(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 550 057**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2007** **E 11183853 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015** **EP 2404906**

(54) Título: **Métodos para sintetizar sales farmacéuticas de un inhibidor del Factor Xa**

(30) Prioridad:

02.11.2006 US 864145 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2015

(73) Titular/es:

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139, US

(72) Inventor/es:

KANTER, JAMES P.;
SUJINO, KEIKO;
ZUBERI, SHARIQUE SAMI y
SCARBOROUGH, ROBERT M.

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 550 057 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para sintetizar sales farmacéuticas de un inhibidor del Factor Xa

Referencia cruzada a una solicitud relacionada

Esta solicitud reclama el beneficio de conformidad con 35 U.S.C. § 199(e) de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con nº de serie 60/864 145, presentada el 2 de noviembre de 2006.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a métodos para sintetizar inhibidores del Factor Xa así como también a la síntesis de los intermedios y la sal de maleato de los mismos.

Estado de la técnica

La hemostasia, el control de la hemorragia, se produce por medios quirúrgicos, o por medio de las propiedades fisiológicas de la vasoconstricción y la coagulación. Esta invención se refiere de forma particular a la coagulación sanguínea y a formas en las cuales ayuda a mantener la integridad de la circulación de un mamífero después de una lesión, inflamación, enfermedad, defecto congénito, disfunción u otra alteración. Aunque las plaquetas y la coagulación sanguínea están ambas implicadas en la restauración de la hemostasia y en enfermedades trombóticas, determinados componentes de la cascada de la coagulación son responsables en primer grado de la ampliación y aceleración de los procesos involucrados en la agregación plaquetaria y en la deposición de fibrina que son los principales sucesos que se producen en la trombosis y en la hemostasia.

La formación de un coágulo implica la conversión de fibrinógeno en fibrina que se polimeriza en una red para restaurar la hemostasia después de una lesión. Un proceso similar se produce en vasos sanguíneos ocluidos en enfermedades trombóticas. La conversión de fibrinógeno a fibrina está catalizada por trombina, el producto final de una serie de reacciones en la cascada de la coagulación sanguínea. La trombina también es un factor clave en la activación de plaquetas, contribuyendo de este modo a la trombosis en condiciones de flujo sanguíneo arterial y venoso. Por estas razones, se ha planteado que una regulación eficaz de la trombina puede conducir a una regulación eficaz de la trombosis. En la actualidad se usan varias clases de anticoagulantes que afectan de forma directa o indirecta a la trombina (es decir, heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, compuestos del tipo heparina, pentasacárido y warfarina). La inhibición directa o indirecta de la actividad de la trombina también ha sido el foco de atención de una diversidad de anticoagulantes en desarrollo clínico (revisión por Eriksson and Quinlan, *Drugs* 11: 1411-1429, 2006).

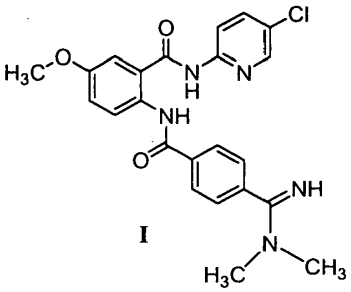
La protrombina, el precursor de la trombina, se convierte en la enzima activa por el Factor Xa. La activación localizada de la generación de Factor Xa mediada por el factor tisular/Factor VIIa se ve amplificada por el complejo Factor IXa/Factor VIIIa y conduce a la unión de la protrombinasa sobre las plaquetas activadas. El Factor Xa, como parte del complejo de protrombinasa, es la única enzima responsable de la formación sostenida de trombina en la vasculatura. El Factor Xa es una serina proteasa, la forma activada de su precursor Factor X, y un miembro de los factores de coagulación sanguínea que se unen al calcio, que contienen ácido gamma-carboxiglutámico (GLA), dependientes de la vitamina K. A diferencia de la trombina, que actúa sobre una diversidad de sustratos de proteína incluyendo el fibrinógeno y los receptores PAR (Protease activated receptors, Coughlin, *J. Thrombosis Haemostasis* 3: 1800-1814, 2005), el Factor Xa parece tener un único sustrato fisiológico, a saber, la protrombina. Puesto que una molécula de Factor Xa puede ser capaz de generar más de 1000 moléculas de trombina (Mann, *et al., J. Thrombosis*. Haemostasis 1: 1504-1514, 2003), la inhibición directa del Factor Xa como medio de inhibir de forma indirecta la formación de trombina puede ser una estrategia anticoagulante eficaz. Esta afirmación se basa en el papel fundamental de la protrombinasa en la síntesis de trombina y en el hecho de que la inhibición de protrombinasa tendrá un efecto notable sobre la agregación plaquetaria total y sobre las vías de coagulación.

Las proteasas activadas tales como el Factor VIIa, el Factor IXa o el Factor Xa tienen una peor actividad proteolítica por sí mismas. Sin embargo, su unión a complejos unidos a la membrana y dependientes de un cofactor, mejora de forma significativa sus eficacias catalíticas. Este efecto es más pronunciado para el Factor Xa, en el que la eficacia aumenta en un factor de 10^5 (Mann, et al., *Blood* 76(1):1-16, 1990). Debido a la mayor concentración de zimógenos presentes en la sangre (1,4 µM de protrombina frente a 150 nM de Factor X) y a la cinética de activación, es necesario inhibir una menor cantidad de Factor Xa que de trombina para conseguir un efecto anticoagulante. La prueba indirecta de la hipótesis de superioridad del Factor Xa como diana terapéutica comparado con trombina también puede encontrarse en ensayos clínicos para la prevención de la trombosis venosa profunda. Fondaparinux, un inhibidor del Factor Xa dependiente de antitrombina III, ha demostrado ser superior a enoxaparina (una heparina de bajo peso molecular que inhibe tanto la trombina como el Factor Xa) en cuatro ensayos de cirugía ortopédica (Turpie, et al., *Archives Internal Medicine* 162(16): 1833-1840, 2002). Por tanto, se ha sugerido que los compuestos que inhiben de forma selectiva el Factor Xa pueden ser útiles como agentes de diagnóstico *in vitro*, o para la administración terapéutica en determinados trastornos trombóticos, véase, por ejemplo, el documento WO 94/13693.

Se han descrito varios inhibidores del Factor Xa como polipéptidos derivados de organismos hematófagos, así como compuestos que no son inhibidores de tipo polipéptidos grandes. Otros inhibidores del Factor Xa incluyen

compuestos orgánicos de molécula pequeña, tales como compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que tienen grupos sustituyentes amidino, en los que dos grupos funcionales de los compuestos pueden unirse al Factor Xa en dos de sus sitios activos. Por ejemplo, el documento WO 98/28269 describe compuestos de pirazol que tienen un grupo amidino terminal (-C(=NH)-NH_2); el documento WO 97/21437 describe compuestos de benzimidazol sustituidos con un radical básico que está conectado a un grupo naftilo a través de un alquileno de cadena lineal o ramificada, grupo de puente -C(=O)- o -$S(=O)_2$-; el documento WO 99/10316 describe compuestos que tienen un grupo 4-fenil-N-alquilamidino-piperidina y 4-fenoxi-N-alquilamidino-piperidina conectado a un grupo 3-amidinofenilo a través de un puente carboxamidalquilenamino; y el documento EP 798295 describe compuestos que tienen un grupo 4-fenoxi-N-alquilamidino-piperidina conectado a un grupo amidinonaftilo a través de un grupo puente sulfonamida o carboxamida sustituido o no sustituido.

Otros inhibidores del Factor Xa descritos incluyen los que tienen una estructura que comprende un fenil-amidino, fenilo y halo-fenilo conectado a través de uniones amida (patente de Estados Unidos nº 6.844.367 B1). Otros inhibidores del Factor Xa han reemplazado el halo-fenilo con un halo-piridilo (véanse las patentes de Estados Unidos números 6.376.515 B2 y 6.835.739 B2). Las patentes de Estados Unidos nº 6.376.515 B2 y US 2002/002183 divulgan un compuesto inhibidor del Factor Xa específico identificado en el ejemplo 206 que también divulga la patente de Estados Unidos nº 6.835.739 B2 como ejemplo 206 y que se identifica en el presente documento como un compuesto de fórmula I. El compuesto de fórmula I está representado por la siguiente estructura:



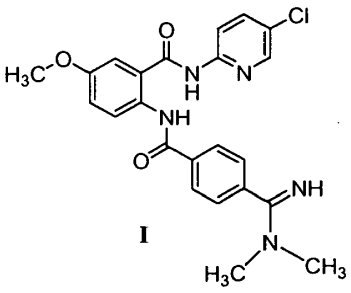
I

Posteriores trabajos en el desarrollo de inhibidores selectivos del Factor Xa han conducido al sorprendente descubrimiento de que ciertas sales de este compuesto presentan una mejor estabilidad térmica e hidrolítica que los propios compuestos base libre, habiéndose observado la mejor estabilidad térmica e hidrolítica en la sal maleato. Esta información se puede encontrar en la patente de Estados Unidos nº de publicación US2007/0112039.

