos métodos se describen en el documento de publicación de solicitud PCT del solicitante núm. WO 00/35886.

La hidrólisis del grupo éster proporciona un compuesto correspondiente de fórmula 20 (donde R^3 es un -COOH o -alquilen-COOH). La aminación de 20 con una amina de fórmula NHR^7R^8 o NHR^9R proporciona entonces un compuesto de la Fórmula I. La reacción de aminación se lleva a cabo haciendo reaccionar 20 con la amina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris pirrolidinofosfonio (PyBOP®), hexafluorofosfato de o-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)- 1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y una base como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, o N-metilmorfolina. La reacción se efectúa de forma típica a una temperatura de 20 a 30 °C, preferiblemente a aproximadamente 25 °C y requiere de 2 a 24 h para completarse. Los disolventes de reacción adecuados son disolventes orgánicos inertes como, por ejemplo, la dimetilformamida.

Los compuestos de Fórmula I pueden convertirse en otros compuestos de la Fórmula I. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I donde R^x es alcoxi, pueden convertirse en el compuesto correspondiente de la Fórmula I, donde R^x es hidroxilo por hidrólisis del grupo alcoxi, mediante un reactivo desalquilante adecuado como, por ejemplo, ácido bromhídrico. Un compuesto de la Fórmula I donde R^z es ciano, puede convertirse en un compuesto correspondiente de la Fórmula I donde R^z es aminocarbonilo, en condiciones de reacción de hidrólisis. El grupo ciano también puede reducirse, dando lugar a un grupo aminometilo que se puede tratar con isocianato o tiocianato, obteniéndose el compuesto correspondiente de la Fórmula I, donde R^z es ureidometilo o tioureidometilo, respectivamente. Un compuesto de la Fórmula I donde R^{13} es hidrógeno puede convertirse en un compuesto correspondiente de la Fórmula I, donde R^{13} es hidroxilo o alcoxi, haciéndolo reaccionar con hidroxilamina o alcoxiamina en condiciones bien conocidas en la técnica.

Utilidad

Los compuestos de esta invención inhiben los Factores VIIa, IXa, Xa y XIa, especialmente el Factor VIIa y son, por lo tanto, en aspectos de la presente descripción, útiles como anticoagulantes para el tratamiento o prevención de trastornos tromboembólicos en mamíferos.

Estados de enfermedad concretos que pueden mencionarse según los aspectos de la presente descripción comprenden el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la trombosis arterial (por ejemplo, DVT) y embolia pulmonar, trombosis arterial (por ejemplo, en el infarto de miocardio, angina inestable, apoplejía trombótica y trombosis arterial periférica) y embolismo sistémico, habitualmente del atrio durante la fibrilación atrial, o del ventrículo izquierdo tras el infarto de miocardio transmural, o causado por paro cardíaco congestivo; profilaxis de la reoclusión (por ejemplo, trombosis) después de trombolisis, angioplastia transluminal percutánea (ATP) y operaciones con bypass coronario; y la prevención de la retrombosis tras la microcirugía y la cirugía vascular en general.

Otras indicaciones según los aspectos de la presente descripción comprenden el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la coagulación intravascular diseminada causada por bacterias, traumas múltiples, intoxicación o cualquier otro mecanismo; tratamiento anticoagulante cuando la sangre está en contacto con superficies extrañas del cuerpo como, por ejemplo, implantes vasculares, estents vasculares, catéteres vasculares, válvulas prostéticas mecánicas y biológicas o cualquier otro dispositivo médico; y tratamiento anticoagulante cuando la sangre está en contacto con dispositivos médicos fuera del cuerpo, por ejemplo, durante la cirugía cardiovascular utilizando una máquina corazón-pulmón o en la hemodiálisis; el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del síndrome de dificultad respiratoria idiopático y en adultos, fibrosis pulmonar después de la radiación con quimioterapia, choque séptico, septicemia, respuestas inflamatorias, que comprenden, aunque no de forma limitativa, edema, aterosclerosis aguda o crónica como, por ejemplo, enfermedad arterial coronaria y la formación de placas ateroscleróticas, enfermedad arterial cerebral, infarto cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, enfermedad arterial periférica, isquemia, angina (incluida angina inestable), daño por reperfusión, restenosis posterior a angioplatia transluminal percutánea (ATP) y cirugía con bypass de la arteria coronaria.

Los compuestos de la Fórmula I pueden también utilizarse en aspectos de la presente descripción en el tratamiento del cáncer o de la artritis reumatoide.

Pruebas

La capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir los factores VIIa y Xa puede probarse mediante ensayos in vitro e in vivo descritos a continuación en los ensayos biológicos de los Ejemplos 1 y 2.

Administración y composiciones farmacéuticas

En general, los compuestos de esta invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes con un propósito similar. La cantidad real del compuesto de esta invención, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y salud relativa del individuo, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración y otros factores.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de la Fórmula I pueden variar entre aproximadamente 0,01-50 mg por kilo de masa corporal del receptor por día; preferiblemente aproximadamente 0,1-20 mg/kg/día.

Por tanto, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería con máxima preferencia de aproximadamente 7 mg a 1,4 mg por día.

En general, los compuestos de esta invención se administrarán como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes rutas: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea) El modo preferido de administración es oral o parenteral utilizando un régimen de dosificación diario conveniente, que puede ajustarse según la intensidad de la afección. Las composiciones orales pueden adoptar la forma de pastillas, comprimidos, cápsulas, productos semisólidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

La elección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración del medicamento (por ejemplo, para la administración oral, se prefieren formulaciones en forma de pastillas, comprimidos o cápsulas), y la biodisponibilidad de la sustancia del medicamento. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas, especialmente para medicamentos que han mostrado tener una escasa biodisponibilidad, a partir del principio según el cual la biodisponibilidad puede aumentarse aumentando el área superficial, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente US-4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaños de 10 a 1000 nm en donde el material activo está dispuesto sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente US-5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en donde la sustancia de medicamento se pulveriza hasta formar nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie, y a continuación se dispersa en un medio líquido dando lugar a una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente alta.

Las composiciones comprenden, en general, un compuesto de la Fórmula I en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan de forma adversa a la ventaja terapéutica del compuesto de Fórmula I. Dicho excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición de aerosol, un excipiente gaseoso que se encuentra generalmente disponible para el experto en la técnica.

Los excipientes farmacéuticos sólidos comprenden almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sílice, esterato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico y leche desnatada desecada. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos preferidos, especialmente para soluciones inyectables, comprenden agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

Pueden utilizarse gases comprimidos para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol. Gases inertes adecuados para este fin son el nitrógeno, el dióxido de carbono, etc.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Pharmaceutical Sciences de Remington, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª ed., 1990).

La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por el experto en la técnica. De forma típica, la formulación contendrá, en porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-99,99% en peso de un compuesto de la Fórmula I con respecto a la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferiblemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 1-80% en peso. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la Fórmula I.

Los compuestos de la Fórmula I pueden administrarse solos o en combinación con otros compuestos de la Fórmula I o en combinación con uno o más ingredientes activos distintos. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I puede administrarse en combinación con otro u otros agentes anticoagulantes seleccionados independientemente de un grupo que consiste en un inhibidor de trombina, un factor IXa y un inhibidor de factor Xa. Preferiblemente, el inhibidor de trombina es Inogatran®, Melagatran® o promedicamentos del mismo que se describen en los documentos de publicación de solicitud PCT núms. WO 94/29336 y WO 97/23499. Inhibidores del Factor Xa que pueden usarse en los productos de combinación según la invención comprenden los descritos en *Current Opinion in Therapeutic Patents*, 1993, 1173-1179 y en las solicitudes internacionales de patente WO 00/20416, WO 00/12479, WO 00/09480, WO 00/08005, WO 99/64392, WO 99/62904, WO 99/57096, WO 99/52895, WO 99/50263, WO 99/50257, WO 99/50255, WO 99/50254, WO 99/48870, WO 99/47503, WO 99/42462, WO 99/42439, WO 99/40075, WO 99/37304, WO 99/36428, WO 99/33805, WO 99/33800, WO 99/32477, WO 99/32454, WO 99/31092, WO 99/26941, WO 99/26933, WO 99/26932, WO 99/26919, WO 99/26918, WO 99/25720, WO 99/16751, WO 99/16747, WO 99/12935, WO 99/12903, WO 99/11658, WO 99/11617, WO 99/10316, WO 99/07732, WO 9/07731, WO 99/05124, WO 99/00356, WO 99/00128, WO 99/00127, WO 99/00126, WO 9/00121, WO 98/57951, WO 98/57937, WO 98/57934, WO 98/54164, WO 98/46591, WO 98/31661, WO 98/28282, WO 98/28269, WO 98/25611, WO 98/24784, WO 98/22483, WO 98/16547, WO 98/16525, WO 98/16524, WO 98/16523, WO 98/15547, WO 98/11094, WO 98/07725, WO 98/06694, WO 98/01428, WO 7/48706, WO 97/46576, WO 97/46523, WO 97/38984, WO 97/30971, WO 97/30073, WO 97/29067, WO 97/24118, WO 97/23212, WO 97/21437, WO 97/08165, WO 97/05161, WO 96/40744, WO 96/40743, WO 96/40679, WO 96/40100, WO 96/38421, WO 96/28427, WO 96/19493, WO 96/16940, WO 95/28420, WO 94/13693, WO 00/24718, WO 99/55355, WO 99/51571, WO 99/40072, WO 99/26926, WO 98/51684, WO 97/48706, WO

97/24135, WO 97/11693, WO 00/01704, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71508, WO 00/71509, WO 00/71511, WO 00/71512, WO 00/71515, WO 00/71516, WO 00/13707, WO 00/31068, WO 00/32590, WO 00/33844, WO 00/35859, WO 00/35886, WO 00/38683, WO 00/39087, WO 00/39092, WO 00/39102, WO 00/39108, WO 00/39111, WO 00/39117, WO 00/39118, WO 00/39131, WO 00/40548, WO 00/40571, WO 00/40583, WO 00/40601, WO 00/47207, WO 00/47553, WO 00/47554, WO 00/47563, WO 00/47578, WO 00/51989, WO 00/53264, WO 00/59876, WO 00/59902, WO 00/71510, WO 00/76970, WO 00/76971, WO 00/78747, WO 01/02356, WO 01/02397, WO 01/05784, WO 01/09093, WO 01/12600, WO 01/19788, WO 01/19795, WO 01/19798, WO 93/15756, WO 94/17817, WO 95/29189, WO 96/18644, WO 96/20689, WO 96/39380, WO 97/22712, WO 97/36580, WO 97/36865, WO 97/48687, WO 98/09987, WO 98/46626, WO 98/46627, WO 98/46628, WO 98/54132, WO 99/07730, WO 99/33458, WO 99/37643 y WO 99/64446; en las patentes US-6.034.093, US-6.020.357, US-5.994.375, US-5.886.191, US-5.849.519, US-5.783.421, US-5.731.315, US-5.721.214, US-5.693.641, US-5.633.381, US-5.612.378, US-6.034.127, US-5.670.479, US-5.658.939, US-5.658.930, US-5.656.645, US-5.656.600, US-5.639.739, US-5.741.819, US-6.057.342, US-6.060.491, US-6.080.767, US-6.087.487, US-6.140.351, US-6.395.731 y US-5.646.165; en las solicitudes de patente japonesa núm. JP-99152269, JP-10017549, JP-10001467, JP-98017549, JP-00178243, JP-11140040, JP-12143623, JP-12204081, JP-12302765, JP-6327488 y JP-98001467; en las solicitudes de patente europea EP-937 723, EP-937 711, EP-874 629, EP-842 941, EP-728 758, EP-540 051, EP-419 099, EP-686 642, EP-1 016 663 y EP-529 715; y en las solicitudes de patente alemana núm. DE-19845153, DE-19835950, DE-19743435, DE-19829964, DE-19834751, DE-19839499, DE-19900355, DE-19900471 y DE-19530996.

Los inhibidores del Factor Xa también comprenden los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 96/10022, WO 97/28129, WO 97/29104, WO 98/21188, WO 99/06371, WO 99/57099, WO 99/57112, WO 00/47573, WO 00/78749, WO 99/09027 y WO 99/57113, así como el 4- {4-[4-(5-cloroindo-1-2-ilsulfonil) piperazin-1-carbonil]fenil}-piridin-1-óxido y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo. Inhibidores del Factor Xa preferidos comprenden antiestatina, proteína anticoagulante de la garrapata y los conocidos como SQ-311 y SQ-315 (ver solicitud internacional de patente WO 98/57951), SN-292 (ver solicitud internacional de patente WO 98/28282), SN-429 y SN 116 (ver solicitud internacional de patente WO 98/28269), RPR-208707 (ver solicitud internacional de patente WO 98/25611, Ejemplo 48); XU-817 (ver solicitud internacional de patente WO 98/01428), SF-324 y SF-303 (ver solicitud internacional de patente WO 97/23212); YM 60828 (ver solicitud internacional de patente WO 96/16940, Ejemplo 75); FACTOREX (ver patente US-5.783.421); SF-324 (ver solicitud de patente europea EP-874 629); DX9065A (ver solicitud de patente europea EP-540 051, Ejemplo 39); 1-(4- carbamimidoilbenzil)-4-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonil)-piperazin-2-ona (ver JP-12204081, Ejemplo 2); M55555 (ver solicitud internacional de patente WO 99/33805, Ejemplo 39); DPC423 (1-(3-carbamimidoilfenil)-2-(2'-aminolsulfonil[1, l'-bifenil]- 4-ilaminocarbonil)-4-bromopirrol, ver solicitud internacional de patente WO 98/28269); 3- (3,5-difluoro-6-[3-(4,5dihidro-1-metilimidazol-2-il)-fenoxi]-4-[2,3-dihidroxi-propoxi]- piridin-2-iloxi)-4-hidroxibenzamidina (ver solicitud internacional de patente WO 00/31068); ZK-807834 (ver solicitud internacional de patente WO 7/29067); 1,4-diaza-4-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonil)-6- (metoximetil)-7-oxa-l'-(piridin-4-il)spiro[biciclo-[4-3.0]-nonano-8,4'-piperidin]-2-ona (ver solicitud internacional de patente WO 01/02397); (S)-1-(4-aminoquinazolin-7-ilmetil)-4- [2-(5-clorotien-2-iloxi)acetil]-3-metoxi-metilpiperazin-2-ona (ver solicitud internacional de patente WO 00/32590); 3-(244-(2-aminosulfonil-fenil)benzoilfenoxi)-benzamidina (ver solicitud internacional de patente WO 01/19788); y N-óxido de 4-(244-(5-cloroindol-2-il-sulfonil)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-il-carbonil]-tiazol-5-il)piridina (ver solicitud de patente japonesa núm. JP-12143623); así como los compuestos del Ejemplo 7 de la solicitud internacional de patente WO 98/21188, de los Ejemplos 3 y 6 de WO 99/57113, del Ejemplo 6 de la solicitud internacional de patente WO 00/78747, de los Ejemplos 188, 211 y 167 de la patente US-6.080.767, de los Ejemplos 40, 54 y 55 de la solicitud WO 99/33805, de los Ejemplos 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 y 17 de la solicitud internacional de patente WO 01/05784, de los Ejemplos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 42 y 43 de la solicitud internacional de patente WO 01/12600 y de los Ejemplos 802 y 877 de la solicitud internacional de patente WO 00/35886. Otros agentes anticoagulantes que pueden utilizarse en la terapia de combinación son los descritos en los documentos de publicación de solicitud de patente US-20020065303, US-20020061842, US-20020058677, US-20020058657, US-20020055522, US-20020055469, US-20020052368, US-20020040144, US-20020035109, US-20020032223, US-20020028820, US-20020025963, US-20020019395, US-20020019394, US-20020016326, US-20020013314, US-20020002183, US-20010046974, US-20010044537, US-20010044536, US-20010025108, US-20010023292, US-20010023291, US-20010021775, US-20010020020033, US-20010018423, US-20010018414 y US-20010000179.

En fuentes bibliográficas, por ejemplo, entre otros, en los documentos de solicitud internacional de patente WO 94/29336, WO 96/14084, WO 96/16671, WO 97/23499, WO 97/39770, WO 97/45138, WO 98/16252, WO 99/27912, WO 99/27913, WO 00/12043 y WO 00/13671 se describen formulaciones adecuadas para su uso en la administración de melagatrán y derivados (incluidos promedicamentos) del mismo.

De forma similar, en fuentes bibliográficas, por ejemplo, en documentos de la técnica anterior referentes a los inhibidores del Factor Xa que se han mencionado anteriormente en la presente memoria, se describen formulaciones adecuadas para utilizar en la administración de inhibidores del Factor Xa y derivados (incluidos promedicamentos) de los mismos. Si no, el experto en la técnica puede lograr de forma distinta a la invención la preparación de formulaciones adecuadas y, especialmente, preparaciones combinadas que comprenden tanto melagatrán/derivado e inhibidor de Factor Xa/derivado utilizando técnicas de rutina. Las cantidades de melagatrán, de inhibidor del Factor Xa, o de un derivado de cualquiera de ellos, en la(s) formulación(es) respectiva(s) dependerá de la severidad de la condición y del paciente que deba tratarse, así como del compuesto o compuestos empleados, aunque el experto en la técnica podrá determinarlas de forma distinta a la invención.

Un profesional médico u otro experto pude determinar de forma rutinaria las dosis adecuadas de melagatrán, de los inhibidores del Factor Xa y de los derivados de cualquiera de ellos, en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de pacientes mamíferos, especialmente humanos, e incluir las dosis respectivas discutidas en los documentos de la técnica anterior referentes al melagatrán (o derivados, incluidos promedicamentos, del mismo) y a inhibidores del Factor Xa, que se han mencionado anteriormente en la presente memoria.

Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para permitir que el experto en la técnica entienda de forma más clara, y lleve a la práctica, la presente invención. No deben considerarse como limitativos del ámbito de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplos de síntesis

Referencia 1

Síntesis de ácido 2-metoximetiléter-5-fluoro-fenilborónico

Se disolvió 2-bromo-4-fluorofenol (25,0 g, 0,13 mol) en diclorometano seco (100 ml) y en dimetoximetano (115 ml, 1,30 mol). Se añadió pentóxido de fósforo (110,8 g, 0,39 mol) por partes a la solución, de modo que la temperatura de reacción permaneció por debajo de 40 °C. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se vertió cuidadosamente en NaOH acuoso 1 N (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y, a continuación, con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró, obteniéndose 2-bromo-4-fluoro-1-metoximetoxi-benceno (30,1 g) en forma de aceite incoloro.

Se introdujo en un balón de 500 ml una solución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano (100 ml, 0,16 mol) y se lavó con nitrógeno. Se enfrió la solución a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-metoximetoxi-benceno (30,1 g, 0,13 mol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) durante una hora. La mezcla se agitó a -78 °C y, a continuación, se añadió trimetilborato (20 ml, 0,175 mol) muy lentamente con una jeringa. Se dejó calentar gradualmente la reacción a temperatura ambiente y al cabo de dos horas la mezcla se vertió en hielo. Se acidificó la mezcla a pH 4 con ácido cítrico acuoso al 5% y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó con hexanos obteniéndose ácido 2-metoximetoxi-5-fluorofenilborónico (18,9 g).

Referencia 2

Síntsesis de 2-bromo-5-cloro-6-ciano-piridin-3-il-carbamato de *terc*-butilo

Se suspendió 2-hidroxi-5-nitropiridina (50 g, 357 mmol) y *N*-clorosuccinimida (55 g, 410 mmol) en DMF anhidra (150 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción homogénea resultante se diluyó mediante adición lenta de agua (750 ml), lo que dio lugar a un precipitado amarillo pálido. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se secaron a alto vacío dando lugar a 3-cloro-5-nitro-2-hidroxipiridina (59 g, rendimiento: 95%).

Se añadió 3-cloro-5-nitro-2-hidroxi-piridina (20 g) en partes pequeñas a cloruro de tionilo (200 ml) con agitación vigorosa. Se calentó la suspensión a 100 °C en 1 hora, se agitó a 100 °C durante 1 hora y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. La solución se lavó con agua (3 x 200 ml) y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se retiró a presión reducida obteniéndose 2,3-dicloro-5-nitropiridina (18 g), en forma de sólido amarillo pálido.

Se calentó una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (9,75 g) y yoduro potásico (29 g) en ácido acético (120 ml, desgasificado con nitrógeno) durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución marrón se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 100 ml) y con sulfito sódico acuoso diluido (100 ml). La evaporación del disolvente dio lugar a 3-cloro-2-yodo-5-nitro-piridina (13,11 g) cristalina.

Se calentó una suspensión de cianuro de cobre (7 g) y 3-cloro-2-yodo-5-nitro-piridina (7 g) en acetonitrilo (200 ml) a 80 °C en 1 hora y se agitó a 80 °C durante 5 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se filtró en acetato de etilo sobre dióxido de silicio obteniéndose 3- cloro-2-ciano-5-nitro-piridina (4,26 g).

Se agitó una suspensión de cloruro de estaño (52 g) y 3-cloro-2-ciano-5-nitro-piridina (10,3 g) en acetato de etilo (200 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos y a 70 °C durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). El bicarbonato sódico (100 g) se añadió en cuatro partes a la mezcla en el transcurso de 4 horas. La mezcla se agitó vigorosamente durante 20 horas. La suspensión se filtró y el producto de filtración se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico saturada. El disolvente se evaporó obteniéndose 5-amino-3-cloro-2-cianopiridina (4,34 g) en forma de polvo blanquecino.

Etapa (f)

Se añadió bromo (7,22 g) a una mezcla en agitación de 5-amino-3-cloro-2-cianopiridina (4,61 g) y acetato sódico (4,81 g) en ácido acético anhidro (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Los disolventes y el exceso de bromo se evaporaron y se recristalizó el residuo desde acetato de etilo obteniéndose 5-amino-6-bromo-3-cloro-2- ciano-piridina (6,23 g).

Se disolvió 5-amino-6-bromo-3-cloro-2-ciano-piridina (1,6 g) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió *N,N*-dimetilaminopiridina (0,5 g) a la solución, seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,78 g) en pequeñas partes, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se disolvió en diclorometano (60 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1 g) a la solución y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se disolvió mediante evaporación y el producto se purificó a partir del residuo mediante cromatografía de columna (EtOAc/hexanos 1/1) obteniéndose terc-butil 2- bromo-5-cloro-6-ciano-piridin-3-il-carbamato (1 g). MS (obs.): 333 (M + 1).

Referencia 3

Síntesis del ácido 5-ciano-2-metoxibencenoborónico

Se disolvió 3-bromo-4-metoxibenzonitrilo (3,0 g, 14,2 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se agitó mientas se añadía cloruro de isopropil-magnesio (17,7 mmol, 8,8 ml, 2,0 M en THF, 1,25 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora y, a continuación, se añadió gota a gota borato de trimetilo (1,87 g, 17,7 mmol, 2,0 ml). Se dejó calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre ácido cítrico al 5% y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para formar un volumen mínimo a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de hexanos, obteniéndose ácido 5-ciano-2-metoxibencenoborónico (2,48 g, 99%) como un polvo blanco suelto.

Referencia 4

2-aminoetanosulfonato de litio

Se disolvió hidróxido de litio monohidratado (0,42 g, 0,10 mol) en agua (15 ml) y la solución se trató con ácido 2-amino-etanosulfónico (1,25 g, 0,10 mol). Se agitó la mezcla hasta que se disolvieron todos los sólidos y, a continuación, durante 30 minutos más. El disolvente de agua se evaporó mediante *vacío* y el sólido húmedo resultante se calentó a 70 °C en vacío (1 Torr) durante la noche obteniéndose 2-aminoetanosulfonato de litio en forma de sólido incoloro suelto seco.

Referencia 5

terc-butil 6-amino-2-*terc*-butoxicarbonilamino-hexanoato

Se disolvió *terc*-butil 2-amino-6-benciloxicarbonilamino-hexanoato (1,0 g, 2,68 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) y, a continuación, se añadió a la solución trietilamina (5,35 mmol, 0,75 ml) seguido de *N*-(terc-butoxicarboniloxi)succinimida (0,72 g, 3,35 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y, a continuación, se concentró. El producto se purificó a partir del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (20% MeOH/cloroformo) obteniéndose 6-benciloxicarbonilamino-2-*terc*-butoxicarbonilamino-hexanoato de *terc*-butilo. El producto tri-protegido se redujo en un hidrogenador Parr (50 psi) para eliminar el grupo protector benciloxicarbonilo. Los disolventes se eliminaron, obteniéndose 6-amino-2-*terc*-butoxicarbonilamino-hexanoato de *terc*-butilo (0,65 g, 80%).

Referencia 6

3-bromo-*N*-*terc*-butil-4-metoxibencenosulfonamida

Se disolvió 1-bromo-2-metoxi-benceno (1,87 g, 10,0 mmol) en cloroformo (5 ml) y se enfrió la solución en un baño de hielo-sal a una temperatura de -5 °C a 0 °C. Se añadió cuidadosamente ácido clorosulfónico a la solución enfriada (2,0 ml, 30,0 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió a continuación a hielo picado y se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se separó y se extrajo (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron obteniéndose cloruro de 3-bromo-4-metoxifenilsulfonilo (2,80 g, 98%).

Se disolvió cloruro de 3-bromo-4-metoxifenilsulfonilo (2,80 g, 9,8 mmol) en diclorometano (30 ml) y la solución se trató con trietilamina (1,76 ml, 12,6 mmol), seguido de adición gota a gota de *t*-butilamina (1,33 ml, 12,6 mmol). La mezcla se dejó reposar durante 2 horas y, a continuación, se vertió a una mezcla de solución de ácido cítrico al 5% y diclorometano. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La cristalización del sólido crudo desde acetato de etilo/hexano proporcionó 3-bromo-*N*-*terc*-butil-4- metoxibencenosulfonamida (2,43 g, 77%).

Referencia 7

Síntesis de 1-[3-bromo-4-(2-metoxietoximetoxi)bencil]-3-*terc*-butilurea

Se añadió diisopropiletilamina (21,8 ml, 151,5 mmol) lentamente a una solución con agitación magnética de 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo (10 g, 50,5 mmol) y cloruro de 2-metoxietoximetilo (6,9 ml, 60,6 mmol) en diclorometano (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se lavó con una solución de ácido cítrico al 5% hasta que el productos de lavado quedó ácido, seco y concentrado. El producto se purificó a partir del residuo mediante cromatografía (gel de sílice, 30% acetato de etilo/hexanos) obteniéndose 3-bromo-4-(2- metoxietoximetoxi)-benzonitrilo (11,5 g).

Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (280 ml, 1 M, 280 mmol) a una solución con agitación magnética de 3-bromo-4-(2-metoxietoximetoxi)-benzonitrilo (10 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 1 N muy lentamente hasta tener un pH ácido. El tetrahidrofurano se eliminó por evaporación y la capa acuosa residual se lavó con éter etílico. El extracto acuoso se llevó a pH básico con hidróxido sódico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró por evaporación obteniéndose 3-bromo-4-(2-metoxi-etoximetoxi)bencilamina (5,6 g).

Se añadió *terc*-butilisocianato (2,9 ml, 25,5 mmol) seguido de trietilamina (9,8 ml, 68 mmol) a una solución con agitación magnética de 3-bromo-4-(2-metoxietoximetoxi)bencil-amina (5 g, 17 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la dilución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró por evaporación. El producto se purificó a partir del residuo mediante cromatografía (gel de sílice) empleando acetato de etilo al 100% como eluyente, obteniéndose 1-[-3-bromo-4-(2- metoxietoximetoxi)bencil]-3-*terc*-butilurea (5,3 g).

Referencia 8

Síntesis de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído

Se disolvió 2-bromofenol (2 g, 11,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) y la solución se cargó con cloruro magnésico anhidro (< 1,5% agua) (4,4 g, 46 mmol) y trietilamina seca (12,5 ml, 86,3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió paraformaldehído (2,8 g, 92 mmol). La mezcla se calentó con reflujo suave durante un período de 1 a 3 horas y a continuación se enfrió. La mezcla se vertió sobre una mezcla de éter/ácido cítrico al 5% y se separó la capa de éter. La capa de éter se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró por evaporación. El producto se purificó a partir del residuo mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30%/hexanos obteniéndose 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1,6 g).

Procediendo como en la Referencia 8, pero utilizando 4-hidroxifenilacetonitrilo (2,09 g, 15 mmol) y formaldehído (3,6 g, 120 mmol) se obtuvo 3-formil-4-hidroxifenilacetonitrilo (1,8 g).

Procediendo como en la Referencia 8, pero utilizando 4-hidroxibenzoato de metilo (30,4 g, 0,20 mol, 1,0 eq.) y paraformaldehído (42,0 g, 1,40 mol, 7,0 eq.), se obtuvo 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (16,7 g) en forma de sólido blanco.

Procediendo como en la Referencia 8, pero utilizando 4-hidroxifenilacetato de metilo (42,9 g, 0,258 mol) y paraformaldehído (77,5 g, 2,58 mol), se obtuvo metil 3-formil-4-hidroxi-fenil-acetato (50,0 g, ~100%).

Procediendo como en la Referencia 8, pero utilizando metil 3-bromo-4-hidroxifenilacetato, se obtuvo metil 3-formil-4-hidroxi-5-bromofenilacetato.

Referencia 9

3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

Se añadió *N*-bromosuccinimida (1,51 g, 8,52 mmol) a una solución con agitación magnética de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1 g, 7,1 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con ácido cítrico al 5%, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró por evaporación. El producto se purificó desde el residuo mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50%/hexanos, obteniéndose 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1,2 g).

Procediendo como en la Referencia 9, pero utilizando 3-formil-4-hidroxifenilacetonitrilo (1 g, 6,2 mmol) y *N*-bromosuccinimida (1,7 g, 9,3 mmol), se obtuvo 3-bromo-5-formil-4-hidroxifenilacetonitrilo (1,2 g).

Procediendo como en la Referencia 9, pero utilizando 5-metilsalicilaldehído (3 g, 22 mmol) y *N*-bromosuccinimida (4,7 g, 26,4 mmol) se obtuvo 3-bromo-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (3,6 g).

Procediendo como en la Referencia 9, pero utilizando 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (12,0 g, 66,6 mmol, 1 eq.) y *N*-bromosuccinimida (12,45 g, 69,9 mmol, 1,05 eq.) se obtuvo 3-bromo-5-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (12,6 g) en forma de sólido blanco.

Procediendo como en la Referencia 9, pero utilizando metil 3-formil-4-hidroxi-fenil-acetato (50 g, 0,258 mol) y *N*-bromosuccinimida (45,92 g, 0,258 mole), se obtuvo metil 3-bromo-5-formil-4-hidroxifenilacetato (56,4 g, 80%) en forma de sólido amorfo amarillo.

Referencia 10

Síntesis de 3-bromo-4-hidroxifenilacetato

Se disolvió metil 4-hidroxifenilacetato (10,5 g, 63,0 mmol) en ácido acético (200 ml) y la solución se agitó mientras se añadía bromo (150 ml, 0,463 M en ácido acético, 69,5 mmol) durante 60 minutos. La mezcla se agitó durante la noche y, a continuación, se concentró por evaporación. Se purificó el producto a partir del residuo sobre 300 g de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 5:1) obteniéndose 3-bromo-4-hidroxifenilacetato de metilo (11,9 g).

Procediendo como en la Referencia 14, pero utilizando ácido 4-metoxifenilacético (16,6 g, 0,1 mol) y bromo (16,0 g, 0,1 mol), se obtuvo ácido 3-bromo-4-metoxifenilacético (24,24 g, 98%) en forma de polvo amarillo.

Referencia 11

Síntesis de 3-bromo-*N*-butil-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida

Se disolvió ácido 5-bromo-3-formil-4-metoxibenzoico (480 mg, 1,84 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la solución se lavó con nitrógeno seco durante 5 minutos. Se añadió cloruro de oxalilo (1,2 ml, 2,4 mmol, 1,3 eq.) lentamente a la solución mientras se agitaba vigorosamente y, a continuación, se añadió una cantidad catalítica de dimetilformamida seca. La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró en rotavapor y se secó al vacío obteniéndose cloruro de 5-bromo-3-formil-4-metoxibenzoilo (501 mg) en forma de cristales amarillos.

Se disolvió cloruro de 5-bromo-3-formil-4-metoxibenzoilo (501 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió la solución gota a gota a una solución en agitación vigorosa de *N*-butilsulfonamida (272 mg, 2,0 mmol), trietilamina (2,5 mmol) y una cantidad catalítica de *N,N'*-dimetilaminopiridina (10 ml en diclorometano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre ácido cítrico al 5% y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el producto de filtración se evaporó obteniéndose 3-bromo-*N*-butil-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida en forma de sólido blanco (650 mg).

Referencia 12

Síntesis de 3-bromo-2-(2-metoxi-etoximetoxi)benzaldehído

Se disolvió 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1,5 g, 7,5 mmol) en diclorometano (25 ml) y se añadió diisopropiletilamina (2 ml, 11,3 mmol) a la solución. La mezcla se agitó mientras se añadía gota a gota cloruro de 2-metoxietoximetilo (0,94 ml, 8,3 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se lavó con solución de ácido cítrico al 5% (5 ml) hasta que los productos de lavado quedaron ácidos, secos y concentrados por evaporación. El producto se purificó desde el residuo por cromatografía (gel de sílice, 30% acetato de etilo/hexanos) obteniéndose 3-bromo-2-(2- metoxietoximetoxi)-benzaldehído (1,7 g).

Procediendo como en la Referencia 12, pero utilizando 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído, se obtuvo 3-bromo-5-fluoro-2-(2-metoxi-etoximetoxi)-benzaldehído; y utilizando 3-bromo-5-formil-4-hidroxifenilacetonitrilo (1,2 g, 5 mmol) se obtuvo 3-bromo-5-formil-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-fenil-acetonitrilo (1,4 g).

Procediendo como en la Referencia 12, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (12,6 g, 48,6 mmol, 1,0 eq.) y cloruro de metoxietoximetilo (6,8 ml, 7,26 g, 58,3 mmol, 1,2 eq.), se obtuvo 3-bromo-5-formil-4-(2-metoxietoximetoxi)-benzoato de metilo (16,2 g) como un aceite incoloro que se solidificó tras dejarse reposar.

Procediendo como en la Referencia 12, pero utilizando 3-bromo-4-hidroxifenilacetato de metilo (22,33 g, 91,14 mmol) y cloruro de 2-metoxietoximetilo (13,62 g, 12,49 ml, 0,11 mol) se obtuvo 3-bromo-4-(2-metoxietoximetoxi)-fenilacetato (32,67 g).

Procediendo como en la Referencia 12, pero utilizando metil 3-bromo-5-formil-4-hidroxifenilacetato (27,32 g, 0,10 moles) y cloruro de 2-metoxietoximetilo (0,125 mol, 14,3 ml), se obtuvo metil 3-bromo-5-formil-4-(2-metoxietoximetoxi)-fenilacetato (31,4 g (87%).

Referencia 13

Síntesis de 3-bromo-2-(metoxietoximetoxi)-5-(1-(metoxietoximetil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzaldehído

Se trató una solución de 3-bromo-2-hidroxi-5-(1*H*-tetrazol-5-il)benzaldehído en diclorometano (25 ml) con diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,4 mmol) y cloruro de 2-metoxietoximetilo (0,72 ml, 6,4 mmol) bajo una corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La preparación incluyó eliminar mediante rotavapor la mayor parte del diclorometano seguido de la preparación habitual de extracción con acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 5%. La recolección y secado de los extractos orgánicos dio una mezcla regioisomérica de 3-bromo-2-(metoxietoximetoxi)-5-(1-(metoxietoximetil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzaldehído (0,93 g) en forma de aceite.

Referencia 14

Síntesis de 4-benziloxi-3-bromo-5-formil-benzoato de metilo

Se disolvió 3-bromo-5-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (11,5 g, 44,39 mmol) en acetona (100 ml) y a continuación se añadieron bromuro de bencilo (8,35 g, 48,83 mmol) y bicarbonato potásico (6,74 g, 48,83 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y se lavó la capa orgánica con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto se purificó desde el residuo mediante cromatografía en columna rápida obteniéndose metil 4- benciloxi-3-bromo-5-formil-benzoato (10,0 g).