A la vista de la relevancia de este compuesto en el tratamiento de enfermedades trombóticas, existe una necesidad de un método eficaz para preparar el compuesto y los intermedios relevantes.

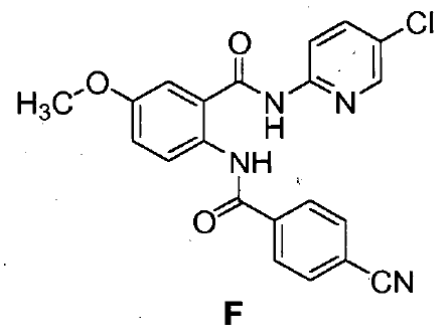
Sumario de la invención

La presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula I:



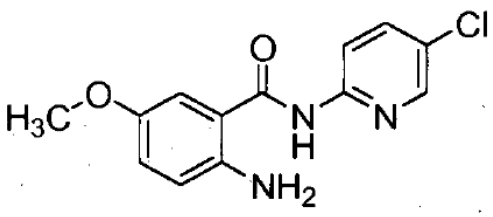
I

que comprende poner en contacto $LiN(CH_3)_2$ con un compuesto de fórmula F:



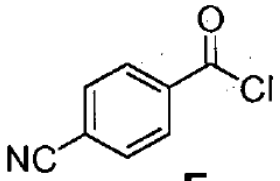
F

o una sal del mismo, para formar el compuesto de fórmula I, en el que el compuesto de fórmula F o una sal del mismo se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula D:



D

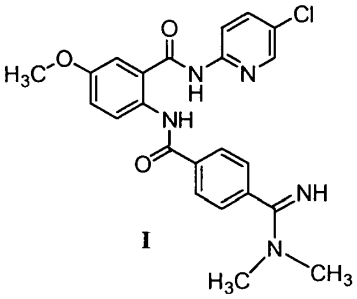
con un compuesto de fórmula E:



E

para formar el compuesto de fórmula F o una sal del mismo.

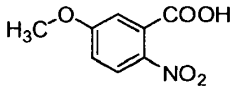
En otra realización, esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula I:



I

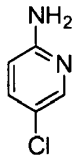
que comprende:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula A:



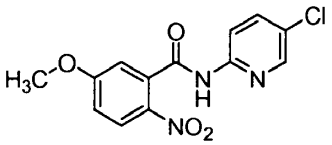
A

con un compuesto de fórmula B:



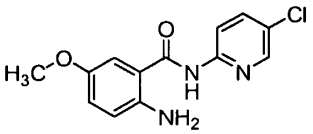
B

en condiciones de reacción que comprenden acetonitrilo como disolvente para formar un compuesto de fórmula C:



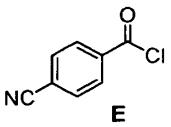
C ;

b) exponer el compuesto de fórmula C a condiciones de reacción para formar un compuesto de fórmula D:



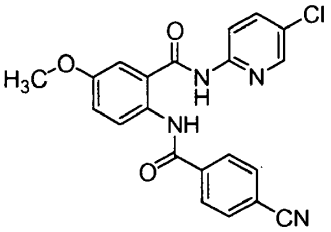
D ;

c) poner en contacto el compuesto de fórmula D con un compuesto de fórmula E:



E

en condiciones de reacción para formar un compuesto de fórmula F:



F

o una sal del mismo, y

d) poner en contacto $LiN(CH_3)_2$ con el compuesto de fórmula F o una sal del mismo, en condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

Como se divulga en la patente de Estados Unidos nº 6.376.515 que es una continuación en parte de la patente de Estados Unidos nº 6.844.367 (la patente '367), el compuesto de fórmula I es un potente inhibidor del Factor Xa. La presente invención implica una síntesis mejorada del compuesto de fórmula I, en la que la mejora se da sobre la síntesis descrita en la patente de Estados Unidos nº 6.844.367. La sal maleato del compuesto de fórmula I es útil para el tratamiento de trombosis no deseada en mamíferos.

I. Definiciones

Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la forma singular "un", "uno" y "el" incluye las referencia en plural a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento, el término "que comprende" se pretende que signifique que las composiciones y métodos incluyen los elementos citados, aunque sin excluir otros. "Que consiste esencialmente en"

cuando se usa para definir composiciones y métodos, significará que se excluyen otros elementos de significación esencial para la combinación. Por ejemplo, una composición que consiste esencialmente en los elementos tal como se define en el presente documento no excluirá contaminantes en cantidades mínimas en los elementos y similares. "Que consiste en" significará que se excluyen las cantidades mínimas de otros ingredientes y etapas de método sustanciales citadas. Realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alcanol C_{1-4}" se refiere a compuestos alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y que tienen uno de los átomos de hidrógeno sustituidos con un grupo hidroxi (OH). Ejemplos de alcanol C_{1-4} incluyen metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *sec*-butanol y *t*-butanol.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere a llevar a dos o más moléculas químicas a una proximidad cercana de modo que se pueda producir una reacción entre las dos o más moléculas químicas. Por ejemplo, poner en contacto puede comprender mezclar y mezclar de forma continua los compuestos químicos. Poner en contacto se puede realizar mediante una disolución o suspensión total o parcial de dos o más compuestos químicos en uno o más disolventes, mezcla de un compuesto químico en un disolvente con otro compuesto químico en fase sólida o gas, o mezcla de dos o más compuestos químicos sólidos, u otros métodos que se conocen de forma general por los expertos en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "condiciones de reacción" se refiere a los detalles bajo los cuales transcurre una reacción química. Ejemplos de condiciones de reacción incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, uno o más de los siguientes: temperatura de reacción, disolvente, pH, presión, tiempo de reacción, relación molar de reaccionantes, presencia de un ácido o base, o catalizador, y similares. Las condiciones de reacción pueden nombrarse en función de la reacción química particular que se emplee, tal como, condiciones de acoplamiento, condiciones de hidrogenación, condiciones de acilación, condiciones de reducción, condiciones de formación de sales, y similares. Las condiciones de reacción para reacciones conocidas son por lo general conocidas por los expertos en la técnica.

La expresión "condiciones de formación de sales" o "condiciones para formar sales" se refiere de forma general a condiciones usadas para formar una sal entre, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo básico, tal como un compuesto de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico. Condiciones para formar sales pueden incluir mezclar la molécula que tiene el grupo básico y el ácido en un disolvente o una mezcla disolvente durante un período de tiempo bajo una temperatura determinada, que sería por lo general conocida por un experto en la técnica. De forma alternativa, el compuesto se puede hacer pasar sobre una resina de intercambio iónico para formar la sal deseada o se puede convertir una forma salina del producto en otra usando el mismo proceso general. La primera sal puede convertirse entonces en una segunda sal tal como una sal maleato. Las condiciones para formar sales también pueden ser condiciones en las que el ácido es un subproducto de una reacción que forme el compuesto cuya sal se forma.

La expresión "condiciones de acoplamiento" se refiere de forma general a condiciones usadas en reacciones de acoplamiento en las que dos entidades químicas se conectan para formar una entidad química mediante un reactivo de acoplamiento. En algunos casos, una reacción de acoplamiento se refiere a la reacción que conecta un compuesto que tiene un grupo ácido carboxílico con un compuesto que tiene un grupo amino para formar un compuesto que tiene un enlace amida. Condiciones de acoplamiento incluyen por lo general un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, oxicloruro de fósforo ($POCl_3$). Reactivos de acoplamiento habituales también incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, carbodiimidas tales como N-N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-metil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI). Las carbodiimidas se pueden usar en combinación con aditivos tales como dimetilaminopiridina (DMAP) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Los reactivos de acoplamiento de amidas también incluyen reactivos basados en aminio y fosfonio, tales como N-óxido de hexafluorfosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio (HATU), N-óxido de hexafluorfosfato de N-[(1H-benzotriazol-1-il)(dimetilamino)metileno]-N-metilmetanaminio (HBTU) y hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-N-oxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP). Condiciones de acoplamiento pueden incluir un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo o mezclas de los mismos, y también pueden incluir una base orgánica tal como piridina, diisopropiletilamina (DIEA), dimetilaminopiridina (DMAP) o mezclas de los mismos. Condiciones de acoplamiento pueden incluir una temperatura de -10 ºC a temperatura ambiente.

La expresión "condiciones de acilación" se refiere de forma general a condiciones usadas en reacciones en las que un reactivo de acilación, es decir, un compuesto que tiene un grupo acilo activado, tal como cloruro de acilo (-C(O)Cl), reacciona con otro compuesto, por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo amino, para formar un nuevo compuesto en el que el reactivo de acilación está conectado con el otro compuesto a través de un grupo carbonilo (-C(O)-). Las condiciones de acilación pueden incluir un disolvente o una mezcla de disolventes y también pueden incluir una base. Las condiciones de acilación pueden incluir una temperatura de -10 ºC a temperatura ambiente.

La expresión "condiciones de hidrogenación" se refiere de forma general a condiciones usadas en reacciones en las que el hidrógeno gas reacciona con un compuesto, por ejemplo, un compuesto nitrogenado, para formar un nuevo compuesto, tal como un compuesto amino. Las condiciones de hidrogenación pueden incluir hidrógeno gas, un

catalizador tal como paladio, platino o platino sulfurado, un disolvente o una mezcla disolvente, y una temperatura adecuada.

Se sobreentiende que cuando se indica un valor para una condición o un rendimiento, el valor puede variar dentro de un intervalo razonable, tal como ± 10%, ± 5%, y ±1%.

II. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos y sales preparados por los métodos de la invención se pueden usar en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para prevenir o tratar un sujeto que sufra un trastorno, estando caracterizado el trastorno por trombosis no deseada. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente aceptable de una sal de un compuesto de fórmula I, por ejemplo, una sal maleato del compuesto de fórmula I.

A. Vehículos farmacéuticamente aceptables

Las aplicaciones diagnósticas de la sal maleato del compuesto de fórmula I, de forma típica soluciones o suspensiones acuosas, utilizarán de forma típica formulaciones tales como soluciones o suspensiones.

En el tratamiento de trastornos trombóticos los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en composiciones tales como comprimidos, cápsulas, pastillas o elixires para administración oral, supositorios, soluciones o suspensiones estériles o administración por vía inyectable, y similares, o incorporarse en artículos conformados. A los sujetos que necesitan tratamiento (de forma típica sujetos mamíferos) se les puede administrar dosis apropiadas de los compuestos de esta invención que proporcionarán una eficacia óptima. La dosis y métodos de administración variarán entre diferentes sujetos y dependerán de factores tales como el tipo de mamífero que se trate, su sexo, peso, dieta, medicación concurrente, estado clínico general, los compuestos particulares empleados, el uso específico para el cual se emplean estos compuestos y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica.

Las cápsulas útiles en la presente invención se pueden preparar usando técnicas convencionales y conocidas de encapsulación, tales como las descritas en la patente de Estados Unidos 5.735.105 de Stroud *et al*. La cápsula es de forma típica una envoltura hueca de forma generalmente cilíndrica que tiene una longitud y diámetro suficientes para que las composiciones de solución farmacéutica que contienen la dosis apropiada del agente activo se alojen en el interior de la cápsula. El exterior de las cápsulas puede incluir un plastificante, agua, gelatina, almidones modificados, gomas, carragenanos y mezclas de los mismos. Los expertos en la técnica apreciarán qué composiciones son adecuadas.

Además del agente activo, los comprimidos útiles en la presente invención pueden comprenden cargas, ligantes, agentes de compresión, lubricantes, disgregantes, colorantes, agua, talco y otros elementos reconocidos por un experto en la técnica. Los comprimidos pueden ser homogéneos con una capa única en el núcleo, o tener varias capas, tales como con un revestimiento entérico. Un experto en la técnica apreciará que en los comprimidos de la presente invención serán útiles otros excipientes.

Las pastillas útiles en la presente invención incluyen una cantidad apropiada de agente activo así como cualquiera de cargas, ligantes, disgregantes, disolventes, agentes solubilizantes, edulcorantes, colorantes y cualquier otro ingrediente que un experto en la técnica aprecie si fuera necesario. Las pastillas de la presente invención están diseñadas para disolver y liberar el agente activo al entrar en contacto con la boca del paciente. Un experto en la técnica apreciará que son útiles otros métodos de liberación en la presente invención.

Las formulaciones de los compuestos de la presente invención se preparan para almacenamiento o administración mezclando el compuesto que tiene un grado deseable de pureza con vehículos, excipientes, estabilizantes y similares fisiológicamente aceptables, y se pueden disponer en formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada. Vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en el campo farmacéutico, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A.R. Gennaro edit. 1985). Tales materiales son no tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, acetato y otras sales de ácidos orgánicos, antioxidantes tales como ácido ascórbico, péptidos de bajo peso molecular (menor de aproximadamente diez restos) tales como poliarginina, proteínas tales como albúmina sérica, gelatina o immunoglobulinas, polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidinona, aminoácidos como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina, monosacáridos, disacáridos u otros carbohidratos incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas, agentes quelantes como EDTA, alcoholes de azúcares como manitol o sorbitol, contraiones como sodio y/o tensioactivos no iónicos como Tween, Pluronics o polietilenglicol.

Las formulaciones de dosificaciones de los compuestos de esta invención para usarse en administración terapéutica deben ser estériles. La esterilidad se puede conseguir fácilmente por filtración a través de membranas estériles tales como membranas de 0,2 micrómetros o por otros medios convencionales. Las formulaciones se almacenarán de forma típica en forma liofilizada o como una solución acuosa. El pH de las preparaciones de esta invención variará

de forma típica de 3 a 11, más preferentemente de 5 a 9 y lo más preferentemente, de 7 a 8. Se sobreentiende que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará lugar a la formación de sales de polipéptidos cíclicos. Aunque la vía preferente de administración es por inyección, también se prevén otros métodos de administración tales como por vía intravenosa (en forma de bolo y/o por infusión), subcutánea, intramuscular, por el colon, rectal, nasal o intraperitoneal, empleando una diversidad de formas de dosificación tales como supositorios, gránulos implantados o pequeños cilindros, aerosoles, formulaciones de dosificación oral (tales como comprimidos, cápsulas o pastillas) y formulaciones tópicas tales como pomadas, gotas y parches trasdérmicos. Las formulaciones estériles de esta invención se incorporan deseablemente en artículos conformados tales como implantes que pueden emplear materiales inertes tales como polímeros biodegradables o siliconas sintéticas, por ejemplo, Silastic, caucho de silicona u otros polímeros disponibles de forma comercial.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden conformar a partir de una diversidad de lípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de esta invención también se pueden liberar mediante el uso de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, factores de crecimiento, hormonas u otros restos dirigibles a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de esta invención también se pueden acoplar con polímeros adecuados como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidinona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), poliepsilon caprolactona, poli(ácido hidroxiburítico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o bipolares de hidrogeles. Los polímeros y matrices poliméricas semipermeables se pueden conformar en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos flexibles, prótesis y similares.

B. Dosificación

De forma típica, se combinan de aproximadamente 0,5 a 500 mg de un compuesto o mezcla de compuesto de esta invención con un diluyente, vehículo, soporte, ligante, conservante, estabilizador, colorante, aroma y similares fisiológicamente aceptables, como dicta la práctica farmacéuticamente aceptada. La cantidad de ingrediente activo en estas composiciones es tal que se obtiene una dosificación adecuada en el intervalo indicado.

Se contempla que una dosis típica variará de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, y más preferentemente de aproximadamente 0,10 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar una vez o varias veces al día, y también pueden ser útiles otras pautas de dosificación.