Referencia 15

Síntesis de *terc*-butil (3-bromo-bencil)carbamato

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de 3-aminometilbromobenceno (22,11 g, 99,5 mmol), di-terc-butil dicarbonato (26,07 g, 119,45 mmol), hidróxido sódico (8,76 g, 219 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) y agua (100 ml). La extracción y preparación con cloruro de metileno y agua, seguido de secado dieron *terc*-butil (3-bromo-bencil)carbamato (34,9 g).

Procediendo como en la Referencia 15, pero utilizando 3-bromo-4-(2-metoxietoximetoxi)bencilamina (2,40 g, 8,27 mmol) y *terc*-butil dicarbonato (3,56 g, 16,3 mmol), se obtuvo *terc*-butil [3-bromo-4-(2-metoxietoximetoxi)-bencil]carbamato (2,36 g).

Referencia 16

Síntesis de *N*-acetil-5-bromo-3-formil-4-metoxibencenosulfonamida

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 5-bromo-3-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida (586 mg, 2,0 mmol) disuelta en diclorometano (40 ml) y la solución se agitó vigorosamente mientras se añadía trietilamina (252 mg, 2,50 mmol), seguidamente anhídrido acético (224 mg, 2,2 mmol) y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó durante 1 hora y, a continuación, se concentró por evaporación. El residuo se repartió entre ácido cítrico al 5% y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida obteniéndose *N*-acetil-5-bromo-3-formil-4-metoxibencenosulfonamida (616 mg) en forma de sólido blanco.

Referencia 17

Síntesis de metil 3-bromo-4-hidroxifenilacetato

Se disolvió ácido 3-bromo-4-hidroxifenilacético (12,0 g, 0,052 mol) en metanol y se agitó la solución a temperatura ambiente mientras se añadía cloruro de tionilo (diez gotas). La mezcla se agitó durante dos horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en bicarbonato sódico acuoso saturado y la solución se extrajo con éter dietílico (3 veces). Se recogieron las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron mediante vacío obteniéndose metil 3-bromo-4-hidroxifenilacetato en forma de aceite amarillo (12,6 g).

Referencia 18

Preparación de 3-bromo-5-formil-4-metoxibencenosulfonamida

El 3-bromo-2-hidroxi-benzaldehído (27 g, 134 mmol), preparado como se describe en N. Hofsloekken, L. Skatteboel, "Convenient Method for the ortho-Formylation of Phenols", Acta Chemica Scandinavica, 1999, v.53, p.258-262), se disolvió en dimetilformamida (150 ml) y se añadió carbonato de cesio (54,7 g, 170 mmol) por partes a la solución. La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió yoduro de metilo (28,5 g, 201 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas y se añadió a agua. El producto se extrajo con éter etílico y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró obteniéndose 3-bromo-2-metoxibenzaldehído (28 g).

Se combinó 3-bromo-2-metoxibenzaldehído (28 g, 130 mmol) con trimetilortoformato (27,5 g, 28,6 ml, 260 mmol) en metanol (150 ml) y a continuación se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (0,5 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 3 horas y a continuación se introdujo en un rotavapor. El producto se repartió entre éter etílico y bicarbonato sódico acuoso al 5% y se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró, obteniéndose 1-bromo-3-dimetoximetil-2- metoxibenceno (27,5 g).

Se disolvió 1-bromo-3-dimetoximetil-2-metoxibenceno (9 g, 35 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) y se añadió la solución gota a gota a una solución en agitación vigorosa a 0 °C de ácido clorosulfónico (50 ml). La mezcla se agitó a continuación durante 3 horas a 0 °C y se dejó reposar durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió de forma rápida vertiendo la mezcla por partes en hielo (1 kg). El producto se extrajo con éter etílico y la capa orgánica se lavó con agua fría (3 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se trató con una corriente de amoniaco gaseoso. El producto se purificó mediante columna de sílice flash utilizando una mezcla de hexanos/acetato de etilo (7:3) como eluyente obteniéndose 3-bromo-5-formil-4-metoxibencenosulfonamida (3,2 g).

Referencia 17

Síntesis de N-*terc*-butil-3-bromobencenosulfonamida

Se disolvieron *terc*-butilamina (3,14 g, 3,0 mmol, 1,1 eq.) y trietilamina (5,94 g, 58,6 mmol, 1,5 eq.) en diclorometano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía lentamente cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (10,0 g, 39,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y, a continuación, se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo se recogió en ácido cítrico al 5% y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó repetidamente con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró, obteniéndose N-*terc*-butil-3-bromobencenosulfonamida (10,94 g) en forma de polvo blanco.

Referencia 18

Síntesis de 2-(2-metoxietoximetoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

Se añadió bispinacolatodiboro (3,3 g, 12,8 mmol) y acetato potásico (3,2 g, 32,1 mmol) a una solución en agitación de 3-bromo-2-(2-metoxietoximetoxi)bencilaldehído (3,1 g, 10,7 mmol) en dioxano anhidro (100 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 minutos. La mezcla se lavó con nitrógeno y a continuación se añadió aducto de dicloro[1,1'-bix(difenilfosfino)ferroceno]Paladio (II) diclorometano (0,218 g, 0,27 mmol) y se sometió la reacción a reflujo durante 7 a 8 horas. La mezcla de solución se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 5%, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró por evaporación. El producto se purificó desde el residuo por cromatografía (gel de sílice) con acetato de etilo al 100%, obteniéndose 2- (2-metoxietoximetoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (rendimiento: 40%)

Procediendo como en la Referencia 18, pero utilizando 3-bromo-5-fluoro-2-(2-metoxi-etoximetoxi)-benzaldehído, se obtuvo 5-fluoro-2-(2-metoxi-etoximetoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído.

Procediendo como en la Referencia 18, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-fenil-acetonitrilo, se obtuvo [3-formil-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-5-(4,4,5,5- tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo.

Procediendo como en la Referencia 18, pero utilizando *N*-terc-butil-3-bromobencenosulfonamida (4,4 g, 15,1 mmol) y diborobispinacolato (5,0 g, 19,7 mmol), se obtuvo *N-terc*-butil-3-(4,4,5,5- tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida (5,31 g) en forma de cristales de color melocotón.

Procediendo como en la Referencia 18, pero utilizando 3-bromo-4-metoxibenzonitrilo (4,77 g, 22,5 mmol) y diborobis(pinacolato) (6,85 g, 27,0 mmol) se obtuvo 4-metoxi-3-(4,4,5,5- tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo.

Procediendo como en la Referencia 18, pero utilizando metil 3-bromo-5-formil-4-(2-metoxietoximetoxi)-fenilacetato (5,0 g, 13,8 mmol) y diborobis(pinacolato) (4,22 g) se obtuvo metil 3-formil-4-(2-metoxietoxi-metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenilacetato y metil 5-formil-4-(2-metoxietoximetoxi)-fenilacetato en una relación 2:1.

Procediendo como en la Referencia 18, pero utilizando 3-bromo-4-metoxietoxi metoxibenzonitrilo (5,9 g, 20,33 mmol) y diborobis(pinacolato) (6,2 g, 24,4 mmol) se obtuvo 4-metoxietoximetoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo en forma de aceite marrón crudo.

Referencia 19

Síntesis de 1-*terc*-butil-3-[3'-formil-6,2'-bis-(2-metoxietoximetoxi)-bifenil-3-ilmetil]-urea

Se añadió una solución 2 M de carbonato potásico (2,1 ml) a una mezcla con agitación magnética de 1[3-bromo-4-(2-metoxietoximetoxi)bencil]-3-*terc*-butilurea (1,4 g, 4,1 mmol), preparada como en la Referencia 11, y 2-(2-metoxietoximetoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (42 ml, 0,1 mM en tolueno,

4,2 mmol), preparado como en la Referencia 15. La mezcla se lavó con nitrógeno y a continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (118 mg, 0,1025 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 7 horas, se enfrió y se añadió a una mezcla de acetato de etilo y ácido cítrico al 5%. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó y se concentró por evaporación. Se purificó el producto a partir del residuo mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo al 100% para obtener 1-*terc*-butil-3-[3'-formil-6,2'-bis-(2-metoxietoximetoxi)-bifenil-3-ilmetil]-urea (1,2 g).

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando la 1-[3-bromo-4-(2-etoxietoximetoxi)bencil]-3-*terc*-butilurea (1,0 g, 2,9 mmol) y el 5-fluoro-2-(2-metoxi-etoximetoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (29 ml, 0,1 mM en tolueno, 2,9 mmol) se obtuvo 1-*terc*-butil-3-[5'-fluoro-3'-formil-6,2'-bis-(2-metoxietoximetoxi)bifenil-3-ilmetil]-urea (0,854 g).

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (0,60 g, 2,5 mmol) y *N*-*terc*-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida (0,846 g, 2,5 mmol) se obtuvo *N*-*terc*-butil-3'-formil-2'-(2-metoxietoximetoxi)-5'-metil-bifenil-3-sulfonamida (0,87 g)

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-(2-metoxietoximetoxi)-benzoato de metilo (2,00 g, 5,76 mmol, 1,0 eq.) y *N*-*terc*-butil-3-(4,4,5,5- tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (1,95 g, 5,76 mmol, 1,0 eq.) se obtuvo 3'-*terc*-butilsulfamoil-5-formil-6-(2-metoxietoximetoxi)-bifenil-3-carboxilato de metilo (2,16 g) en forma de goma amarilla.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando metil éster del ácido 4-benciloxi-3-bromo-5-formil-benzoico (1,0 g, 2,71 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metoxifenil borónico (0,691 g, 4,16 mmol) se obtuvo metil éster del ácido 6-benciloxi-5'-fluoro-5-formil-2'-metoxibifenil-3-carboxílico (0,620 g).

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-4-(2-metoxietoximetoxi)fenilacetato (2,43 g, 7,28 mmol) y 2-(2-metoxietoximetoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzaldehído en tolueno (7,28 mmol, 0,1 M, 73 ml) se obtuvo metil [3'-formil-6,2'-bis(2- metoxietoximetoxi)bifenil-3-il]acetato (2,42 g).

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-*N*-*terc*-butil-4-metoxibencenosulfonamida (1,45 g, 4,5 mmol) y metil 3-formil-4-(2-metoxietoxi-metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilacetato, se obtuvo [5'-*terc*-butilsulfamoil-5-formil-2'-metoxi-6-(2-metoxietoximetoxi)bifenil-3-il]acetato (1,56 g, 77%). LCMS: Calc. 451,53; Obs. (M+23) = 474,0, (MH-) = 450,1.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-*N*-*terc*-butil-4-metoxibencenosulfonamida y metil 3-formil-4-(2-metoxietoxi-metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoato se obtuvo 6-benciloxi-5'-*terc*-butilsulfamoil-5-formil-2'-metoxi-bifenil-3-carboxilato.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando *terc*-butil (3-bromo-bencil)-carbamato (0,9 g, 3,2 mmol) y 4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (0,9 g, 3,5 mmol), se obtuvo *terc*-butil (5'-ciano-2'-metoxibifenil-3-ilmetil)carbamato (0,73 g, 68%) en forma de espuma blanca.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-2-(metoxietoximetoxi)-5-[1-(metoxietoximetil)-1H-tetrazol-5-il]benzaldehído (0,93 g, 2,09 mmol) y el 4-metoxietoximetoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (1,04 g, 3,14 mmol), se obtuvo una mezcla regioisomérica de 3'-formil-6,2'-(metoxietoximetoxi)-5'-(1-metoxietoximetil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-ilcarbonitrilo (0,3 g).

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando *N*-acetil-3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida (335 mg, 1,0 mmol) y N-*terc*-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (373 mg, 1,1 mmol), se obtuvo *N*-acetil-*N'*-*terc*-butil-5-formil-6-metoxi-bifenil-3,3'-disulfonamida (242 mg) en forma de aceite amarillo pálido.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-*N*-butil-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida (0,65 g, 1,72 mmol) y N-*terc*-butil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (0,64 g, 1,90 mmol, 1,1 eq.), se obtuvo *N*-butil-*N'*-*terc*-butil-5-formil-6-metoxi-bifenil-3,3'-disulfonamida (0,74 g) en forma de aceite naranja.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 2-bromo-6-(2-metoxi-etoximetoxi)-benzaldehído se obtuvo 3'-formil-4'-(metoxietoximetoxi)-*N*-*terc*-butil-bifenilsulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida (0,9 g, 3,1 mmol) y ácido 2-metoxibencenoborónico (0,51 g, 3,37 mmol), se obtuvo 5-formil-6,2-dimetoxi-bifenil-3-sulfonamida (0,75 g).

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida y ácido 3-nitrobencenoborónico, se obtuvo 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida y ácido 3-clorobencenoborónico, se obtuvo 3'-cloro-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida y ácido 3-aminobencenoborónico, se obtuvo 3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida y ácido 3-ureidobencenoborónico, se obtuvo 5-formil-6-metoxi-3'-ureido-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida y ácido 3-metoxibencenoborónico, se obtuvo amida de 5-formil-3',6-dimetoxi-bifenil-3-sulfónico.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida y ácido 3-clorobencenoborónico, se obtuvo 3'-cloro-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida y ácido bencenoborónico, se obtuvo amida de ácido 5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfónico.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-bromo-5-formil-4-metoxi-bencenosulfonamida y ácido 5-ciano-2-metoxi-bencenoborónico, se obtuvo 5'-ciano-5-formil- 6,2'-dimetoxibifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando 3-formil-4-hidroxi-5-bromofenilacetato de metilo (2,47 g, 9,0 mmol) y ácido 2-metoximetoxi-5-fluorofenilborónico (2,0 g, 10,0 mmol), se obtuvo metil 5'-fluoro-5-formil-6-hidroxi-2'-metoximetoxi-bifenil- 3-il)-acetato (2,2 g, 70%) en forma de aceite amarillo que cristalizó durante la noche.

Procediendo como en la Referencia 19, pero utilizando [3-bromo-4-(2-metoxietoximetoxi)-bencil]carbamato de *terc*-butilo (2,3 g, 5,9 mmol) y 2-(2-metoxietoximetoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído (60 ml, 0,1 M en tolueno), se obtuvo *terc*-butil [3'-formil- 6,2'-bis(2-metoxietoximetoxi)bifenil-3-ilmetil]carbamato (2,96 g).

Referencia 20

Síntesis de 1-*terc*-butil-3-[3'-formil-2'-hidroxi-5'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-3-ilmetil]urea

Se disolvieron *terc*-butil (5'-ciano-2'-metoxi-bifenil-3-il-metil)-carbamato (0,73 g, 2,16 mmol), preparado como en la Referencia 19, y azidotributiltina (0,9 ml, 3,2 mmol) en tolueno (5 ml) y la solución se sometió a reflujo durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con acetato de etilo y HCl 1 N formando una suspensión acuosa. La suspensión acuosa se evaporó en un rotavapor y se trituró con hexanos. Los sólidos se recogieron por filtración y se trataron con ácido bromhídrico (48% acuoso, 15 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 14 horas a 120 °C y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla diluida se secó por liofilización obteniéndose 3'- aminometil-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-2-ol (0,4 g).

Se disolvió 3'-aminometil-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-2-ol (0,31 g, 1,16 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y la solución se trató con trietilamina (0,8 ml, 5,8 mmol) y *terc*-butilisocianato (0,14 ml, 1,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El tratamiento con acetato de etilo y agua, seguido de secado proporcionó 0,56 g (cuant.) de la 1-*terc*-butil-3-[2'-hidroxi-5'-(1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-3-ilmetil]-urea cruda.

Se disolvió 1-*terc*-butil-3-[2'-hidroxi-5'-(1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-3-ilmetil]-urea (0,56 g, 1,5 mmol) en una mezcla de cloroformo (0,2 ml, 3 mmol) e hidróxido sódico (10% acuoso, 5 ml, 12 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 días. La mezcla se trató con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. Algunos sólidos precipitaron de la solución y se filtraron y secaron. Se secó la capa orgánica de la extracción y se combinó con los sólidos anteriores obteniéndose 1-*terc*-butil-3-[3'-formil-2'-hidroxi-5'-(1*H*-tetrazol-5- il)-bifenil-3-ilmetil]-urea como una mezcla con una relación 3:1 de material de partida a producto.

Referencia 21

Síntesis de *N*-(3-fenilpropionil)-5-formil-6,2-dimetoxi-bifenil-sulfonamida

La 5-formil-6,2-dimetoxi-bifenil-3-sulfonamida (0,32 g, 1 mmol), preparada como en la Referencia 19, se disolvió junto con trietilamina (0,125 g, 1,25 mmol) y con 4-dimetilaminopiridina (0,012 g, 0,1 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) y posteriormente se añadió cloruro de 3-fenilpropionilo (0,2 g, 1,15 mmol) gota a gota a la solución. La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró en rotavapor mediante vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 5% y se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante vacío obteniéndose *N*-(3-fenilpropionil)-5-formil-6,2-dimetoxi-bifenil-sulfonamida (0,4 g).

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 3-fenilpropionilo, se obtuvo *N*-(3-fenilpropionil)-3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de acetilo, se obtuvo *N*-acetil-5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de acetilo, se obtuvo *N*-acetil-3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de benzoilo, se obtuvo *N*-benzoil-5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 4-fenilbutirilo, se obtuvo 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-*N*-(4-fenilbutiril)-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 2-fenilacetilo, se obtuvo 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-*N*-(2-fenilacetil)-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 4-fenilbutirilo, se obtuvo 3'-amino-5-formil-6-metoxi-*N*-(4- fenilbutiril)-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 3-(3,4-diclorodenil)-propanoilo, se obtuvo *N*-[3-(3,4-diclorofenil)- propanoil]-5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de benzoilo, se obtuvo *N*-benzoil-3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-3'-ureido-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 2-fenilacetilo, se obtuvo 5-formil-6-metoxi-*N*-(2-fenilacetil)-3'-ureido-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6,2'-dimetoxi-bifenil-3-sulfonamida y el cloruro de 3-fenilpropionilo, se obtuvo 5-formil-6,2'-dimetoxi-*N*-(3-fenilpropionil)-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 3'-cloro-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 3-fenilpropanoilo, se obtuvo 3'-cloro-5-formil-6-metoxi-*N*-(3-fenilpropanoil)-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 3-fenil-propanoilo, se obtuvo 5-formil-6-metoxi-*N*-(3-fenil-propanoil)-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 3-pridin-3-ilpropanoilo, se obtuvo 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-*N*-(3-piridin-3-ilpropanoil)-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 3-piridin-3-ilpropanoilo, se obtuvo 3'-amino-5-formil-6-metoxi-*N*-(3-piridin-3-ilpropanoil)-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-3'-ureido-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 3-piridin-3-ilpropanoilo, se obtuvo 5-formil-6-metoxi-*N*-(3-piridin-3-ilpropanoil)-3'-ureido-bifenil-3-sulfonamida.