III. Métodos

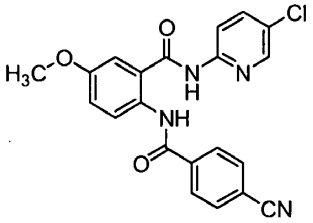
A. Preparación de compuestos

El compuesto de fórmula I se puede convertir en sales de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Algunos ejemplos de sales incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, sal de ácido clorhídrico, lactato, maleato, acetato, fenoxiacetato, propionato, succinato, adipato, ascorbato, canforato, gluconato, fosfato, tartarto, citrato, mesilato, fumarato, glicolato, naftaleno-1,5-disulfonato, gentisato, bencenosulfonato, canfosulfonato, α-hidroxicaproato, benzoato, glucuronato, cetoglutarato, malato, malonato, mandelato, piroglutamato, sulfato, y trans-cinamato. Un experto en la técnica reconocerá que se pueden usar otros ácidos para preparar sales del compuesto de fórmula I usando los métodos de la presente invención. La primera sal se puede convertir entonces en una segunda sal tal como una sal maleato.

Para la preparación de las sales descritas antes son útiles una serie de métodos y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula I con uno o más equivalentes del ácido deseado en un disolvente o mezcla de disolventes en la que la sal es insoluble, o en un disolvente en el que el disolvente se elimina por evaporación, destilación o liofilización. De forma alternativa, el compuesto de fórmula I se puede hacer pasar sobre una resina de intercambio iónico para formar la sal deseada o se puede convertir una forma de sal del producto en otra usando el mismo proceso general.

Esta invención proporciona una síntesis mejorada del compuesto de fórmula I, produciéndose la mejora con respecto al procedimiento publicado de la patente de Estados Unidos nº 6.844.367.

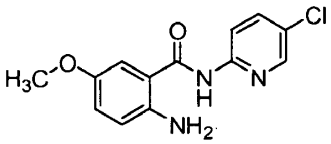
El compuesto de fórmula I se prepara poniendo en contacto $LiN(CH_3)_2$ con un compuesto de fórmula F:



F

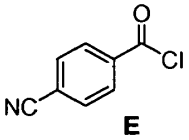
o una sal del mismo, en condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula I. En una realización preferente, la sal del compuesto de fórmula F es una sal HCl. En otra realización preferente, las condiciones de reacción comprenden condiciones de reacción de adición nucleófila. En otra realización, las condiciones de reacción comprenden un disolvente aprótico. En una realización preferente, el disolvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoximetano, dioxano, hexano, metil terc-butil éter, heptano, ciclohexano, y mezclas de los mismos. En otra realización preferente, el disolvente aprótico es tetrahidrofurano. En otra realización, las condiciones de reacción comprenden una temperatura menor o igual de 10 ºC. En otra realización, el $LiN(CH_3)_2$ se prepara poniendo en contacto dimetilamina con un alquil litio. Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarbilo de 1 a 8 átomos de carbono. En otra realización, el alquil litio es n-butil litio, terc-butil litio o hexil litio. En una realización preferente, el alquil litio es hexil litio. En otra realización, el compuesto de fórmula I se proporciona con un rendimiento de al menos 75%.

El compuesto de fórmula F o una sal del mismo se prepara típicamente poniendo en contacto un compuesto de fórmula D:



D

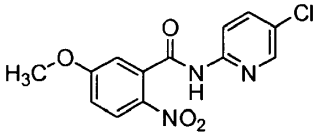
con un compuesto de fórmula E:



E

en condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula F o una sal del mismo. En otra realización, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dietil éter, dimetoximetano, dioxano, hexano, metil terc-butil éter, heptano, ciclohexano y mezclas de los mismos. En una realización preferente, las condiciones de reacción comprenden tetrahidrofurano como disolvente. En otra realización, el método se lleva a cabo de 19 ºC a 30 ºC. En otra realización, el compuesto de fórmula F se proporciona con un rendimiento de al menos 71 %. En otra realización, el compuesto de fórmula F se proporciona con un rendimiento de al menos 74%.

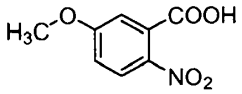
El compuesto de fórmula D se prepara típicamente exponiendo un compuesto de fórmula C:



C

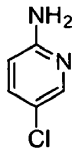
a condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula D. En otra realización, las condiciones de reacción comprenden hidrógeno gas en presencia de un catalizador. En otra realización, el catalizador es platino al 5% sulfurado sobre carbón. En otra realización, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de 19 ºC a 28 ºC y una presión de hidrógeno de 20 a 40 psi, preferentemente 30 psi. En una realización, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado del grupo que consiste en cloruro de metileno, etanol, metanol y acetato de etilo. En otra realización, las condiciones comprenden cloruro de metileno como disolvente. En otra realización, el compuesto de fórmula D se proporciona con un rendimiento de al menos 80%. En otra realización, el compuesto de fórmula D se proporciona con un rendimiento de al menos 85%.

El compuesto de fórmula C se prepara típicamente poniendo en contacto un compuesto de fórmula A:



A

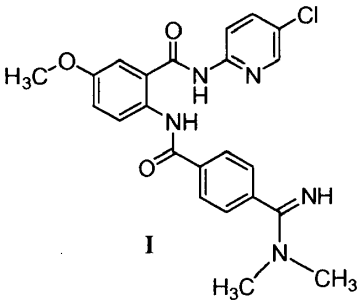
con un compuesto de fórmula B:



B

en condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula C. En otra realización, las condiciones de reacción comprenden una temperatura de 19 ºC a 28 ºC. En otra realización, las condiciones de reacción comprenden acetonitrilo como disolvente. En otra realización, las condiciones de reacción pueden contener además otros disolventes apróticos en una menor cantidad. En una realización, las condiciones de reacción comprenden oxicloruro de fósforo y piridina. En una realización preferente, las condiciones de reacción comprenden de aproximadamente 1 a 1,9 equivalentes de oxicloruro de fósforo, estando basados los equivalentes en el compuesto de fórmula A. En una realización preferente, la cantidad de oxicloruro de fósforo es menor de 1,5 equivalentes. En otra realización preferente, la cantidad de oxicloruro de fósforo es 1,2 equivalentes. En otra realización, el compuesto de fórmula C se proporciona con un rendimiento de al menos 84%. En otra realización, el compuesto de fórmula C se proporciona con un rendimiento de al menos 88%.

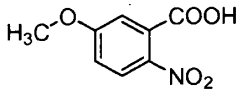
En otra realización, esta invención proporciona un método para la preparación de una sal maleato de un compuesto de fórmula I:



I

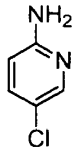
que comprende:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula A:



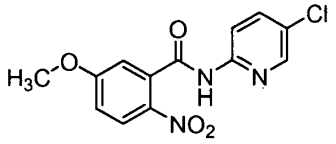
A

con un compuesto de fórmula B:



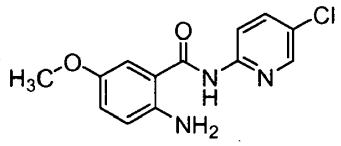
B

en condiciones de reacción para formar un compuesto de fórmula C:



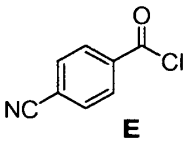
C ;

b) exponer el compuesto de fórmula C a condiciones de reacción para formar un compuesto de fórmula D:



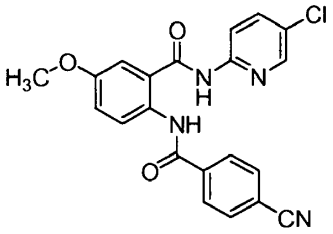
D ;

c) poner en contacto el compuesto de fórmula D con un compuesto de fórmula E:



E

en condiciones de reacción para formar un compuesto de fórmula F:



F

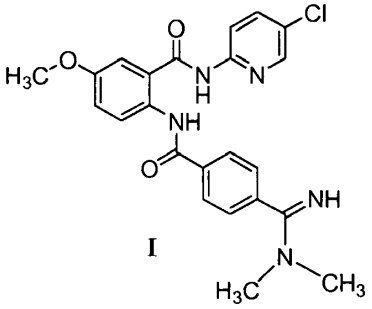
o una sal del mismo;

d) poner en contacto $LiN(CH_3)_2$ con el compuesto de fórmula F o una sal del mismo, en condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula I; y

e) poner en contacto el compuesto de fórmula I con al menos un equivalente molar de ácido maleico en una mezcla disolvente de alcanol C_{1-4} y agua a una temperatura de 10 ºC a 40 ºC en condiciones de reacción para formar la sal maleato del compuesto de fórmula I.

En otra realización, esta invención proporciona un método para la preparación de una sal maleato de un compuesto de fórmula I en una escala de kilogramos.

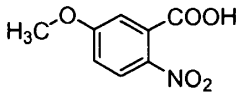
En otra realización, esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula I:



I

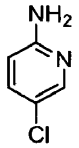
que comprende:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula A:



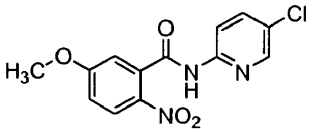
A

con un compuesto de fórmula B:



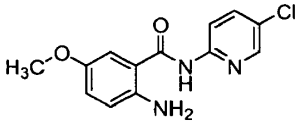
B

en condiciones de reacción que comprenden acetonitrilo como disolvente para formar un compuesto de fórmula C:



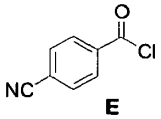
C ;

b) exponer el compuesto de fórmula C a condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula D:



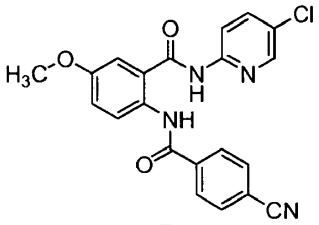
D ;

c) poner en contacto el compuesto de fórmula D con un compuesto de fórmula E:



E

en condiciones de reacción para formar un compuesto de fórmula F:



F

o una sal del mismo; y,

d) poner en contacto $LiN(CH_3)_2$ con el compuesto de fórmula F o una sal del mismo, en condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula I.

En otra realización, esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula A en una escala de kilogramos.

En una realización preferente, las condiciones de reacción para poner en contacto $LiN(CH_3)_2$ con el compuesto de fórmula F o sales del mismo para dar el compuesto de fórmula I comprenden condiciones de reacción de adición nucleófila. En otra realización, las condiciones de reacción comprenden un disolvente aprótico. En una realización preferente, el disolvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dietil éter, dimetoximetano, dioxano, hexano, metil terc-butil éter, heptano, ciclohexano y mezclas de los mismos. En otra realización preferente, el disolvente aprótico es tetrahidrofurano. En otra realización, las condiciones de reacción comprenden una temperatura menor de 10 ºC. En otra realización, el $LiN(CH_3)_2$ se prepara poniendo en contacto

dimetilamina con alquil litio. En otra realización, el alquil litio es n-butil litio, terc-butil litio o hexil litio. En una realización preferente, el alquil litio es hexil litio. En otra realización, el compuesto de fórmula I se proporciona con un rendimiento de al menos 75%.

En otra realización, esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula F o una sal del mismo en una escala de kilogramos.

B. Síntesis del compuesto de fórmula I

En la patente de Estados Unidos nº 6.844.367 (la patente '367) se describe una síntesis del compuesto de fórmula I comenzando con un compuesto de fórmula A. La presente invención proporciona una síntesis mejorada en la que las mejoras emplean condiciones más suaves y/o mayores rendimientos. Las condiciones más suaves incluyen menores temperaturas, menor cantidad de reaccionantes o subproductos, etc.

Las tablas siguientes comparan los procedimientos para preparar el compuesto de fórmula I y los intermedios que se describen en la patente '367 con el proceso de la presente invención. Debe apreciarse que las condiciones y rendimientos exactos listados en las tablas 1 a 3 se toman del ejemplo 259 de la patente '367, que describe un procedimiento para preparar N-{2-[N-(5-bromo(2-piridil))carbamoil]-4,5-dimetoxifenil}4-cianofenil)carboxamida, un compuesto similar al compuesto de fórmula F. El ejemplo 262 de la patente '367 expone que el compuesto de fórmula F se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 259.

Parte a) Preparación de un compuesto de fórmula C:

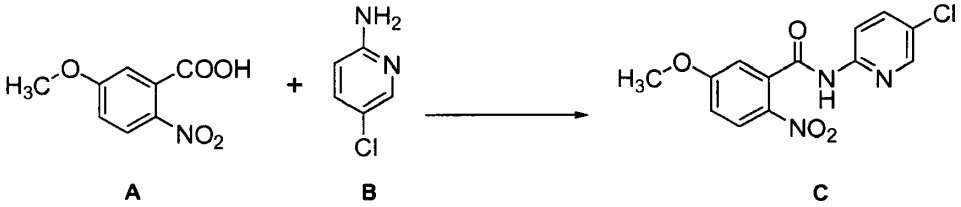


Tabla 1.

Condiciones de reacción	Patente de EE.UU. nº 6.844.367	Protocolo actual
Cantidad de A	10 mmol (1 eq.)	25 kg (1 eq.)
Cantidad de B	14 mmol (1,4 eq.)	16,3 kg (1 eq.)
Disolvente	piridina anhidra (50 ml)	piridina anhidra (30 kg, 3 eq.)
$POCl_3$	20 mmol (2 eq.)	23,3 kg, (1,2 eq.)
Otro disolvente	-	acetonitrilo (87,5 kg)
Temperatura	0 ºC a TA	19 ºC a 28 ºC
Tiempo	0,5 h	1 h
Rendimiento	80 %	88,2%

La preparación del compuesto de fórmula C implica acoplar el ácido carboxílico en el compuesto de fórmula A con la amina primaria en el compuesto de fórmula B. Este acoplamiento se lleva a cabo convirtiendo el ácido carboxílico en su cloruro de ácido usando oxicloruro de fósforo. Como se muestra en la tabla 1, la patente '367 usa 1,4 equivalentes del compuesto de fórmula B y 2 equivalentes de oxicloruro de fósforo mientras que el protocolo actual use 1 equivalente del compuesto de fórmula B y 1,2 equivalentes de oxicloruro de fósforo. Además, el protocolo actual comprende una mezcla de acetonitrilo y piridina. Esto reduce de forma significativa la cantidad de oxicloruro de fósforo tóxico y corrosivo y de piridina. La reducción de la relación del material de partida amino a material de partida ácido de 1,4:1 a 1:1 también suprime la necesidad de eliminar una gran cantidad de material de partida de acceso, simplificando el proceso de aislamiento. Como se ha puesto antes de manifiesto, las actuales condiciones de reacción más suaves proporcionan una mejora significativa en el rendimiento, 88,2% frente a un 80% indicado en la patente '367.

Parte b) Preparación de un compuesto de fórmula D:

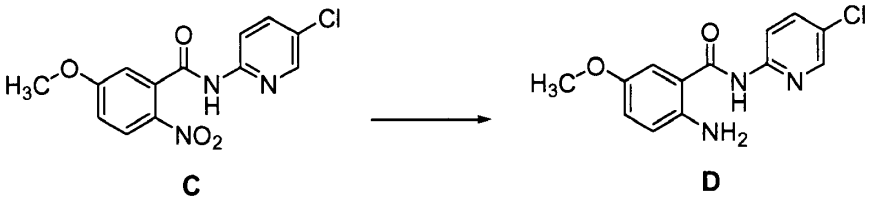


Tabla 2.

Condiciones de reacción	Patente de EE.UU. nº 6.844.367	Protocolo actual
Cantidad de C	0,83 mmol (1 eq.)	33 kg (1 eq.)
Agente reductor	$SnCl_2$ $2H_2O$ (4 mmol, 4,8 eq.)	H_2, Pt al 5%/C (sulfurado, 0,33 kg)
Disolvente	EtOAc (10 ml)	CH_2Cl_2 (578 kg)
Temperatura	reflujo	19 ºC a 31 ºC
Tiempo	1 h	30–60 h
Rendimiento	78%	89,5%

La preparación del compuesto de fórmula D implica la reducción del grupo nitro en el compuesto de fórmula C. Como se muestra en la tabla 2, la patente '367 usa 4,8 equivalentes de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ como agente reductor. El uso de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (apréciese que se requieren al menos 4,0 eq. de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ para completar esta reducción) produce una gran cantidad de $SnCl_4$ subproducto, que puede ser muy difícil de eliminar de la mezcla de reacción y que con frecuencia causa un problema significativo en el aislamiento del producto deseado de Formula D. El actual protocolo usa hidrogenación con hidrógeno gas con 1% en peso (estando basado el % en peso en la cantidad de compuesto de fórmula C) de Pt al 5% sulfurado/C como catalizador. La cantidad limitada de catalizador puede separarse fácilmente por filtración a través de un lecho de Celite, quedando solo el producto en un disolvente. Esto simplifica de forma significativa el proceso de aislamiento, en especial para una gran escala, tal como en preparaciones a una escala de cientos de gramos o de kilogramos. Además, la patente '367 usa acetato de etilo como disolvente y la reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo (77 ºC) mientras que el protocolo actual usa cloruro de metileno como disolvente y la reacción se lleva a cabo a 19–28 ºC. Así, el protocolo actual, independientemente del uso de condiciones de reacción más suaves, proporciona una mejora significativa en el rendimiento, 89,5% frente a 78% indicado en la patente '367.