Procediendo como en la Referencia 21, pero utilizando 3'-amino-5-formil-6-metoxi-bifenil-3-sulfonamida y cloruro de 3-piperidin-3-ilpropanoilo, se obtuvo 3'-amino-5-formil-6-metoxi-*N*-(3-piperidin-3-ilpropanoil)-bifenil-3-sulfonamida.

Referencia 22

Síntesis de *N*-(3-fenilpropionil)-5-formil-6,2-dihidroxi-bifenil-3-sulfonamida

Se disolvió *N*-(3-fenolpropionil)-5-formil-6,2-dimetoxi-bifenil-sulfonamida (0,4 g, 0,88 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y se agitó la solución mientras se añadía tribromuro de boro (2 ml, 1 M, en cloruro de metileno, 2 mmol). La mezcla se agitó durante 36 horas y después se concentró mediante vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se agitó con bicarbonato sódico acuoso al 5% (10 ml). Se acidificó la mezcla a pH 3 con ácido cítrico acuoso al 5%. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante vacío hasta lograr un volumen mínimo. El residuo se pasó a través de una columna de silicio corta utilizando hexanos/acetato de etilo (1:1) obteniéndose *N*-(3-fenilpropionil)-5-formil-6,2-dihidroxi-bifenil-3-sulfonamida (0,21 g, 53%). MS: encontrado (M-H) 424,1, (M+H) 426,2, calc. 425,09.

Procediendo como en la Referencia 22, pero utilizando ácido 3-bromo-4-metoxifenilacético (14,0 g, 0,057 mol) y tribromuro de boro (63 ml, 1 M en diclorometano, 0,063 mol), se obtuvo ácido 3- bromo-4-hidroxifenilacético (12 g).

Referencia 23

ácido [5 -(5 -carbamimidoilo-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi 5'-sulfamoilbifenil-3-il]acético

El metil [5'-*terc*-butilsulfamoil-5-formil-2'-metoxi-6-(2-metoxietoximetoxi)bifenil-3-il]acetato (0,496 g, 1,1 mmol), preparado como en la Referencia 8, se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió a la solución 3,4-diaminobenzamidina-HCl (1,25 mmol, 0,23 g) y 1,4-benzoquinona (1,25 mmol, 0,135 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y a continuación se concentró por evaporación. Este residuo se recogió en ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La evaporación y el posterior drenaje dio lugar a un residuo amorfo de color púrpura. Se añadió hidrocloruro de piridina (5,0 g) y se calentó la mezcla de reacción a 180 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla y el sólido resultante se disolvió en 20 ml de disolvente para muestras preparativas de HPLC (20% acetonitrilo/20 mmol HCl). El producto se purificó mediante HPLC preparativo (C-18, 2,2,25 acetonitrilo). Las fracciones que contenían el producto puro se recogieron y liofilizaron, obteniéndose ácido [5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoilbifenil-3-il]acético (0,31 g, 59%). LCMS: Calc. 481,49; Obs. (MH+) = 482,0, (MH-) = 480,2. NMR (DMSO-d_6) *d* 3,621 (s, 2H), 7,07 (d, J=8 Hz, 1H), 7,15 (br s, 2H), 7,27 (d, J=2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=2 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,73 (d de d, J=2, J=8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8 Hz, 1H), 8,08 (d, J=2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,10, 9,39 (2s, 4H).

Procediendo como en la Referencia 23, pero utilizando éster metílico de ácido 3'-*terc*-butilsulfamoil-5-formil-6-(2-metoxietoximetoxi)-bifenil-3-carboxílico (1,64 g, 3,42 mmol, 1,0 eq.) e hidrocloruro de 3,4-diamino-benzamidina (638 mg, 3,42 mmol, 1,0 eq.), se obtuvo hidrocloruro de ácido 5-(5- carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6-hidroxi-3'-sulfamoil-bifenil-3-carboxílico (650 mg) en forma de sólido marrón.

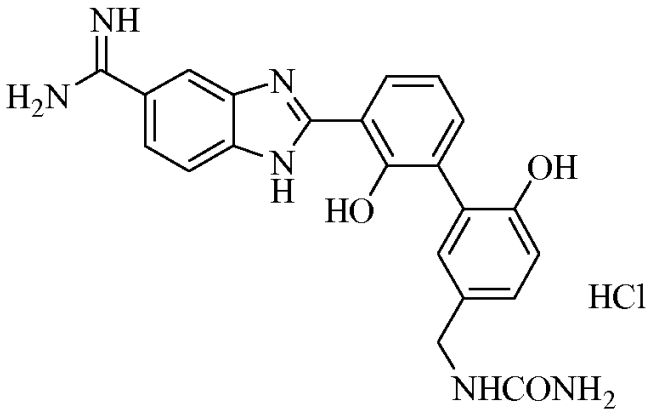
Procediendo como en la Referencia 23, pero utilizando metil éster del ácido 6-benciloxi-5'-fluoro-5-formil-2'-metoxibifenil-3-carboxílico (1,3 g, 3,30 mmol) e hidrocloruro de 3, 4-diaminobenzamidina (0,739 g, 3,96 mmol), se obtuvo ácido 5-(5-carbamimidoil- 1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'-fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-3-carboxílico (0,780 g).

Procediendo como en la Referencia 23, pero utilizando metil 5'-fluoro-5-formil-6-hidroxi-2'- metoximetoxi-bifenil-3-il)-acetato (400 mg, 1,1 mmol) e hidrocloruro de 3,4-diaminobenzamidina (235 mg, 1,2 mmol), se obtuvo ácido 3-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'-fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-2-il-acético (201 mg, 40%).

Ejemplo 1

Síntesis de hidrocloruro de 2-(2,2'-dihidroxi-5'-ureidometilbifenil-3-il)-1H-benzoimidazol 5-carboxamidina

(Compuesto 10)



Se combinaron 1-*terc*-butil-3-[3'-formil-6,2'-bis-(2-metoxietoximetoxi)-bifenil-3-ilmetil]-urea (0,6 g, 1,15 mmol), preparada como en la Referencia 19, hidrocloruro de diaminobenzamidina (0,3 g, 1,6 mmol) y 1,4-benzoquinona (0,124 g, 1,15 mmol) en metanol (15 ml), se calentó la mezcla a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente por evaporación obteniéndose 2-[5'-(3-*terc*-butilureidometil)-2,2'-bis-(2-metoxietoximetoxi)-bifenil-3-il]- 1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina.

Se disolvió 2-[5'-(3-*terc*-butilureidometil)-(2,2'-bis-(2-metoxietoximetoxi)-bifenil-3-il]- 1H-benzoimidazol-5-carboxamidina en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (4 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se disolvió en ácido trifluoroacético puro (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y seguidamente se concentró por evaporación. El producto se purificó a partir del residuo mediante HPLC preparativo de fase inversa (acetonitrilo/HCl/agua) obteniéndose hidrocloruro de 2-(2,2'- dihidroxi-5'-ureidometilbifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxamidina (33 mg).

MS LCMS Q^+ 417,439 (M+1) (calc.), Q^- 415,439 (M-1) (calc.), (obs.); Q^+ 417,3 (M+1), Q^- 415,3 (M-1). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ ppm: 4,03 (2 H, s), 6,78 (1 H, d, *J*= 8 Hz), 6,99 (3 H, m), 7,25 (1 H, dd, *J*= 7,6, 2 Hz), 7,65 (1 H, dd, *J*= 8,8,1,6 Hz), 7,76 (1 H, d, *J*= 8,4 Hz), 8,06 (1 H, dd, *J*= 7,6, 0,8 Hz), 8,09 (1 H, br s), 8,91 (2 H, br s) y 9,27 (2 H, br s).

Procediendo como en el Ejemplo 1, pero utilizando 1-*terc*-butil-3,4,5'-fluoro-3'-formil-6,2'-bis-(2-metoxietoximetoxi)bifenil-3-ilmetil]-urea, se obtuvo hidrocloruro de 2-(5-fluoro-2,2'-dihidroxi-5'-ureidometil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 1). MS LCMS 433,423 (M-1) (calc.), 435,423 (M+1) (calc.), (obs.); Q^+ 435,3 (M+1), Q^- 433,3 (M-1). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ ppm: 4,17 (2 H, s), 6,38 (1 H, br s), 6,87 (1 H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,07 (1 H, dd, *J*= 8,4, 2,4 Hz), 7,12 (1 H, d, *J*= 2 Hz), 7,2 (1 H, dd, *J*= 9,2, 3,2 Hz), 7,73 (1 H, br d, *J*= 8 Hz), 7,86 (1 H, d, *J*= 8 Hz), 8,01 (1 H, dd, *J*= 9,2, 2,8 Hz), 8,18 (1 H, br s), 8,96 (2 H, br s) y 9,35 (2 H, br s)

Procediendo como en el Ejemplo 1, pero utilizando [3-formil-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo y 1-[3-bromo-4-(2- etoxietoximetoxi)-bencil]-3-*terc*-butilurea, se obtuvo hidrocloruro de 2-(5-cianometil-2,2'-dihidroxi-5'- ureidometil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 21). MS LCMS Q^+ 456,476 (M+1) (calc.), Q^- 454,476 (M-1) (calc.), (obs.); Q^+ 456,3 (M+1), Q^- 454,3 (M-1). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ ppm: 4,14 (2 H, s), 4,17 (2 H, s), 6,92 (1 H, d, *J*= 9,2 Hz), 7,12 (2 H, m), 7,36 (1 H, d, *J*= 2,4 Hz), 7,77 (1 H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,90 (1 H, d, *J*= 8,8 Hz), 8,14 (1 H, d, *J*= 1,6 Hz), 8,23 (1 H, br s), 9,0 (2 H, br s) y 9,4 (2 H, br s).

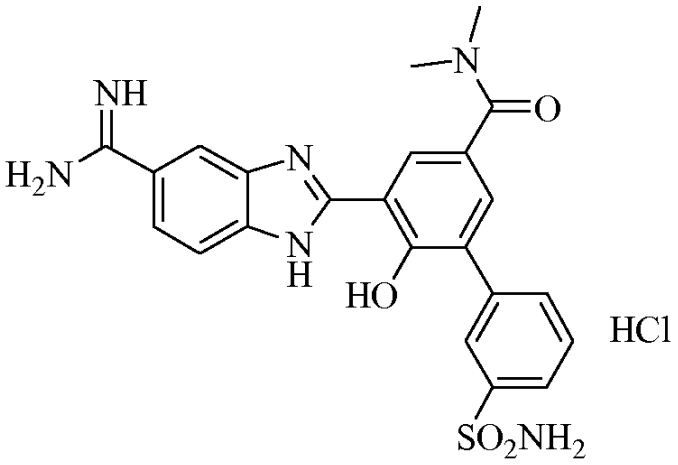
Procediendo como en el Ejemplo 1, pero utilizando *N*-*terc*-butil-3'-formil-2'-(2-metoxietoximetoxi)-5'-metil-bifenil-3-sulfonamida, se obtuvo hidrocloruro de 2-(5-metil-2-hidroxi-3'-aminosulfonilbifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 52). MS LCMS Q^+ 422,479 (M+1) (calc.), Q^- 420,479 (M-1) (calc.), (obs.); Q^+ 422,3 (M+1), Q^- 420,3 (M-1). ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) 6 ppm: 2,34 (3 H, s), 7,3 (1 H, d, *J*= 1,6 Hz), 7,32 (2 H, br s), 7,56 (1 H, t, *J*= 8 Hz), 7,64 (1 H, br m), 7,73 (1 H, t de d, *J*= 8,8,1,2 Hz), 7,77 (2 H, m), 7,98 (1 H, br s), 8,03 (1 H, t, *J*= 1,2 Hz), 8,88 (2 H, br s) y 9,28 (2 H, br s).

Procediendo como en el Ejemplo 1, pero utilizando 1-*terc*-butil-343'-formil-2'-hidroxi-5'- (1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-3-ilmetil]urea, se obtuvo 2-[2-hidroxi-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-3'- ureidometilbifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,01 g) en forma de sólido marrón (Compuesto 56). LCMS calc. 468,48; obs. (M+H) 469,1, (M-H) 467,2.

Ejemplo 2

Síntesis de hidrocloruro de 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6-hidroxi-*N*-dimetil-3 '-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida

(Compuesto 9)

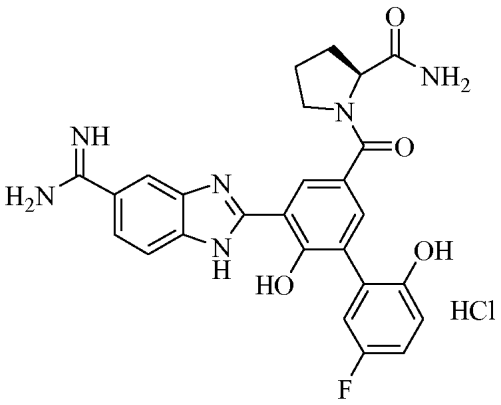


Se agitó hidrocloruro de ácido 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6-hidroxi-3'-sulfamoil-bifenil-3-carboxílico (29 mg, 60 µmol, 1,0 eq.), preparado como en la Referencia 23, trietilamina (17 mg, 120 µmol, 2,0 eq.), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (29 mg, 66 µmol, 1,1 eq.) y *S*-pirrolidin-2-carboxamida (6,9 mg, 60 µmol, 1,0 eq.) en dimetilformamida anhidra (4 ml) a temperatura ambiente durante 21 horas y a continuación se añadió medio equivalente más de cada reactivo a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 28 horas y a continuación se concentró. Se purificó un subproducto de dimetilamida a partir del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa (5→30% acetonitrilo / ácido clorhídrico acuoso 20 mM). Se concentraron fracciones que contenían producto por liofilización obteniéndose hidrocloruro de 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6-hidroxi-*N*-dimetil-3'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida (1,8 mg, 6%) en forma de sólido amarillo-marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO/D_2O): δ 9,40-9,32 (brs, 2H), 8,95-8,86 (brs, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,82 (d, *J*= 7,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H). 3,04 (brs, 1H). m/z (LCMS-ESI): Q^+ 4,79 (M+H); Q^- 477 (M-H).

Ejemplo 3

Síntesis de hidrocloruro de 2-[5-(2S-aminocarbonilpirrolidin-1-ilcarbonil)-2,2'-dihidroxi-5'-fluorobifenil 3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina

(Compuesto 22)

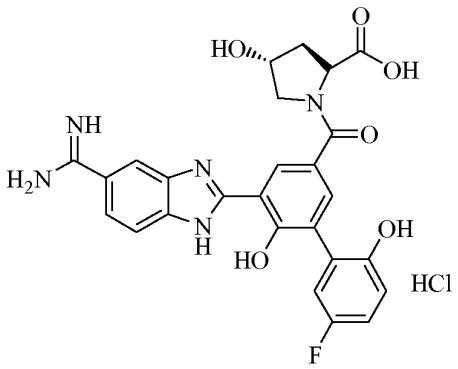


Se disolvió ácido 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'-fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-3-carboxílico (0,030 g, 0,068 mmol), preparado como en la Referencia 23, en dimetilformamida (5 ml) y se añadió a la solución *S*-pirrolidin-2-carboxamida (0,0074 g, 0,065 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,032 g, 0,072 mmol). Se añadió trietilamina (0,018 ml, 0,130 mmol), la mezcla se agitó durante 24 horas y seguidamente se concentró. Se purificó el producto desde el residuo mediante HPLC de fase inversa obteniéndose hidrocloruro de (*S*)-1-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'- fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-3-carbonil]-pirrolidin-2-carboxamida (9 mg) como un polvo amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (br-s, 1H), 8,93 (br-s, 1H), 8,42 (br-s, 1H), 8,17(br-s, 1H), 7,83 (br-d, J=8,35, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,42 (br-s, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 4,39 (t, J= 7,12, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). ESIMS m/z: M^+ 503,1.