Parte c) Preparación de un compuesto de fórmula F:

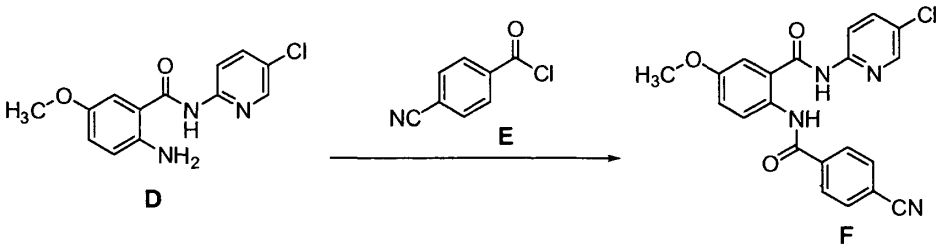


Tabla 3.

Condiciones de reacción	Patente de EE.UU. nº 6.844.367	Protocolo actual
Cantidad de D	0,57 mmol (1 eq.)	26,4 kg (1 eq.)
Cantidad de E	0,85 mmol (1,5 eq.)	17,2 kg (1,1 eq.)

Disolvente	CH_2Cl_2 (10 ml)	THF (548 kg)
Piridina	3 ml	2,9 kg
Temperatura	TA	19 ºC a 30 ºC
Tiempo	inmediato	2 h
Producto	F	sal HCl de F
Rendimiento	70%	74,8%

La preparación del compuesto de fórmula F implica el acoplamiento de la amina primaria en el compuesto de fórmula D con el cloruro de ácido en el compuesto de fórmula E. Como se muestra en la tabla 3, la patente de Estados Unidos 6.844.367 usa 1,5 equivalentes del compuesto de fórmula E mientras que el protocolo actual usa 1,1. equivalentes del compuesto de fórmula E. La patente '367 usa cloruro de metileno como disolvente mientras que el protocolo actual usa tetrahidrofurano como disolvente. Así, el protocolo actual usa menos cantidad de compuesto de fórmula E y proporciona una mejora en el rendimiento, 74,8% frente a 70% indicado en la patente '367.

Parte d) Preparación de un compuesto de fórmula I:

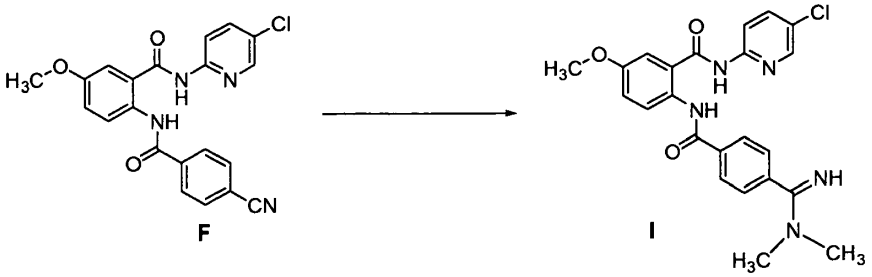


Tabla 4. (Las condiciones indicadas para la patente '367 se toman del ejemplo 263 que describe una preparación para un compuesto similar, N-(5-cloro(2-piridil))-(5-metoxi-2-{[4-(1-metil(2-imidazolin-2-il))fenil]-carbonilamino}fenil) carboxamida. El ejemplo 266 de la patente '367 indica que el compuesto de fórmula I se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 263).

Condiciones de reacción	Patente de EE.UU. nº 6.844.367	Protocolo actual
Cantidad de F	100 mg convertidos a sal HCl de intermedio metoxi imidato en MeOH (5 ml) y EtOAC (5 ml) a 0 ºC haciendo pasar HCl gas	31,5 kg (1 eq.) como sal HCl
Cantidad de dimetil amina	0,76 ml	161 kg (5 eq.), 2M en THF
Disolvente	MeOH anhidro (10 ml)	THF (349 kg)
Hexil litio	-	97,2 kg (4,5 eq, 2,3 M)
Temperatura	reflujo	-3 ºC a 10 ºC
Tiempo	1 h	1 h
Rendimiento	-	76,7%

La preparación del compuesto de fórmula I implica la conversión del nitrilo en el compuesto de fórmula F al grupo amidino. Como se muestra en la tabla 4, la patente '367 usa un método de dos etapas en el que el nitrilo en el compuesto de fórmula F se convierte primero en el intermedio metoxi imidato mediante reacción con metanol y el HCl gas altamente corrosivo. Esto va seguido por una segunda etapa de reacción con dimetilamina en metanol a reflujo (65 ºC) para dar el compuesto de fórmula I. El protocolo actual usa un método en dos etapas en el que la adición del anión de dimetilamina al nitrilo en la sal HCl del compuesto de fórmula F en tetrahidrofurano de -3 ºC a 10 ºC proporciona el compuesto de fórmula I con un rendimiento de 76,7 %. Así, el protocolo actual usa un método en una etapa con condiciones más suaves.

C. Prevención y tratamiento de estados de enfermedad caracterizados por trombosis no deseada

El compuesto y/o la sal preparado por la presente invención se puede usar para prevenir o tratar un estado patológico en un mamífero caracterizado por trombosis no deseada mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal maleato del compuesto de fórmula I. La sal maleato del compuesto de fórmula I se puede usar bien sola o en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables para prevenir la aparición de un estado patológico caracterizado por trombosis no deseada. El tratamiento profiláctico puede tener beneficios sustanciales para un paciente que tenga riesgo de enfermedad, gracias a su menor tratamiento médico y a sus costes sicológicos y físicos asociados, así como a un ahorro de costes directos gracias a que se evita el tratamiento prolongado de un paciente. Para pacientes en los que no se detecta un estado patológico de forma suficientemente temprana para prevenir la aparición, el compuesto y/o la sal de la presente invención se puede usar solo o en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables para tratar el estado patológico.

El compuesto y/o la sal preferente de la presente invención se caracteriza por su capacidad para inhibir la formación de trombos con efectos aceptables sobre las medidas clásicas de parámetros de coagulación, plaquetas y función plaquetaria, y niveles aceptables de complicaciones hemorrágicas asociadas con su uso. Los estados patológicos caracterizados por trombosis no deseada incluirán los que están relacionados con la vasculatura arterial y venosa.

Con respecto a la vasculatura arterial coronaria, la formación anómala de trombos caracteriza la ruptura de una placa aterosclerótica establecida que es la principal causa de infarto agudo de miocardio y de angina inestable, siendo también característica de la formación de trombos coronarios oclusivos originados por una terapia trombolítica o por angioplastia coronaria percutánea transluminal (PTCA).

Con respecto a la vasculatura venosa, la formación anómala de trombos caracteriza los estados patológicos observados en pacientes que sufren cirugía mayor en sus extremidades inferiores o en el área abdominal y que con frecuencia sufren la formación de trombos en la vasculatura venosa originados por un flujo sanguíneo reducido en la extremidad afectada y una predisposición a embolia pulmonar. La formación anómala de trombos se caracteriza además por coagulopatía intravascular diseminada que se produce habitualmente en ambos sistemas vasculares durante el choque séptico, ciertas infecciones virales y cáncer, un estado patológico en el que hay un rápido consumo de factores de coagulación y coagulación sistémica lo que da como resultado la formación de trombos potencialmente mortales que se presentan en toda la microvasculatura conduciendo a insuficiencia multiorgánica.