Ejemplo 4

Síntesis de hidrocloruro de ácido 1- [5 -(5 -carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5 fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-3-carbonil]-4*R*-hidroxi-pirrolidin-2*S*-carboxílico

(Compuesto 7)

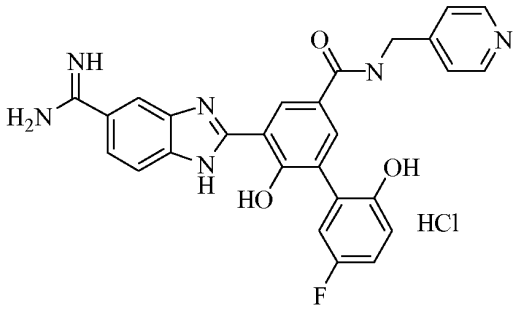


Se disolvió ácido 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'-fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-3-carboxílico (0,250 g, 0,565 mmol), preparado como en la Referencia 23, en *N,N*-dimetilformamida (7 ml) y se añadió a la solución (*S*)-trans-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,098 g, 0,538 mmol) y 2,3,4-trimetil-piridina (0,228 g, 1,88 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió *O*-(7-azabenzotrizol-1-il)-1,2,3,3- tetrametiluroniohexafluorofosfato (0,225 g, 0,592 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y después a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla y el residuo se recogió en ácido clorhídrico 0,5 N (20 ml). Se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante 6 horas. Se concentró la mezcla y se purificó el producto a partir del residuo mediante HPLC de fase inversa, obteniéndose hidrocloruro de ácido 1-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'- fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-3-carbonil]-4*R*-hidroxi-pirrolidin-2*S*-carboxílico (0,064 g) en forma de polvo amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (br-s, 1H), 9,13 (br-s, 1H), 8,42 (br-s, 1H), 8,20(br-s, 1H), 7,85 (br-d, *J*=8,71, 1H), 7,75 (br-d, *J*= 8,37, 1H), 7,58 (br-s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,54 (t, *J*= 8,39, 1H), 4,31 (br-s, 1H), 3,97 (dd, *J*= 11,64, 3,85, 1H), 3,50 (d, *J*= 10,99, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,97 (m, 1H). ESIMS m/z: M^+ 520,3

Ejemplo 5

Síntesis de hidrocloruro de 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'-fluoro-6,2'-dihidroxi- *N*-piridin-4-ilmetil-bifenil-3-carboxamida

(Compuesto 4)

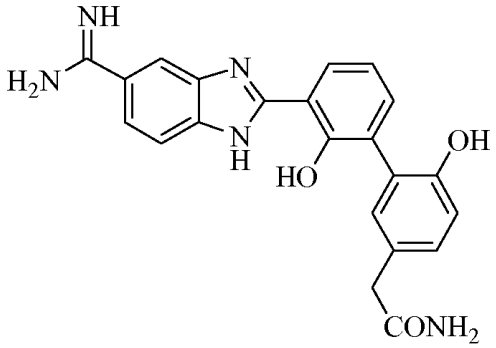


Se disolvió hidrocloruro de ácido 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'-fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-3- carboxílico (100 mg, 0,226 mmol), preparado como en la Referencia 23, monohidrato de *O*-(7-azabenzotrizol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato (37 mg, 0,242 mmol) e hidrocloruro de (3-dimetilaminopropil)etilcarbodiimida (46 mg, 0,237 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió a la mezcla 4-aminometilpiridina (27 mg, 0,248 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró mediante alto vacío hasta formar una goma. El residuo se disolvió en acetonitrilo al 5%/ácido clorhídrico 20 mM al 95% (10 ml) y se purificó el producto mediante una columna preparativa C_{18} de HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo de 5% a 35%, HCl acuoso 20 mM) obteniéndose hidrocloruro de 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'-fluoro-6,2'-dihidroxi-*N*-piridin-4-ilmetil-bifenil-3-carboxamida (50 mg) en forma de polvo de color bronceado. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ ppm: 9,45 (bs, 2H), 9,20 (bs, 2H) 9,11 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,86 (d, *J*= 6,4 Hz, 2H), 8,22 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 6,4 Hz, 2H), 8,00 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J*= 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,14-6,96 (m, 3H), 4,79 (d, *J*= 5,6 Hz, 2H): MS LCMS Q^+ 497,174 (calc.), 497,2 (obs.), Q^- 495,158 (calc.), 454,9 (obs).

Ejemplo 6

Síntesis de 2-[3-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-bifenil-3- il]-acetamida

(Compuesto 11)

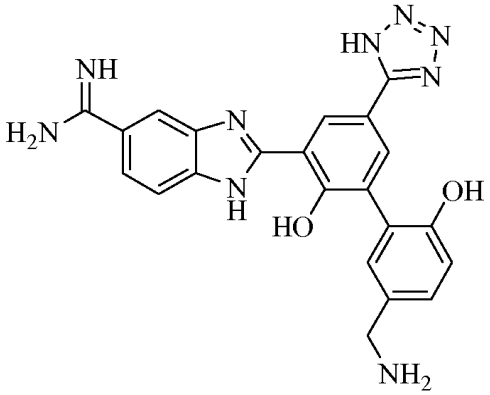


Se disolvió metil [3'-formil-6,2'-bis(2-metoxietoximetoxi)bifenil-3-il]acetato (1,2 g, 2,59 mmol), preparado como en la Referencia 19 en metanol (20 ml) y se añadió a la solución hidrocloruro de 3,4-diaminobenzamidina (0,58 g, 3,11 mmol) y 1,4-benzoquinona (0,28 g, 2,59 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y a continuación se concentró por evaporación. Se disolvió el residuo en metanol (10 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (10 ml). La solución se agitó durante dos horas y a continuación se concentró por evaporación. Se disolvió el residuo en amonio en metanol (20 ml, 7 M). Se transfirió la solución a un tubo sellado y se calentó a 60 °C durante dos días con agitación. La solución se enfrió y concentró. Se purificó el producto desde el residuo mediante HPLC preparativa (2, 2, 30) con acetonitrilo. Se agruparon las fracciones deseadas que contenían producto y se concentraron mediante evaporación obteniéndose 2-[3'-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-bifenil-3-il]-acetamida (420 mg). LCMS: Calc. 401,4; Obs. (MH+) 402,2, (MH-) 400,0. NMR (DMSO-d_6) *d* 3,26 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 9,39 (s, 2H).

Ejemplo 7

Síntesis de 2-(2,2'-dihidroxi-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-3'-aminometilbifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina

(Compuesto 57)

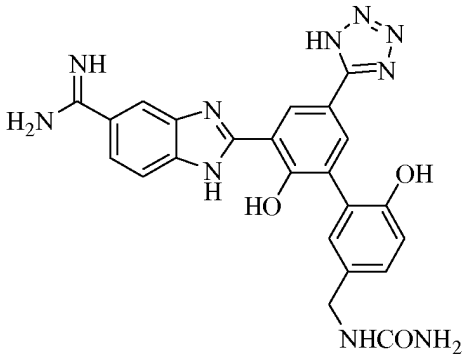


Se combinaron 3'-formil-6,2'-(2-metoxietoxometoxi)-5'-(2-metoxietoximetil)- 1*H*-tetrazol-5-ilbifenil-3-ilcarbonitrilo (0,3 g, 0,5 mmol), hidrocloruro de 3,4-diaminobenzamidina (0,11 g, 0,6 mmol) y 1,4-benzoquinona (0,05 g, 0,5 mmol) en metanol (15 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Se añadió a la mezcla cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (3 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró por evaporación. El residuo se secó a alto vacío y se disolvió en metanol (50 ml). La solución se sometió a hidrogenación (balón) utilizando catalizador de Pearlman al 10%. Mediante filtración y secado se obtuvo 2-(2,2'-dihidroxi-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-3'-aminometilbifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina como producto crudo (0,2 g, 88%). LCMS calc. 441,17; obs. (M+H) 442,2, (M-H) 440,2.

Ejemplo 8

Síntesis de 2-(2,2'-dihidroxi-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-3'-ureidometilbifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina

(Compuesto 13)

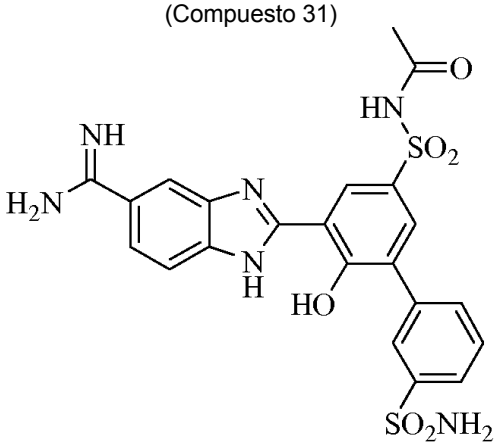


Se disolvió 2-(2,2'-dihidroxi-5-(*1H*-tetrazol-5-il)-3'-aminometilbifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,2 g 0,2 mmol), preparada como en el Ejemplo 7, en metanol (10 ml). La solución se trató con trietilamina (0,2 ml, 1,5 mmol) y se añadió cianato potásico (0,09 g, 1,1 mmol de solución acuosa 0,5 ml) en 3 partes a lo largo de 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 días. Mediante secado se obtuvo producto crudo, que se sometió a purificación por HPLC de fase inversa obteniéndose 2-(2,2'-dihidroxi-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-3'-ureidometilbifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,008 g) en forma de sólido marrón. LCMS calc. 484,47; obs. (M+H) 485,1, (M-H) 483,1.

Ejemplo 9

Síntesis de 2-(5-acetilsulfamoil-2-hidroxi-3'-sulfamoil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina

(Compuesto 31)



Se disolvió *N*-acetil-*N'-terc*-butil-5-formil-6-metoxi-bifenil-3,3'-disulfonamida (100 mg, 0,21 mmol), preparada como en la Referencia 19, en diclorometano (10 ml). Se solución se lavó con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió tribromuro de boro (1,0 ml, solución 1 M en diclorometano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se pasó a través de un tapón de sílice corto con acetato de etilo puro obteniéndose *N*-acetil 5-formil-6-hidroxi-bifenil-3,3'-disulfonamida (74 mg) en forma de aceite incoloro.

Se disolvió *N*-acetil 5-formil-6-hidroxi-bifenil-3,3'-disulfonamida (74 mg, 0,19 mmol) en metanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 3,4-diaminobenzamidina (39 mg, 0,21 mmol) y 1,4-benzoquinona (20 mg, 0,2 mmol) a la solución y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Se retiró el disolvente en rotavapor a presión reducida y el residuo se disolvió en agua y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC de fase inversa (0,02 N HCl/ ACN) obteniéndose 2-(5-acetilsulfamoil-2-hidroxi-3'-sulfamoil-bifen-3-il)- 1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (14,1 mg) en forma de polvo amorfo amarillo. MS *m/z*: 527,4 ($M-H^+$) y 529,3 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,36 (bs, 2H), 8,94 (bs, 2H), 8,08 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,10 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H) 7,89 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,76 (dd, *J*= 10, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H) y 1,96 (s, 3H).

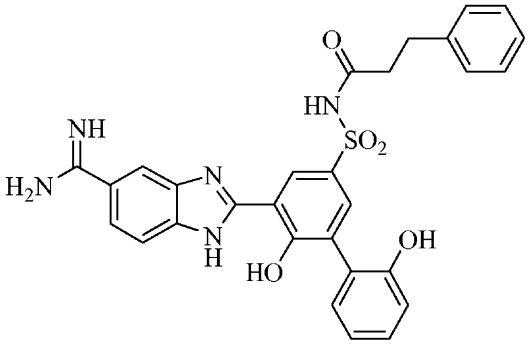
Procediendo como en el Ejemplo 9, pero utilizando *N*-butil-*N'*-terc-butil-5-formil-6-metoxi-bifenil-3,3'-disulfonamida (352 mg, 0,69 mmol) se obtuvo 2-(5-butilsulfamoil-2-hidroxi-3'-sulfamoil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 15). MS *m/z*: 569,2 ($M-H^+$) y 571,2 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,35 (bs, 2H), 8,91 (bs, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,21 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,93 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,87 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,85 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*= 12,2 Hz, 1H) 7,70 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 3,57 (t, *J*= 8,0 Hz, 2H), 1,71 (q, *J*= 11,1, 11,1, 7,6 Hz, 2H), 1,43 (sext, *J*= 22,2, 11,1, 7,6 Hz, 2H) y 0,89 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H).

Procediendo como en el Ejemplo 9, pero utilizando 3'-formil-4'-(metoxietoximetoxi)-*N*-terc-butil-bifenilsulfonamida que se disolvió en TFA puro (5 ml) y se agitó durante la noche se obtuvo amida de ácido 3'-formil-4'-hidroxibifenil-3-sulfónico que se convirtió en 2-(2-hidroxi-3'-aminosulfonilbifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 14). MS *m/z*: 406,2 ($M-H^+$) y 408,3 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,35 (bs, 2H), 8,97 (bs, 2H), 8,23 (d, *J*= 7,3 Hz, 1H), 8,11 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,83 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,82 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,80 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H) 7,64 (t, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*= 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H) y 7,19 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo 10

Síntesis de 2-[2,2'-dihidroxi-5-(3-fenilpropionilaminosulfonil)bifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina

(Compuesto 114)



Se combinaron *N*-(3-fenilpropionil)-5-formil-6,2-dihidroxi-bifenil-3-sulfonamida (0,065 g, 0,15 mmol), preparada como en la Referencia 22, cloruro de 3,4-diaminobenzamidina (0,043 g 0,23 mmol) y benzoquinona (0,018 g, 0,16 mmol) en etanol (15 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó mediante vacío y el producto se purificó desde el residuo mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/gradiente de HCl 0,02 N) obteniéndose 2-[2,2'-dihidroxi-5-(3-fenilpropionilaminosulfonil)bifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,033 g). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,50 (t, J= 7,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J= 7,7 Hz, 2H), 6,82-7,22 (m, 9H), 7,72 (dd, J_1= 9,2 Hz, J_2 = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,68 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,99 (s, 2H), 9,34 (s, 2H), 12,06 (s, 1H). MS: encontrado (M-H$^+$) 556,4, (M-H$^+$) 554,4, calc. 555,16.

Procediendo como en el Ejemplo 10, pero utilizando 5-formil-6-metoxi-3'-nitro-*N*-(4-fenilbutiril)-bifenil-3-sulfonamida, se obtuvo 2-[2-hidroxi-3'-nitro-5-(4-fenil-butirilsulfamoil)-bifenil-3-il]-1H-benzoimidazol-5-carboxamidina, Compuesto 115. MS: encontrado (M+H$^+$) 600,0, (M-H$^+$) 597,6, calc. 598,16.

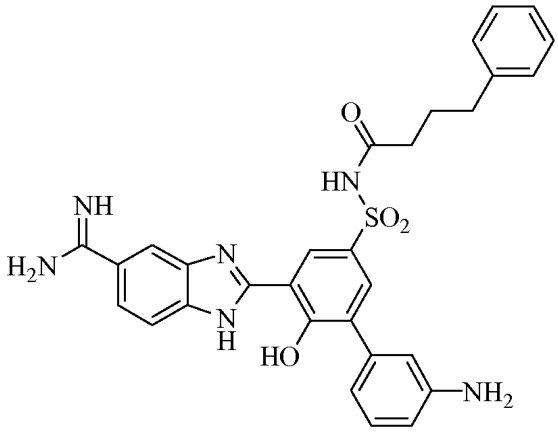
Procediendo como en el Ejemplo 10, pero utilizando 5-formil-6-hidroxi-3'-nitro-*N*-(3-piridín-3-il-propionil)-bifenil-3-sulfonamida, se obtuvo 2-[2-hidroxi-3'-nitro-5-(3-piridín-3-il-propionilsulfamoil)-bifenil-3-il]-1H-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 116). MS: encontrado (M+H$^+$) 586,4, (M-H$^+$) 584,3, calc. 585,14.

Procediendo como en el Ejemplo 10, pero utilizando 3'-amino-5-formil-6-hidroxi-*N*-(3-piridín-3-il-propionil)-bifenil-3-sulfonamida, se obtuvo 2-[3'-amino-2-hidroxi-5-(3-piridín-3-il-propionilsulfamoil)-bifenil-3-il]-1H-benzoimidazol-5-carboxamidina (Compuesto 117). MS: encontrado (M+H$^+$) 556, 2, (M-H$^+$) 554,3, calc. 555,17.

Ejemplo 11

Síntesis de 2-[3'-amino-2-hidroxi-5-(4-fenil-butirilsulfamoil)-bifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina

(Compuesto 118)



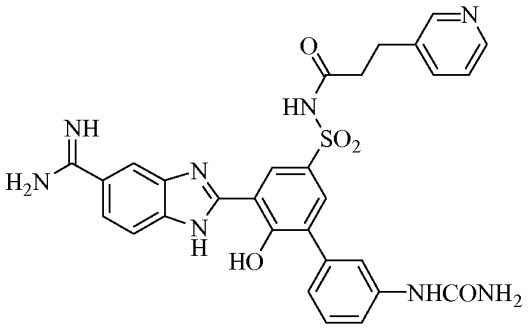
2-[2-hidroxi-3'-nitro-5-(4-fenil-butirilsulfamoil)-bifenil-3-i]- 1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,063 g, 0,1 mmol), preparada como en el Ejemplo 10 se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml) a la solución. La mezcla se calentó con polvo de hierro (1 g) durante 5-10 minutos, se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida. El producto se purificó a partir del residuo mediante HPLC de fase

inversa (gradiente de acetonitrilo) obteniéndose 2-[3'-amino-2-hidroxi-5-(4-fenil-butirilsulfamoil)-bifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,017 g). MS: encontrado ($M+H^+$) 569,3, ($M-H^+$) 567,4, calc. 568,19.

Ejemplo 12

Síntesis de 2-[2-hidroxi-5-(3-piridín-3-il-propionilsulfamoil)-3'-ureido-bifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina

(Compuesto 119)

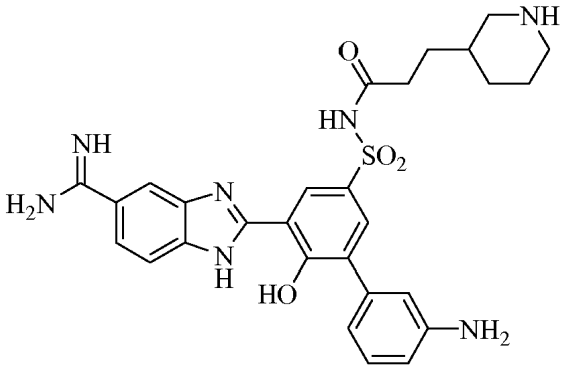


2-[3'-amino-2-hidroxi-5-(3-piridin-3-il-propionilsulfamoil)-bifenil-3-il]- 1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,015 g, 0,023 mmol), preparada como en el Ejemplo 10, se disolvió en una mezcla de metanol y agua y se añadió trietilamina para llevar la solución a pH 9. La mezcla se calentó con cianato potásico (0,018 g, 0,23 mmol) durante 12 horas a 40 °C, se concentró por evaporación a presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo) proporcionando 2-[2-hidroxi-5-(3-piridin-3-il-propionilsulfamoil)-3'-ureido-bifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5- carboxamidina (0,01 g). MS: encontrado ($M+H^+$) 599,5, ($M-H^+$) 597,7, calc. 598,17.

Ejemplo 13

Síntesis de 2-[3'-amino-2-hidroxi-5-(3-piperidín-3-il-propionilsulfamoil)-bifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina

(Compuesto 120)

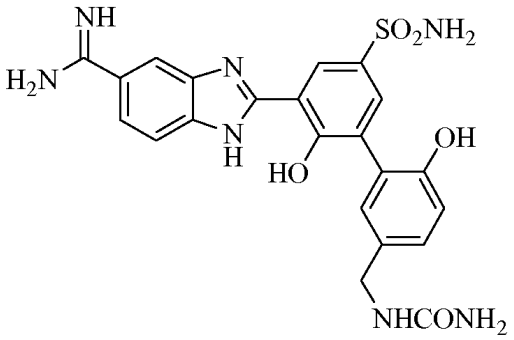


Se disolvió 2-[2-hidroxi-3'-nitro-5-(3-piridin-3-il-propionilsulfamoil)-bifenil-3-il]- 1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,031 g, 0,05 mMol), preparada como en el Ejemplo 10 en ácido trifluoroacático (5 ml) y la solución se sometió a hidrogenación a 50 psi sobre un catalizador de PtO_2 durante 12 horas. La mezcla se concentró mediante vacío y el producto se purificó a partir del residuo mediante HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo) proporcionando 2-[3'-amino-2- hidroxi-5-(3-piperidin-3-il-propionilsulfamoil)-bifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,01 g). MS: encontrado ($M+H^+$) 562,4, ($M-H^+$) 560,6, calc. 561,22.

Ejemplo 14

Síntesis de 2-(2,2'-dihidroxi-5-sulfamoil-5'-ureidometil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina

(Compuesto 12)



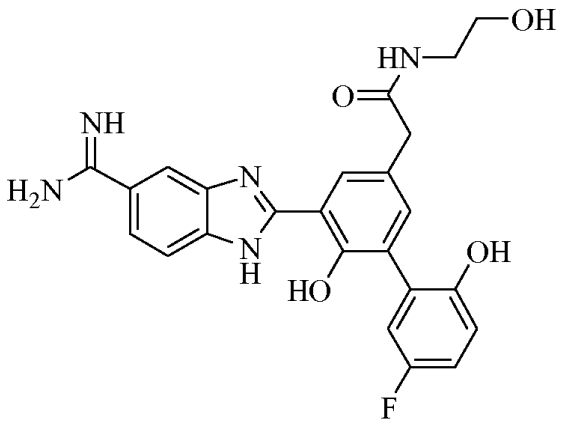
La amida de ácido 5'-ciano-5-formil-6,2'-dimetoxibifenil-3-sulfónico (0,35 g, 1 mmol), preparada como en la Referencia 19, se calentó con hidrocloruro de piridina (3,5 g) a 185 °C durante 2 horas. El producto fundido se disolvió en ácido clorhídrico 1 N (15 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (25 ml) junto con hidrocloruro de 3,4-diaminobenzamidina (0,21 g, 1,1 mmol) y benzoquinona (0,11 g, 1,0 mmol). La mezcla se calentó durante 4 horas y se concentró. El residuo se lavó con éter etílico y se disolvió en una mezcla 2:1 de etanol y ácido clorhídrico 1 N (25 ml). La solución se sometió a hidrogenación a presión atmosférica sobre un catalizador de Pearlman (0,1 g) durante 2 horas. La mezcla y el licor madre se concentraron por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla 2:1 de metanol y agua y se añadió trietilamina para llevar la solución a pH 10.

La mezcla se calentó con cianato potásico (0,32 g, 4 mmol) durante 16 horas a 40-50 °C y a continuación se concentró por evaporación. El producto se purificó desde el residuo mediante HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo) obteniéndose 2-(2,2'-dihidroxi-5-sulfamoil-5'-ureidometil-bifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,035 g). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,11 (s, 2H), 6,39 (br.s, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,09-7,11 (m, 2H),7,32 (br.s, 2H), 7,74 (dd, J_1= 8,4 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,61 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,99 (s, 2H), 9,36 (s, 2H), 12,06 (s, 1H). MS: encontrado ($M+H^+$) 496,3, ($M-H^+$) 494,2, calc. 495,13.

Ejemplo 15

Síntesis de 2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)5'-fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-3- il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-acetamida

(Compuesto 45)



Se disolvió ácido 3-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'-fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-2-il-acético (0,04 g, 0,09 mmol), preparado como en la Referencia 9, en dimetilformamida (1 ml) y a continuación se añadió a la solución diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,18 mmol), 2-aminoetanol (0,008 ml, 0,14 mmol) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (0,05 g, 0,12 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró mediante vacío. Se purificó el producto desde el residuo mediante HPLC de fase inversa, obteniéndose 2-[5-(5-

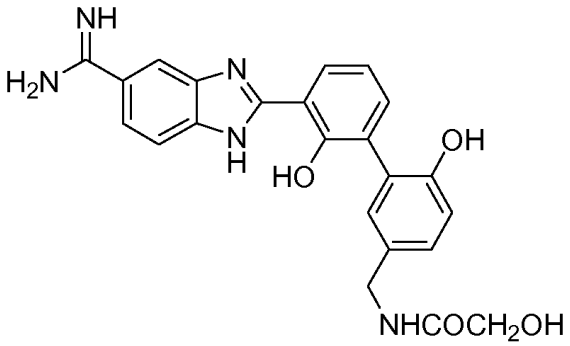
carbamimidoil- 1*H*-benzoimidazol-2-il)-5'-fluoro-6,2'-dihidroxi-bifenil-3-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-acetamida (0,025 g, 61%) en forma de sólido blanquecino. LCMS calc. 463,47; obs. (M+H) 464,2, (M-H) 462,4.

Procediendo como en el Ejemplo 15, pero utilizando 2-amino-propano-1,3-diol (0,013 g, 0,14 mmol), se obtuvo 2-[2,2'-dihidroxi-5'-fluoro-5-(*N*-(1-hidroximetil- 2-hidroxietilaminocarbonilmetil)bifenil-3-il]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (0,015 g, 34%) en forma de sólido blanquecino. LCMS calc. 493,49; obs. (M+H) 494,1, (M-H) 492,3.

Ejemplo 16

Síntesis de *N*- [3'-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi bifenil-3-ilmetil]-2-hidroxi-acetamida

(Compuesto 79)



Se disolvió *terc*-butil [3 '-formil

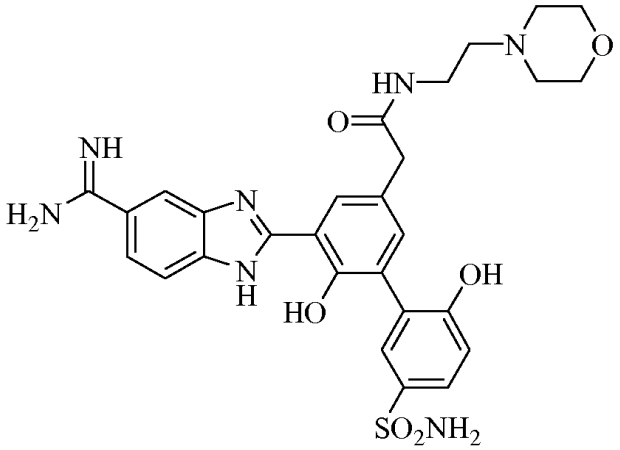
6,2'-bis(2-metoxietoximetoxi)bifenil-3-ilmetil]carbamato (0,284 g, 0,55 mmol) en metanol (15 ml) y se trató la solución con hidrocloruro de diamino-benzamidina (0,112 g, 6,0 mmol) y 1,4-benzoquinona (65 mg, 6,0 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y a continuación se concentró por evaporación. El residuo se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió a la solución cloruro de hidrógeno (15 ml, 4 M en dioxano). La mezcla se agitó durante una hora y a continuación se concentró. El producto se purificó desde el producto crudo mediante HPLC preparativa (2,2,25) (acetonitrilo) obteniéndose 2-(5'-aminometil- 2,2'-dihidroxibifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (210 mg).

Se disolvió 2-(5'-aminometil-2,2'-dihidroxibifenil-3-il)-1*H*-benzoimidazol 5-carboxamidina (25 mg, 0,056 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y se añadieron a la solución trietilamina (0,030 g, 0,30 mmol, 0,042 ml) y acetoxiacetato de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo (0,0215 g, 0,10 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró por evaporación. El residuo se combinó con metanol (5 ml) y carbonato potásico (1,0 ml, 1 M) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH~3 y a continuación se concentró por evaporación. El residuo se trató con (2,2,25) (acetonitrilo) proporcionando N-[3'-(5-carbamimidoil-1H-benzoimidazol-2-il)-6,2'- dihidroxi-bifenil-3-ilmetil]-2-hidroxi-acetamida (17 mg). LCMS: Calc. 431,5; Obs. (MH+) = 432,2, (MH-) = 430,2. NMR (DMSO-d_6) d 3,80 (s, 2H), 4,22 (d, J=6 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,33 (d de d, J=1,5, 8 Hz, 1H), 7,72 (d de d, J=3, 8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8 Hz, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,16 (br s, 1H), 8,98, 9,35 (2s, 4H).

Ejemplo 17

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida

(Compuesto 43)



Se disolvió ácido [5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acético (96 mg, 0,20 mmol), preparado como en la Referencia 9, en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml) y la solución se trató con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)- *N,N,N',N'*-tetrametiluronio (84 mg, 0,22 mmol) y 2,3,4-trimetil-piridina (0,106 ml, 0,80 mmol). La mezcla se agitó durante una hora y a continuación se añadió 4-(2-aminoetil)-morfolina (29 ul, 0,22 mmol). La mezcla se agitó hasta completarse la reacción (de 1/2 a 1 hora) y a continuación se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N a pH~3. Los disolventes se evaporaron a 30 °C obteniéndose un residuo aceitoso. La amida cruda se trató entonces con (acetonitrilo/20 mmol HCl) 2:30 y los disolventes se liofilizaron obteniéndose 2-[5-(5- carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2- morfolin-4-il-etil)-acetamida (63,0 mg, 53%). LCMS: (MH+) = 594,3; (MH-) = 592,2. NMR (DMSO-d6) *d* 2,78 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 3,26 (t, J = 3 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 7,17 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,79 (d de d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,59 (t, J = 3 Hz, 1H), 9,18, 9,43 (2s, 4H).

Procediendo como en el Ejemplo 17, pero utilizando 2-aminoetanosulfonato de litio (54 mg), preparado como en la Referencia 4, en dimetilsulfóxido caliente (4 ml) y trietilamina (200 ul), se obtuvo ácido 2-{2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-etanosulfónico (55 mg, 45%) (Compuesto 234). LCMS: (MH+) = 589,1. (MH-) = 587,2, NMR (DMSO-d6) *d* 2,71 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,24 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,63 (d de d, J = 1, 5 Hz, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 5 Hz, 1H), 8,86, 9,37 (2s, 4H).

Procediendo como en el Ejemplo 17, pero utilizando *terc*-butil 6-amino-2-*terc*-butoxicarbonilamino-hexanoato (0,65 g), preparado como en la Referencia 5, se obtuvo ácido 2-amino-6-{2-[5-(5- carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-hexanoico (68 mg, 53%) (Compuesto 112). LCMS: (MH+) = 610,4. (MH-) = 608,6, NMR (DMSO-d6) *d* 1,3-1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 3,08 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,89 (q, J = 6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,31 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,77 (d de d, J = 1, 5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5 Hz, 2H), 9,15, 9,42 (2s, 4H).

Procediendo como en el Ejemplo 17, pero utilizando 1-metilpiperazina (25 ul) y trietilamina (40 ul), se obtuvo 2-{2,2'-dihidroxi-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]- 5'-sulfamoil-bifenil-3-il}-1*H*-benzoimidazol-5-carboxamidina (55 mg, 48%), Compuesto 113. LCMS: (MH+) = 564,2; (MH-) = 562,1; NMR (DMSO-d6) *d* 2,79 (s, 3H), 2,9-3,2 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 14 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,33 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 14 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,24 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,02, 9,41 (2s, 4H).

Procediendo como en el Ejemplo 17, pero utilizando cloruro de (2-aminoetil)-trimetilamonio (73 mg, 0,41 mmol) en una mezcla de dimetilsulfóxido (4 ml) y trietilamina (57 uL) calentada a 80 °C, que se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, se obtuvo (2- {2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-etil)-trimetil-amonio (53 mg, 43%), Compuesto 105. NMR (DMSO-d6) *d* 3,05 (s, 9H), 3,42 (q, J = 6 Hz, 2H), 3,55 (m, 6H), 7,12 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,30 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,78 (d de d, J = 1, 5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,61 (t, J = 6 Hz, 1H), 9,11, 9,41 (2s, 4H).

Procediendo como en el Ejemplo 17, pero utilizando ácido 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoilbifenil-3-carboxílico, preparado como en la Referencia 10, se obtuvo *N*-(2-morfolin-4-il-etil) 5-(5-carbamimidoil-1*H*-

benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carboxamida en forma de sólido amarillo, Compuesto 110. RP-HPLC (1-90S) RT = 2,26 min. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO, señales seleccionadas): δ 10,40* (1H, v br s), 10,27* (1H, v br s), 9,36* (2H, s), 8,96* (3H, m), 8,80* (1H, br t, *J*= 5,7 Hz), 8,18 (1H s), 7,94 (1H, d, *J*= 2,0 Hz), 7,85 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*= 8,4, 1,6 Hz), 7,69 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,68 (1H, dd, *J*= 8,4, 1,6 Hz), 7,18* (2H, s), 7,08 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 3,99 (2H, br m), 3,79 (2H, br m), 3,71 (2H, br m), 3,58 (2H, m), 3,15 (2H, m); *m/z* (LCMS-ESI): Q^+ 580 (M+H); Q^- 578 (M-H).

Procediendo como en el Ejemplo 17, pero utilizando ácido 5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoilbifenil-3-carboxílico (20 mg, 40 µmol), preparado como en la Referencia 10 y 2-aminoetanosulfonato de litio, preparado como en la Referencia 4, se obtuvo ácido 2-{[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-carbonil]-amino}-etanosulfónico en forma de sólido amarillo, Compuesto 111. RP-HPLC (1-90S) RT = 2,21 min; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO, señales seleccionadas): δ 9,36* (2H, s), 8,98* (2H, s), 8,74 (1 H, *J*= 1,6 Hz), 8,74 (1H, d, *J*= 2,0 Hz), 8,49* (1H, br t, *J*= 5,0 Hz), 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,81 (1H d, *J*= 2,0 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*= 8,4 Hz, 0,8 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*= 2,4 Hz), 7,67 (1H, dd, *J*= 8,4, 2,4 Hz); 7,16* (2H, br s), 7,07 (1H, d, *J*= 8,4 Hz); *m/z* (LCMS-ESI): Q^+ 575 (M+H); Q^- 573 (M-H).

Procediendo con métodos análogos proporcionados en los Ejemplos presentados en la presente memoria se obtuvo: hidrocloruro de ácido 2*S*-{2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-succinámico, Compuesto 121, ^{1}H NMR: 9,30 (2 H, br s), 8,87 (2 H, br s), 8,23 (d, 1 H, *J*= 7,6 Hz), 8,09 (1 H, br s), 7,92 (1 H, br s), 7,76 (d, 1 H, *J*= 7,2 Hz), 7,65 (1 H, d, *J*= 8,4 Hz), 7,6-7,57 (2 H, m), 7,38 (1 H, s), 7,20 (1 H, d, *J*= 2,4 Hz), 7,08 (1 H, br s), 6,97 (1 H, d, *J*= 9,2 Hz), 6,865 (1 H, br s), 4,47 (1 H, dd, *J*= 7,6 y 5,6 Hz), 3,62 (2 H br s), 2,48 (2 H, d de ABq, *J*= 15,2 y 5,6 Hz);

ácido 2*R*- {2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-succínico, Compuesto 123, H^1 NMR (CD_3DO-d4) 9,33 (s, 2 H) 8,94 (s, 2 H) 8,46 (d, 1 H, J=7,8 Hz) 7,99 (d, 1 H, J=1,6 Hz) 7,839 (d, 1 H, J=8,6 Hz) 7,73 (dd, 1 H, J=1,2 Hz, 8,6 Hz) 7,66 (d, 1 H, J=2,3 Hz) 7,661 (dd, 1H, J=2,7 Hz, 8,6 Hz) 7,285 (d, 1 H, J=2,3 Hz) 7,051 (d, 1 H, 8,2 Hz) 4,57 (q, 1 H, J=7,0 Hz, 14,1 Hz) 3,542 (s, 2 H) 2,741 (m, 1 H);

1-{2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetil}-pirrolidin-2*R*-carboxamida, Compuesto 124, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (br-s, 1H), 9,30 (br-s, 1H), 8,85 (br-s, 1H), 8,15 (br-s, 1H), 7,98 (d, *J*=1,75, 1H), 7,83 (br-d, *J*=9,3, 1H), 7,70 (br-d, *J*=9,17, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,36 (br-s, 1H), 7,25 (d, *J*=2,02, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, *J*=8,08, 1H), 6,94 (br-s, 1H), 4,25 (dd, *J*= 5,64, 3,16, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,30 (obsc-m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). ESIMS m/z: M^+ 578,5;

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil- 3-il]-acetamida, Compuesto 126, H^1 NMR (CD_3DO-d4) 3,621 (s, 2H) 7,07 (d, J=8 Hz, 1H) 7,15 (br s, 2H) 7,27 (d, J=2 Hz, 1H) 7,63 (d, J=2 Hz, 1H) 7,65 (m, 2H) 7,73 (d de d, J=2, J=8, 1H) 7,83 (d, J=8 Hz, 1H) 8,08 (d, J=2 Hz, 1H) 8,17 (s, 1H) 9,10 (s, 2H) 9,39 (s, 2H);

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N,N*-dimetil-acetamida, Compuesto 127, H^1 NMR (CD_3DO-d4) 9,49(s,1H), 9,00(s,1H), 8,30(s,1H), 8,03(d,1H, J=8,7 Hz), 7,95(m, 2H, J=10,4 Hz), 7,87(m,2H, J=10,4 Hz), 7,51(d,1H, J=2 Hz), 7,12(d,1H, J=8,4 Hz), 3,93(s,2H), 3,23(s,3H), 3,05(s,3H); MS: calc. 508,55; encontrado 509,2 (M+1), 507,3 (M-1);

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2-hidroxi-1-hidroxmetil-etil)-acetamida, Compuesto 128, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (br-s, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,52 (s, 2H) ESIMS m/z: M^+.555,2, M^- 553,4;

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2-dimetilamino-etil)-acetamida (Compuesto 131), LCMS Calc.: 551; Obs. (MH) 551, H'-NMR: DMSO-d_6: 2,7 (d, 6H), 3,1 (q, 2H), 3,4 (q, 2H), 3,45 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,4 (t, 1H), 9,0 (s, 2H), 9,3 (s, 2H), 10,2 (s, 1H);

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(3-dimetilamino-propil)-acetamida, Compuesto 132, LCMS Calc.: 565; Obs. (MH+) 566, H'-NMR: DMSO_d6: 1,85 (m, 2H), 2,5 (s, 6H), 2,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,3 (t, 1H), 9,0 (s, 2H), 9,4 (s, 2H), 10,4 (s, 1H);

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-metil-*N*-{2-[2-(2-metilamino-etoxi)-etoxi]-etil}-acetamida (Compuesto 134), LC-MS: Calc. 639,25, Observado. 640,6 (M+1), 638,5 (M-1);

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3- il]-*N*-(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2*R*-ilmetil)-acetamida (Compuesto 135), RP-HPLC (1-90S) RT = 2,17 min; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO+D_2O, señales seleccionadas, como una mezcla 40:60 de anómeros *α:β*): δ 8,14 (1H, br s), 7,94 (1H, br d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, m), 7,68-7,66 (2H, m), 7,28 (1H, d, J= 2,0 Hz), 7,05 (1H, d, J= 8,4 Hz), 4,91 (0,4H, d, J= 3,6 Hz, anómero *α*), 4,30 (0,6H, d, J= 8,0 Hz, anómero *β*; *m/z* (LCMS-ESI): Q^+

643,4 (M+H, *calc*. 643,2); Q^- 641,5 (M-H, *calc*. 641,2);

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2,4*R*,5*S*-trihidroxi-6*R*-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-il)-acetamida (Compuesto 136), LCMS: Calc. 642,65; Obs. (MH+) = 643,4, (MH-) = 641,3.