Se cree que los compuestos de la presente invención, seleccionados y usados como se divulga en el presente documento, son de utilidad para prevenir o tratar un estado patológico caracterizado por trombosis no deseada, tales como (a) el tratamiento o prevención de cualquier síndrome coronario agudo mediado por trombos incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, angina resistente al tratamiento, trombo coronario oclusivo después de terapia trombolítica o después de angioplastia coronaria, (b) el tratamiento o prevención de cualquier síndrome cerebrovascular mediado por trombos incluyendo ictus embólico, ictus trombótico o ataques isquémicos transitorios, (c) el tratamiento o prevención de cualquier síndrome trombótico que se produzca en el sistema venoso incluyendo trombosis venosa profunda o embolia pulmonar que se produzca bien de forma espontánea o en el marco de un proceso neoplásico, cirugía o traumatismo, (d) el tratamiento o prevención de cualquier coagulopatía, incluyendo coagulación intravascular diseminada (incluyendo el marco de choque séptico u otra infección, cirugía, embarazo, traumatismo o tromboangitis obliterante, o enfermedades trombóticas asociadas con trombocitopenia inducida por heparina, (e) el tratamiento o prevención de cualquier complicación trombótica asociada con circulación extracorpórea (por ejemplo, diálisis renal, baipás cardiopulmonar u otro procedimiento de oxigenación, plasmaforesis), (f) el tratamiento o prevención de complicaciones trombóticas asociadas con instrumentación (por ejemplo, cateterización cardíaca o intravascular de otro tipo, bomba de globo intraórtica, endoprótesis coronaria o válvula cardíaca), y (g) los relacionados con la colocación de dispositivos protésicos.

Por consiguiente, un método para tratar un estado patológico en un mamífero caracterizado por trombosis no deseada comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. Estados de enfermedad que se pueden tratar usando los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina inestable, angina resistente al tratamiento, trombo coronario oclusivo producido después de terapia trombolítica o después de angioplastia coronaria, un síndrome cerebrovascular mediado por trombos, ictus embólico, ictus trombótico, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, tromboangitis obliterante, enfermedad trombótica asociada con trombocitopenia inducida por heparina, complicaciones trombóticas asociadas con circulación

extracorpórea, complicaciones trombóticas asociadas con instrumentación, complicaciones trombóticas asociadas con la colocación de dispositivos protésicos, formación de trombos coronarios oclusivos originada por terapia trombolítica o por angioplastia coronaria percutánea transluminal, formación de trombos en la vasculatura venosa, coagulopatía intravascular diseminada, un estado patológico en el que hay un rápido consumo de factores de coagulación y de coagulación sistémica que da como resultado la formación de trombos potencialmente mortales que se producen en toda la microvasculatura conduciendo a insuficiencia multiorgánica, ictus hemorrágico, diálisis renal, oxigenación sanguínea y cateterización cardíaca.

La sal maleato del compuesto de fórmula I también se puede usar siempre que se requiera inhibición de la coagulación sanguínea tal como para prevenir la coagulación de sangre completa almacenada o para prevenir la coagulación de otras muestras biológicas para su análisis o almacenamiento. Así, los inhibidores de la coagulación de la presente invención se pueden añadir a, o poner en contacto con, la sangre completa almacenada o con cualquier medio que contenga o se sospeche que contiene factores de coagulación plasmática y en los que se desea que se inhiba la coagulación sanguínea, por ejemplo, cuando se pone en contacto sangre de mamífero con material seleccionado del grupo que consiste en injertos vasculares, endoprótesis vasculares, prótesis ortopédicas, prótesis cardíacas y sistemas de circulación extracorpórea.

Además de ser útil para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferentes incluyen caballos, perros y gatos.

D. Administración

Las formulaciones líquidas terapéuticas se disponen por lo general en un recipiente que tiene un orificio de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de solución intravenosa que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica.

Las dosis terapéuticamente eficaces se pueden determinar por métodos *in vitro* o *in vivo*. Para cada compuesto y/o sal particular de la presente invención, se pueden realizar determinaciones individuales para determinar la dosis óptima requerida. El intervalo de dosis terapéuticamente eficaces estará influenciado por la vía de administración, los objetivos terapéuticos y el estado del paciente. Para inyección mediante una aguja hipodérmica, se puede dar por supuesto que la dosis se libera en los fluidos corporales. Para otras vías de administración, se deberá determinar para cada compuesto individualmente la eficacia de absorción por métodos bien conocidos en farmacología. Por consiguiente, puede ser necesario para el encargado del tratamiento valorar la dosis y modificar la vía de administración según se requiera para obtener el efecto terapéutico óptimo. La determinación de niveles de dosis eficaces, es decir, los niveles de dosis necesarios para conseguir el resultado deseado, se determinarán fácilmente por un experto en la técnica. De forma típica, las aplicaciones de los compuestos se inician a los menores intervalos de dosis, incrementándose los niveles de dosis hasta que se consigue el efecto deseado.

Coadyuvantes típicos que se pueden incorporar en comprimidos, cápsulas, pastillas y similares son ligantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, y excipientes tales como celulosa microcristalina, agentes disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, lubricantes tales como estearato de magnesio, edulcorantes como sacarosa o lactosa, o aromatizantes. Cuando la forma de dosificación es una cápsula, además de los materiales anteriores puede contener también vehículos líquidos tales como agua, solución salina o un aceite graso. Se pueden usar otros materiales de diversos tipos como revestimientos o como modificadores de la forma física de la dosis unitaria. Las composiciones estériles para inyección se pueden formular de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, puede ser deseada la disolución o suspensión del compuesto activo en un vehículo tal como un aceite o un vehículo graso sintético como oleato de etilo, o en un liposoma. Se pueden incorporar tampones, conservantes, antioxidantes y similares de acuerdo con la práctica farmacéutica aceptada.

E. Tratamientos de combinación

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en combinación con otros agentes terapéuticos o de diagnóstico. En ciertas realizaciones preferentes, los compuestos de esta invención se pueden administrar junto con otros compuestos prescritos de forma típica para estos estados patológicos de acuerdo con la práctica médica generalmente aceptada tales como anticoagulantes, trombolíticos u otros antitrombóticos, incluyendo inhibidores de la agregación plaquetaria, activadores del plasminógeno tisular, uroquinasa, prouroquinasa, estreptoquinasa, heparina, aspirina o warfarina. Los compuestos de la presente invención pueden activar de una forma sinérgica para prevenir la reoclusión después de una tratamiento trombolítico exitoso y/o reducir el tiempo hasta la reperfusión. Estos compuestos también pueden permitir el uso de dosis reducidas de los agentes trombolíticos y, por tanto, minimizar posibles efectos secundarios hemorrágicos. Los compuestos de esta invención se pueden utilizar *in vivo,* normalmente en mamíferos tales como primates, seres humanos, ganado ovino, equino, porcino, perros, gatos, ratas y ratones, o *in vitro.*

IV. Ejemplos

A no ser que se indique de otro modo, las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

A% = área porcentual total

ac. = acuoso

cm = centímetro

d = doblete

EDTA = ácido etilendiaminatetraacético

eq. = equivalente

EtOH = etanol

g = gramo

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

h = hora

Hz = hertz

IR = infrarrojo

J = constante de acoplamiento

kg = kilogramo

l = litro

LOD = límite de detección

M = molar

m = multiplete

Me = metilo

MeO = metoxi

MeOH = metanol

mg = miligramo

min. = minuto

ml = mililitro

mm = milímetro

MTBE = metil terc-butil éter

N = Normal

nM = nanomolar

RMN = Resonancia Magnética Nuclear

s = singlete

TDS = sólidos disueltos totales

THF = tetrahidrofurano

µM = micromolar

Ejemplo 1: Preparación de una sal maleato de un compuesto de fórmula I

Preparación a escala de gramos

En un matraz de fondo redondo de 1500 ml y tres bocas equipado con un condensador, se cargó el compuesto base libre de fórmula I (25 g; 1 eq.) y se añadió mientras se agitaba EtOH/agua 9:1 (500 ml). La suspensión resultante se

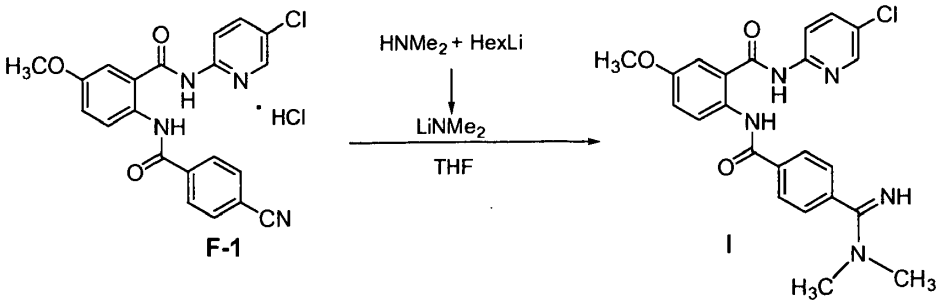
calentó hasta 70 ºC. Se añadió gota a gota ácido maleico (12,77 g; 2 eq.) en forma de una solución (100 ml de EtOH/agua 9:1) y después de haber añadido 50 ml, la solución se hizo claramente más transparente. Al completar la adición de la solución de ácido maleico se mantuvo la temperatura a 80 ºC durante 5 minutos. Se dejó enfriar el recipiente lentamente hasta 45 ºC y se añadieron entonces 400 ml de MTBE. La solución se agitó durante otras 12 horas. El precipitado resultante se filtró y se secó a vacío. Se recuperó la sal maleato del compuesto de fórmula I con un rendimiento de 45% (14,2 g).