NMR (DMSO-d6) *d* 3,18 (m, 1H), 3,4-3,8 (m, 8H), 4,8-5,3 (br s, 7H), 7,11 (d, J=8 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,32 (d, J=2 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,77 (d de d, J=2, J=8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8 Hz, 1H), 8,12 (d de d, J=2, J=8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,11, 9,42 (2s, 4H);

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-metil-*N*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6-pentahidroxi-hexil)-acetamida (Compuesto 137), RP-HPLC (1-90S) RT = 2,20 min; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO+D_2O, señales seleccionadas, como 60:40 mezcla de rotámeros de amida): δ 8,14 (1H, s), 7,88 (1H, m), 7,84 (1H, d, *J*= 8,8 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*= 8,4, 1,6 Hz), 7,69-7,66 (2H, m), 7,25 (0,4H, d, *J* = 2,0 Hz, 1er rotámero), 7,20 (0,6H, d, *J* = 2,0 Hz, 2° rotámero), 7,05 (1H, m), 3,68-3,40 (8H, m), 3,14 (1,2H, s, 1er rotámero), 2,88 (1,8H, s, 2° rotámero); *m/z* (LCMS-ESI): Q^+ 659,6 (M+H, *calc*. 659,2); Q^- 657,6 (M-H, *calc*. 657,2);

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-acetamida (Compuesto 138), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (br-s, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,21 (t, 1H), 3,98 (m, 6H), 3,83 (s, 2H), ESIMS m/z: M^+585,4, M^- 583,4;

2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-metil-acetamida (Compuesto 139), LCMS: Calc. 494,53; Obs. (MH+) = 495,1, (MH-) = 493,1, NMR (DMSO-d6) *d* 2,62 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 7,08 (d, J=8 Hz, 1H), 7,18 (br s, 2H), 7,30 (d, J=2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=2 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,78 (d de d, J=2, J=8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,10 (d, J=2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,08, 9,41 (2s, 4H);

2*S*-{2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-succinamida (Compuesto 140), 1H NMR (DMSO-d6): 10,23 (br s, 1H), 9,33 (s, 2H), 8,94 (s, 2H), 8,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,66 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, J = 2,0 Hz), 7,15 (s, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,94 (s, 1H), 4,53 (dd, 1H, J = 7,6, 8,4 Hz), 3,53 (br s, pico bajo agua), 2,56 (dd, 1H, J = 5,2, 15,6 Hz), 2,42 (dd, 1H, J = 8,4, 15,6 Hz). LC-MS: Calc. 594,16, Observado. 595,3 (M+1), 593,1 (M-1);

hidrocloruro de 2-[5-(5-carbamimidoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-*N*-{3-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-propil}-acetamida (Compuesto 141), ^{1}H NMR: 9,40 (2 H, br s), 9,07 (2 H, br s), 8,20 (1 H, br s), 8,14-8,05 (2 H, m), 7,87 (1 H, d, *J*= 8 Hz), 7,76 (1 H, dd, *J*= 8 y 2 Hz), 7,70-7,65 (3 H, m), 7,31 (1 H, d, *J*= 2,4 Hz), 7,09 (8,4 Hz), 3,58-3,38 (14 H, m), 3,14 (2 H, q, *J* = 6,8 Hz), 1,67 (2 H, quinteto, *J* = 6,4 Hz), 1,10 (3 H, t, *J*= 7,2 Hz).

3'-(5-carbamimidoil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridín-2-il)-6,2'-dihidroxi-bifenil-3-carboxamida (Compuesto 239), Masa: m/z observado 417 (M+1) m/z calculado 416 (M+); y

2-(2,2'-dihidroxi-5'-ureido-bifenil-3-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridín-5-carboxamidina, Masa: m/z observado 402 (M+2) m/z calculado 401 (M+).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1

Ensayo de inhibidor de Factor VIIa *in vitro*

Mezclas de Factor VIIa humano (suministrado de forma típica a una concentración de 7 nM) y el compuesto sometido a ensayo (presente en diversas concentraciones) en medio de prueba (que comprende: NaC1, 150 mM (pH 7,4); $CaCl_2$, 5 mM; Tween-20, 0,05%; factor tisular Dade Innovin [Dade Behring, Newark, DE, EE. UU.]; EDTA, 1,5 mM; y dimetilsulfóxido, 10%) que se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se iniciaron las reacciones con la adición de sustrato [500 µM de CH_3SO_2-D-Cha-But-Arg-pNA (de Centerchem, Norwalk, CT, EE. UU.)]. La hidrólisis del sustrato cromogénico se siguió espectrofotométricamente a 405 nm durante cinco minutos. Se calcularon mediciones de velocidad inicial a partir de las curvas de progreso mediante un programa de análisis cinético (Batch Ki; BioKin, Ltd., Pullman, WA) para determinar las constantes de inhibición aparentes (K_i aparentes).

Los compuestos de la invención sometidos a ensayo mediante la prueba descrita anteriormente mostraron inhibición del Factor VIIa.

Ejemplo 2

Ensayo de inhibidor de Factor Xa *in vitro*

Se incubaron mezclas de Factor Xa humano (de forma típica suministradas a una concentración de 3 nM) (de Haematologic Technologies, Essex Junction, VT, EE. UU.) y compuesto de ensayo (varias concentraciones) en medio de ensayo (que comprende: Tris, 50 mM (pH 7,4); NaC1, 150 mM; $CaCl_2$, 5 mM; Tween-20, 0,05%; EDTA, 1 mM; y dimetilsulfóxido, 10%) durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se iniciaron las reacciones con la adición de sustrato [500 µM de CH_3CO_2-D-Cha-Gly-Arg-pNA (de Centerchem, Norwalk, CT, EE. UU.]. La hidrólisis del sustrato cromogénico a 405 nm se siguió espectrofotométricamente durante cinco minutos. Las constantes de inhibición aparente (K_i aparentes) se calcularon a partir de las curvas de progreso de la reacción enzimática utilizando modelos matemáticos estándar.

Los compuestos de la invención sometidos a ensayo mediante la prueba arriba descrita mostraron inhibición del Factor Xa.

Ejemplo 3

Ensayo farmacocinético

Se compraron de Charles River ratas con catéteres previamente implantados en la vena yugular y llenados de heparina/solución salina/cierre de PVP antes del envío. Se seleccionaron tres ratas para cada estudio, se pesaron y se les inyectó compuesto de ensayo mediante inyección intravenosa en la cola. El compuesto de ensayo sobrante se conservó y almacenó a -70 °C para análisis posteriores.

Se recogieron muestras de sangre (de 0,25 ml cada una) de los catéteres permanentes a intervalos específicos durante 120 h. Los catéteres se aclararon con solución salina fisiológica inmediatamente después de cada recolección y se llenaron con solución salina heparinizada 8, 24 y 48 h después de la recolección. Cuando un catéter fallaba, se recogieron muestras de sangre a través del seno retro-orbital bajo anestesia de isoflurano en el momento apropiado.

Se colocaron muestras de sangre en tubos Microtainer® de 0,5 ml (heparina de litio), se agitaron suavemente y se guardaron en hielo húmedo. Las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 2.400 rpm en una centrífuga refrigerada. Se transfirieron muestras de plasma (0,1 ml) de cada tubo a viales de propileno Unison de 0,5 ml (Sun - 500210) y se almacenaron por debajo de -70 °C para análisis posterior mediante LC/MS-MS.

Ejemplo 4

Ensayos de coagulación *in vitro*..... TTPa y TP

Se llevaron a cabo ensayos de coagulación, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y tiempo de protrombina (TP) según el procedimiento descrito en Hougie, C. *Hematology* (Williams, W. J., Beutler, B., Erslev, A. J., y Lichtman, M. A., Eds.), p. 1766-1770 (1990), McGraw-Hill, New York.

En resumen, los ensayos se llevaron a cabo utilizando plasma citratado humano normal y se llevaron a cabo a 37 °C en un coagulómetro (Electra 800) según las instrucciones del fabricante (Medical Laboratory Automation-Pleasantville, Nueva York). El instrumento se calibró con plasma inmediatamente antes de registrar los tiempos de coagulación para mezclas con inhibidores. Las concentraciones de duplicado del TTPa y TP se calcularon ajustando curvas de respuesta de dosis de inhibidor a una versión modificada de la ecuación de Hill.

Ejemplos de composición farmacéutica

Lo que sigue son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la Fórmula I.

Formulación de comprimido

Los siguientes ingredientes se mezclaron íntimamente y se comprimieron formando comprimidos con una sola ranura.

Compuesto ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
de esta invención	400
almidón de maíz,	50
croscarmelosa sódica,	25
lactosa,	120
estearato de magnesio	5

Formulación de cápsula

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se introducen en una cápsula de gelatina dura

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
compuesto de esta invención	200
lactosa, estearato de magnesio	148
secado por pulverización	2

Formulación de suspensión

Los siguientes ingredientes se mezclaron para formar una suspensión para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
compuesto de esta invención	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil parabeno	0,15 g
propil parabeno	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromatizante	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Formulación inyectable

Los siguientes ingredientes se mezclaron para formar una formulación inyectable

Ingrediente	Cantidad
compuesto de esta invención	1,2 g
solución tampón de acetato sódico	0,4 M 2,0 ml
HC1 (1 N) o NaOH (1 N)	c.s. hasta pH adecuado
agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 ml

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan a 60-70 °C, con agitación. A continuación se añade una cantidad suficiente de agua a 60 °C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y se añade una cantidad suficiente (c.s.) de agua hasta 100 g.

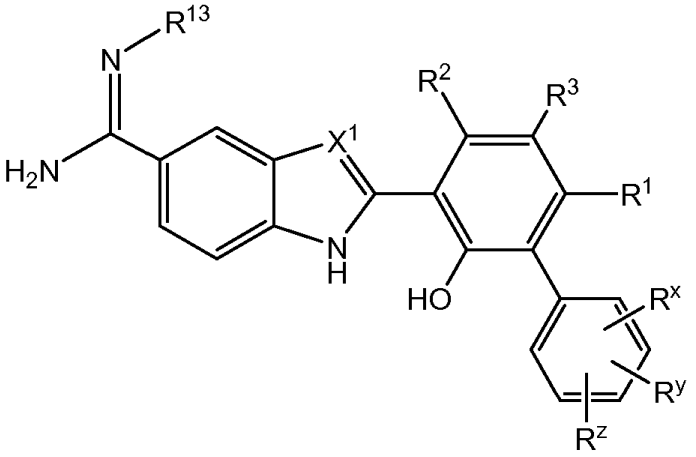
Formulación de supositorio

Se prepara un supositorio de un peso total de 2,5 g mezclando el compuesto de la invención con Witepsol® H-15 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., New York) y que tiene la siguiente composición:

compuesto de esta invención	500 mg
Witepsol® H-15	resto

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

X^1 es -N- o $-CR^5-$ en donde R^5 es hidrógeno, alquilo, o haluro;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haluro, carboxilo o aminocarbonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo o haluro;

R^3 es $-CONR^7R^8$, (donde R^7 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo o fosfonoalquilo; y R^8 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo, fosfonoalquilo, aminocarboxialquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, trimetilamonioalquilo, aminocarbonilalquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_n$ R^b (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hetereocicloalquilalquilo, hetereocicloalquilaminocarbonilalquilo o 3-heterocicloalquil-2-hidroxipropilo; o R^7 y R^8 con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino), o -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ (donde R^9 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo o fosfonoalquilo; y R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo, fosfonoalquilo, amino carboxialquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, trimetilamonioalquilo, aminocarbonilalquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_n$ R^b (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilaminocarbonilalquilo o 3-heterocicloalquil-2-hidroxipropilo; o R^9 y R^{10} con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino);

R^x es hidrógeno, alquilo, alquiltio, haluro, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, o nitro;

R^y es hidrógeno, alquilo, o haluro;

R^z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquiltio, haluro, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialquiloxi, hidroxialquiloxi, aminoalquiloxi, carboxialquiloxi, aminocarbonilalquiloxi, haloalcoxi, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alcoxicarbamimidoilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, alcoxisulfonilamino, alcoxisulfonilaminoalquilo, heterocicloalquilalquilaminocarbonilo, hidroxialcoxialquilaminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxoheterocicloalquilo, oxoheterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, ureido, alquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, alquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, tioureido, tioureidoalquilo, $-COR^{12}$ (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -(alquilen)-COR^{12} (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), $-CONR^{14}R^{15}$ (donde R^{14} es hidrógeno o alquilo; y R^{15} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{14} y R^{15} con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$CONR^{16}R^{17}$ (donde R^{16} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{17} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{16} y R^{17} junto al átomo de nitrógeno al que están unidos

forman heterocicloamino), -$NR^{18}R^{19}$ (donde R^{18} es hidrógeno o alquilo; y R^{19} es hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, alcoxicarbonilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), -(alquilen)-$NR^{20}R^{21}$ (donde R^{20} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{21} es hidrógeno, alquilo, acilo, alkoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), -$SO_2NR^{22}R^{23}$ K (donde R^{22} es hidrógeno o alquilo; y R^{23} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$SO_2NR^{24}R^{25}$ (donde R^{24} es hidrógeno o alquilo; y R^{25} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{24} y R^{25} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -$NR^{26}SO_2NR^{27}R^{28}$ (donde R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{28} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{27} y R^{28} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$NR^{29}SO_2NR^{30}R^{31}$ (donde R^{29} y R^{30} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{31} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{30} y R^{31} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -CONH-(alquilen)-$NR^{32}R^{33}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo; y R^{33} es alquilo), o aralquilo; y

R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C_{1-10}), -$C(O)R^{35}$ (donde R^{35} es alquilo, arilo, haloalquilo, o cianoalquilo), o -$C(O)OR^{36}$ (donde R^{36} es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, acilo, arilo, o haloalquilo); o

esteroisómero individual, mezcla de esteroisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando R^3 es -$CONR^7R^8$ (donde R^7 es hidrógeno o alquilo; y R^8 es hidrógeno o alquilo), -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ (donde R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo), y R^z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, haluro, nitro, alcoxi, haloalquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, -$NR^{18}R^{19}$ (donde R^{18} es hidrógeno o alquilo; y R^{19} es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo), pirrolidinilcarbonilo, -$SO_2NR^{22}R^{23}$ (donde R^{22} y R^{23} son alquilo), carbamimidoilo, alquilsulfonilamino, alquiltio, ureido, -$NHC(S)NH_2$ o heterocicloamino, entonces R^x es hidroxilo o hidroxialquilo;

en donde alquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono; alquileno significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono; alquiltio significa un radical -SR donde R es alquilo; amino significa el radical –NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; acilo significa radical -COR' donde R' es alquilo, alcoxi, haloalquilo, amino alquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo; amino sulfonilo significa un radical -SO_2NH_2; alquilaminosulfonilo significa un radical -SO_2NHR donde R es alquilo; alquilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es alquilo; alquilsulfonilalquilo significa un radical -(alquilen)-SO_2R donde R es alquilo; alquilsulfonilamino significa un radical -$NHSO_2R$ donde R es alquilo; alquilsulfonilaminoalquilo significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R es alquilo; alcoxisulfonilamino significa un radical -$NHSO_2R$ donde R es alcoxi; alcoxisulfonilaminoalquilo significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R is alcoxi; alcoxi significa un radical -OR donde R es alquilo; alcoxicarbonilo significa un radical -COOR donde R es alquilo; alcoxicarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-COOR donde R es alquilo; alcoxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un grupo alcoxi; aminoalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente de tres a seis carbonos sustituido con al menos un -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarboxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres carbonos sustituido con un -NRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarbonilcarboxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un -CONRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarbonilalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos -CONRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; alcoxialquiloxi significa un radical -OR donde R es alcoxialquilo; aminoalquiloxi significa un radical -OR donde R es aminoalquilo; aminocarbonilo significa un radical -$CONH_2$; aminocarbonilalquiloxi significa un radical - O-alquilen-CONRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo; aminocarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-$CONH_2$; alquilureido significa un radical -NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo; alquilureidoalquilo significa un radical -(alquilen)-NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo; arilo significa un radical monocíclico monovalente o un radical hidrocarbonado aromático bicíclico de 6 a 12 átomos de anillo y de forma opcional sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, haluro, nitro, -COR (donde R es alquilo), ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo; arilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es arilo; aralquilo significa un radical - (alquilen)-R donde R es un grupo arilo; alcoxicarbamimidoilo significa un radical -C(=NH)NHOR o -$C(=NOR)NH_2$ donde R es alquilo; cicloalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico de tres a seis átomos de carbono; carboxialquilo significa un radical -(alquilen)-COOH; carboxialquiloxi significa un radical -O-(alquilen)-COOH;

carbamimidoilo significa un radical - $C(=NH)NH_2$; cianoalquilo significa un radical -(alquilen)-CN; dialquilaminosulfonilo significa un radical - SO_2NRR' donde R y R' son independientemente alquilo; dialquilureido significa un radical -NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo; dialquilureidoalquilo significa un radical -(alquilen)-NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo; guanidinoalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un -NRC(NRR')NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o $-COR^a$ donde R^a es alquilo; haluro significa fluoro, cloro, bromo y yodo; haloalquilo significa alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno; haloalcoxi significa un radical -OR donde R es halo alquilo; hidroxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno a cinco grupos hidroxilo, con la condición de que si dos grupos hidroxilo están presentes, no estén ambos en el mismo átomo de carbono; hidroxialquiloxi significa un radical -OR donde R es hidroxialquilo; hidroxialcoxialquilaminocarbonilo significa un radical -CONH-(alquilen)-O-(alquilen)OH; heterocicloalquilo significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en donde uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos de anillo C; heterocicloalquilcarbonilo significa un radical -COR donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilcarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-COR donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilalquilo significa un radical -(alquilen)-R donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilalquilamino carbonilo significa un radical -CONH-(alquilen)-R donde R es heterocicloalquilo; heteroarilo significa un radical monovalente monocíclico o bicíclico de 5 a 10 átomos de anillo que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, siendo el resto de átomos de anillo carbono, estando el anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, nitro, ciano, amino, alquilo o dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo; heteroarilsulfonilo significa un radical $-SO_2R$ donde R es heteroarilo; heteroaralquilo significa un radical -(alquilen)-R donde R es un heteroarilo; heterocicloamino significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de anillo donde los heteroátomos son seleccionados de N, O o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo los átomos de anillo restantes C, con la condición de que al menos un heteroátomo sea nitrógeno y en donde uno o dos átomos de carbono están opcionalmente remplazados por un grupo carbonilo, estando el anillo heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, haloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, haloalquilo, haluro, ciano, carboxilo, $-CONR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo), o -COOR donde R es alquilo; hidroxicarbamimidoilo significa un radical -C(=NH)NHOH o $-C(=NOH)NH_2$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

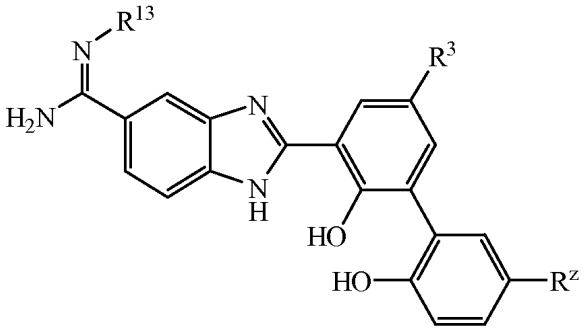
R^3 es $-CONR^7R^8$ (donde R^7 es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo o fosfonoalquilo; y R^8 es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_nR^b$ (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), aminoalquilo, amino carbonilalquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, aminocarboxialquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, fosfonoalquilo, sulfoalquilo, trimetilamonioalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o hetereocicloalquilalquilo; o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino), o -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ (donde R^9 es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo o fosfonoalquilo; y R^{10} es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_nR^b$ (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), aminoalquilo, amino carbonilalquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, aminocarboxialquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, fosfonoalquilo, sulfoalquilo, trimetilamonioalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocicloalquilalquilo; o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino), donde cualquier anillo que comprende R^3 está opcionalmente sustituido con uno a seis grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, amino alquilo, guanidinoalquilo, alquilo o $-CONR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo); y

R^z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquiltio, haluro, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialquiloxi, hidroxialquiloxi, aminoalquiloxi, carboxialquiloxi, aminocarbonilalquiloxi, haloalcoxi, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alcoxicarbamimidoilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, alcoxisulfonilamino, alcoxisulfonilaminoalquilo, heterocicloalquilalquilaminocarbonilo, hidroxialcoxialquilaminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxoheterocicloalquilo, oxoheterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, ureido, alquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, alquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, tioureido, tioureidoalquilo, $-COR^{12}$ (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -(alquilen)-COR^{12} (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), $-CONR^{14}R^{15}$ (donde R^{14} es hidrógeno o alquilo; y R^{15} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{14}

y R^{15} con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$CONR^{16}R^{17}$ (donde R^{16} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{17} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{16} y R^{17} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -$NR^{18}R^{19}$ (donde R^{18} es hidrógeno o alquilo; y R^{19} es hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, alcoxicarbonilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), -(alquilen)-$NR^{20}R^{21}$ (donde R^{20} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{21} es hidrógeno, alquilo, acilo, alkoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), -$SO_2NR^{22}R^{23}$ (donde R^{22} es hidrógeno o alquilo; y R^{23} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$SO_2NR^{24}R^{25}$ (donde R^{24} es hidrógeno o alquilo; y R^{25} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{24} y R^{25} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -$NR^{26}SO_2NR^{27}R^{28}$ (donde R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{28} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{27} y R^{28} junto en el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$NR^{29}SO_2NR^{30}R^{31}$ (donde R^{29} y R^{30} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{31} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; o R^{30} y R^{31} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -CONH-(alquilen)-$NR^{32}R^{33}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo; y R^{33} es alquilo), o aralquilo; y

R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C_{1-10}), -$C(O)R^{35}$ (donde R^{35} es alquilo, arilo, haloalquilo, o cianoalquilo), o -$C(O)OR^{36}$ (donde R^{36} es alquilo, hidroxialquilo, acilo o haloalquilo); o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de la Fórmula Ia en donde:



Fórmula Ia

R^3 es -$CONR^7R^8$, -$CH_2CONR^9R^{10}$ o -$C(CH_3)_2CONR^9R^{10}$;

R^7 es hidrógeno o metilo;

R^9 es hidrógeno o metilo;

R^8 es amino carbonilmetilo, 1,2-diaminocarboniletilo, 2-aminocarbonil-1-carboxietilo, 5-amino-5-carboxipentilo, 2-carboxietilo, carboximetilo, 2-carboxi-3-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-propilo, dimetilaminometilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 1,2-dicarboxietilo, metilo, 2-[2-(2-metilaminoetoxi)etoxi]etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 2-morfolín-4-iletilo, 2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-sulfoetilo, 3,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetilo, 2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilo, 2,4,5- trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilcarbamoil-metilo, trimetilamonioetilo o 2-fosfonoetilo;

R^{10} es aminocarbonilmetilo, 1,2-diaminocarboniletilo, 2-aminocarbonil-1-carboxietilo, 5-amino-5-carboxipentilo, 2-carboxietilo, carboximetilo, 2-carboxi-3-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-propilo, dimetilaminometilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 1,2-dicarboxietilo, metilo, 2-[2-(2-metilaminoetoxi)etoxi]etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 2-morfolin-4-iletilo, 2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilo, 2-piperazin-1-iletilo, 2-sulfoetilo, 3,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetilo, 2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilo, 2,4,5- trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-3-ilcarbamoil-metilo, trimetilamonioetilo o 2-fosfonoetilo;

R^z es aminosulfonilo o ureidometilo; y

R^{13} es hidrógeno; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde:

R^3 es $-CONR^7R^8$, $-CH_2CONR^9R^{10}$ o $-C(CH_3)_2CONR^9R^{10}$;

R^7 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

R^8 es aminocarbonilmetilo, 2-aminocarbonil-1-carboxietilo, 5-amino-5-carboxipentilo, 2-carboxietilo, carboximetilo, o 1,2-dicarboxietilo;

R^{10} es aminocarbonilmetilo, 2-aminocarbonil-1-carboxietilo, 5-amino-5-carboxipentilo, 2-carboxietilo, carboximetilo, o 1,2-dicarboxietilo; y

R^z es aminosulfonilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto de Fórmula Ia es:

ácido {2-[5-(5-carbamimido il-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6,2'-dihidroxi-5'-sulfamoil-bifenil-3-il]-acetilamino}-succínico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamentode uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un animal mediada por el Factor VIIa.

8. El uso de la reivindicación 7, en donde el trastorno es un trastorno tromboembólico.

9. El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el medicamento es para su uso con otro u otros agentes anticoagulantes seleccionados de forma independiente de un grupo que consiste en un inhibidor de la trombina, un factor IXa, un inhibidor del factor Xa, Aspirina® y Plavis®.

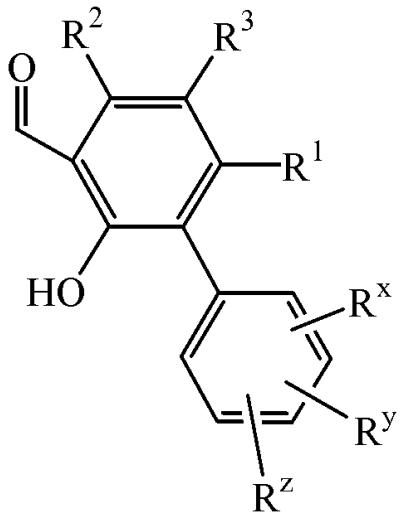
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal mediada por el Factor VIIa.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el trastorno es un trastorno tromboembólico.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el compuesto se administra en combinación con otro u otros agentes anticoagulantes seleccionados de forma independiente de un grupo que consiste en un inhibidor de la trombina, un factor IXa, un inhibidor del factor Xa, Aspirina® y Plavis®.

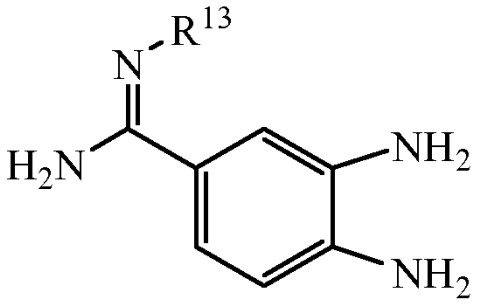
13. Un método de inhibición de la coagulación de una muestra biológica *in vitro* que comprende la administración de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un proceso de preparación de un compuesto de la reivindicación 1 donde X^1 es -N- que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

con un compuesto de la Fórmula III:



Fórmula III

en donde:

R^3 es -$CONR^7R^8$, (donde R^7 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo o fosfonoalquilo; y R^8 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo, fosfonoalquilo, aminocarboxialquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, trimetilamonioalquilo, aminocarbonilalquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_n$ R^b (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hetereocicloalquilalquilo, hetereocicloalquilaminocarbonilalquilo o 3-heterocicloalquil-2-hidroxipropilo; o R^7 y R^8 con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino), o -(alquilen)-$CONR^9R^{10}$ (donde R^9 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo o fosfonoalquilo; y R^{10} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, sulfoalquilo, fosfonoalquilo, amino carboxialquilo, aminocarbonilcarboxialquilo, trimetilamonioalquilo, aminocarbonilalquilo, -(alquilen)-$(OCH_2CH_2)_nR^b$ (donde n es un número entero de 1 a 6 y R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilcarbonilamino), arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hetereocicloalquilalquilo, hetereocicloalquilaminocarbonilalquilo o 3-heterocicloalquil-2-hidroxipropilo; o R^9 y R^{10} con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloalquilamino);

R^z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquiltio, haluro, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialquiloxi, hidroxialcoxiloxi, aminoalquiloxi, carboxialquiloxi, aminocarbonilalquiloxi, haloalcoxi, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, cianoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, carbamimidoilo, hidroxocarbamimidoilo, alcoxicarbamimidoilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, alcoxisulfonilamino, alcoxisulfonilaminoalquilo, heterocicloalquilalquilaminocarbonilo, hidroxialcoxialquilaminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, oxoheterocicloalquilo, oxoheterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, ureido, alquilureido, dialquilureido, ureidoalquilo, alquilureidoalquilo, dialquilureidoalquilo, tioureido, tioureidoalquilo, -COR^{12} (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -(alquilen)-COR^{12} (donde R^{12} es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo), -$CONR^{14}R^{15}$ (donde R^{14} es hidrógeno o

alquilo; y R^{15} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo), -(alquilen)-$CONR^{16}R^{17}$ (donde R^{16} es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; y R^{17} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo), -$NR^{18}R^{19}$ (donde R^{18} es hidrógeno o alquilo; y R^{19} es hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo), -(alquilen)- $NR^{20}R^{21}$ (donde R^{20} es hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; y R^{21} es hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo), -$SO_2NR^{22}R^{23}$ (donde R^{22} es hidrógeno o alquilo; y R^{23} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o R^{22} y R^{23} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$SO_2NR^{24}R^{25}$ (donde R^{24} es hidrógeno o alquilo; y

R^{25} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o R^{24} y R^{25} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -$NR^{26}SO_2NR^{27}R^{28}$ (donde R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{28} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o R^{27} y R^{28} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -(alquilen)-$NR^{29}SO_2NR^{30}R^{31}$ (donde R^{29} y R^{30} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{31} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o R^{30} y R^{31} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino), -CONH-(alquilen)-$NR^{32}R^{33}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo; y R^{33} es alquilo), o aralquilo; y

R^{13} es hidrógeno;

(i) opcionalmente modificando cualquiera de los grupos R^1, R^2, R^3, R^x, R^y, R^z y R^{13};

(ii) opcionalmente aislando esteroisómeros individuales;

(iii) opcionalmente preparando una sal de adición de ácido; y

(iv) opcionalmente preparando una base libre;

en donde alquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono; alquileno significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono; alquiltio significa un radical -SR donde R es alquilo; amino significa el radical -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; acilo significa un radical -COR' donde R' es alquilo, alcoxi, haloalquilo, amino alquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo; amino sulfonilo significa un radical -SO_2NH_2; alquilaminosulfonilo significa un radical -SO_2NHR donde R es alquilo; alquilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es alquilo; alquilsulfonilalquilo significa un radical -(alquilen)-SO_2R donde R es alquilo; alquilsulfonilamino significa un radical -$NHSO_2R$ donde R es alquilo; alquilsulfonilaminoaquilo significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R es alquilo; alcoxisulfonilamino significa un radical -$NHSO_2R$ donde R es alcoxi; alcoxisulfonilaminoalquilo significa un radical -(alquilen)-$NHSO_2R$ donde R es alcoxi; alcoxi significa un radical -OR donde R es alquilo; alcoxicarbonilo significa un radical -COOR donde R es alquilo; alcoxicarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-COOR donde R es alquilo; alcoxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un grupo alcoxi; aminoalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarboxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un -NRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarbonilcarboxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un -CONRR' y -COOH donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; aminocarbonilalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos -CONRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; alcoxialquiloxi significa un radical -OR donde R es alcoxialquilo; aminoalquiloxi significa un radical -OR donde R es aminoalquilo; aminocarbonilo significa un radical -$CONH_2$; aminocarbonilalquiloxi significa un radical - O-alquilen-CONRR' donde R y R' son independientemente hidrógen o alquilo; aminocarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-$CONH_2$; alquilureido significa un radical -NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo; alquilureidoalquilo significa un radical -(alquilen)-NRCONHR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo; arilo significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 12 átomos de anillo y opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, haluro, nitro, -COR (donde R es alquilo), ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo; arilsulfonilo significa

un radical -SO_2R donde R es arilo; aralquilo significa un radical - (alquilen)-R donde R es un grupo arilo; alcoxicarbamimidoilo significa un radical -C(=NH)NHOR o -C(=NOR)NH_2 donde R es alquilo; cicloalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico de tres a seis átomos de carbono; carboxialquilo significa un radical -(alquilen)-COOH; carboxialquiloxi significa un radical -O-(alquilen)-COOH; carbamimidoilo significa un radical - C(=NH)NH_2; cianoalquilo significa un radical -(alquilen)-CN; dialquilaminosulfonilo significa un radical - SO_2NRR' donde R y R' son independientemente alquilo; dialquilureido significa un radical -NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo; dialquilureidoalquilo significa un radical -(alquilen)-NRCONR'R" donde R es hidrógeno o alquilo y R' y R" son independientemente alquilo; guanidinoalquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un -NRC(NRR')NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo; haluro significa fluoro, cloro, bromo y yodo; haloalquilo significa alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno; haloalcoxi significa un radical -OR donde R es halo alquilo; hidroxialquilo significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno a cinco grupos hidroxilo, con la condición de que si dos grupos hidroxilo están presentes, no estén en el mismo átomo de carbono; hidroxialquiloxi significa un radical -OR donde R es hidroxialquilo; hidroxialcoxialquilaminocarbonilo significa un radical -CONH-(alquilen)-O-(alquilen)OH; heterocicloalquilo significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en donde uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos de anillo C; heterocicloalquilcarbonilo significa un radical -COR donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilcarbonilalquilo significa un radical -(alquilen)-COR donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilalquilo significa un radical -(alquilen)-R donde R es heterocicloalquilo; heterocicloalquilalquilamino carbonilo significa un radical -CONH-(alquilen)-R donde R es heterocicloalquilo; heteroarilo significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos de anillo que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, siendo el resto de átomos de anillo carbono, estando el anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, nitro, ciano, amino, alquilo o dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, o -COOR donde R es alquilo; heteroarilsulfonilo significa un radical -SO_2R donde R es heteroarilo; heteroaralquilo significa un radical -(alquilen)-R donde R es un heteroarilo; heterocicloamino significa un grupo cíclico monovalente saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en donde uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos de anillo C, con la condición de que al menos uno de los heteroátomos sea nitrógeno y en donde uno o dos átomos de carbono están opcionalmente remplazados por un grupo carbonilo, estando el anillo heterocicloamino opcionalmente sustituido con hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, guanidinoalquilo, haluro, haloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, haloalquilo, haluro, ciano, carboxilo, -$CONR^aR^b$ (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo), o -COOR donde R es alquilo; hidroxicarbamimidoilo significa un radical -C(=NH)NHOH o -C(=NOH)NH_2.