Preparación a escala de kilogramos

Se cargó el compuesto de fórmula I (24,6 kg) en un reactor GLMS de 760 l (Reactor A). Se añadieron ácido maleico (12,7 kg, 2,0 equivalentes), etanol (445 kg, 18,1 partes) y agua de alta pureza (140 kg, 5,7 partes). La mezcla de reacción se ajustó hasta 22 ºC (19-25 ºC) y se agitó a dicha temperatura durante aproximadamente 1 h, luego se transfirió a un filtro de pulido en un reactor Hastelloy acondicionado de 780 l (Reactor B). La bomba y tuberías del Reactor A se aclararon hacia al Reactor B con más etanol (aproximadamente 45 kg) mediante el filtro de pulido. El filtrado se concentró a vacío con una temperatura máxima de baño de glicol caliente (para calentar la camisa del reactor) de 45 ºC, hasta que quedaban aproximadamente 140 l (5,7 partes en volumen). Se tomaron muestras del contenido del Reactor B para la RMN en proceso, que mostró que la relación molar de etanol : sal maleato del compuesto de fórmula I era 26. Se cargó en el Reactor B agua de alta pureza (49 kg, 2,0 partes) y se reanudó la concentración a vacío hasta que se consiguió un volumen del recipiente de aproximadamente 140 l (5,7 partes en volumen). La RMN en proceso indicó que la relación molar de etanol : sal maleato del compuesto de fórmula I era de 14. Se cargó de nuevo agua de alta pureza (49 kg, 2,0 partes) y se reanudó la concentración a vacío obteniendo un volumen de recipiente de aproximadamente 140 l. La RMN en proceso mostró que la relación molar de etanol : sal maleato del compuesto de fórmula I era 5. La temperatura del contenido del Reactor B se ajustó a 22 ºC (19-25 ºC) y se confirmó la formación de una suspensión visualmente. Se agitó la mezcla de reacción a 22 ºC (19-25 ºC) durante aproximadamente 2 horas y luego se filtró en una centrífuga de 76,2 cm (30") provista de una tela filtrante. La bomba y tuberías del Reactor B se aclararon hacia la centrífuga de 76,2 cm (30") mediante un filtro de pulido con dos partes de agua de alta pureza (aproximadamente 30 kg cada una). Se tomaron muestras de la torta del filtro para la HPLC en proceso, que mostró que la pureza del producto era de 99,1 % de A, la mayor impureza era de 0,26% de A y, por tanto, la recristalización no era necesaria. La torta del filtro (33,1 kg) se secó a vacío con una temperatura máxima de baño de glicol caliente (para calentar la camisa del secador) de 40 ºC. Después de aproximadamente 30,5 horas, el análisis de LOD en proceso indicó un contenido de disolvente de 0%. Se descargó el producto secó (26,4 kg) y se almacenó a 2-8 ºC. El rendimiento de producto final fue ligeramente superior que el esperado en un 85% (esperado 50-80%). La pureza de la sal maleato se midió por la presencia de contenido de amidina hidrolizada medido por HPLC, y se encontró que la pureza era >99%.

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,0 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,2 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,95 – 8,15 (m, 2H), 8,12 (m), 8,18 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 11,0 (s, 1H), 11,2 (s, 1H); IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 1685, 1600, 1515, 1380, 1270, 1200, 1100, 1050, 880, 800, 710.

Ejemplo 2: Preparación del compuesto de fórmula I



Preparación a escala de gramos

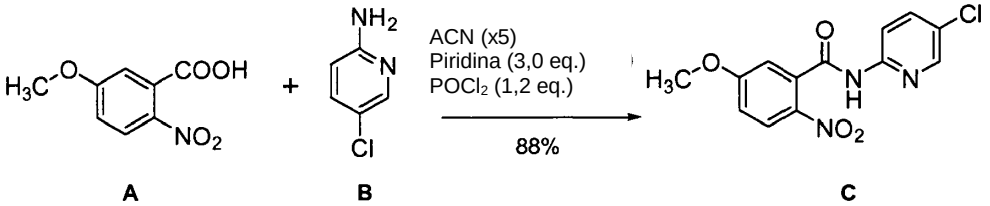
Se preparó una suspensión del compuesto de fórmula F-1 (455 g, 1,0 eq.) en THF (4,67 kg, 10,3 partes) y se ajustó hasta <10 ºC. Se preparó dimetil amida de litio como sigue: se añadió hexil litio (2,3 N/hexano, 2,45 l, 5,5 eq.) a una solución de dimetilamina (2 N/THF, 2,8 l, 5,5 eq.) manteniendo la temperatura <10 ºC. Se cargó la solución de dimetilamida de litio en la suspensión que contenía el compuesto de fórmula F-1 manteniendo la temperatura del recipiente <10 ºC. Se controló el progreso de la reacción por HPLC en proceso que confirmó que la cantidad de compuesto de fórmula F-1 era < 1,0 A%. Se preparó una solución tampón de $NaHCO_3$ (490 g, 1,1 partes, 5,7 eq.) y Na_2CO_3 (490 g, 1,1 partes, 4,5 eq.) en agua desionizada (6,6 kg, 14,51 partes), y la mezcla de reacción anterior se transfirió a esta solución acuosa manteniendo la temperatura < 5 ºC. El producto precipitó y la suspensión resultante se ajustó a 20 ºC durante un período de 12 h. Se filtró el sólido y la torta del filtro resultante se lavó con 3,5 kg (7,7 partes) de agua desionizada. El sólido se separó por filtración usando un filtro en el banco con una frita de vidrio gruesa, y se aclaró hacia delante con etanol absoluto frío (0-5 ºC) (628 g, 1,4 partes). El producto se secó a 30-35 ºC. El producto seco se obtuvo en una cantidad de 458 g (73% de rendimiento).

Preparación a escala de kilogramos

Se preparó una suspensión del compuesto de fórmula F-1 (31,5 kg, 1,0 eq.) en THF (251 kg, 8,0 partes) en un reactor Hastelloy de 780 l (Reactor A) y se ajustó a 0 ºC (-3 a 3 ºC). Se cargaron en un reactor GLMS de 1900 l (Reactor B) dimetilamina 2 M en THF (161,0 kg, 5,0 eq.) y THF (63 kg, 2 partes) y se ajustó a 0 ºC (-3 a 3 ºC) con agitación máxima. Se cargó lentamente hexil litio (2,3 M, 97,2 kg, 4,5 eq.) en el Reactor B mientras se mantenía una temperatura máxima de 10 ºC. Se aclararon la bomba y las tuberías hacia el Reactor B con THF (3,2 kg). El contenido del B se ajustó a 0 ºC (-3 a 3 ºC), luego se transfirió al Reactor A manteniendo la temperatura del Reactor A ≤ 10 ºC. La bomba y tuberías del Reactor B se aclararon hacia delante con THF (31,4 kg, 1,0 parte). Se ajustó el contenido del Reactor A a 0 ºC (-3 a 3 ºC), y se agitó a esta temperatura hasta que se completó la reacción, que se verificó por HPLC (1-2 horas). Después de aproximadamente 1 hora de agitación, el análisis por HPLC en proceso indicó que quedaba un 0% de A material de partida (criterio en proceso: máximo 1% de A). El contenido del Reactor A se ajustó a -5 ºC (-8 a -3 ºC). Se llevó a cabo una limpieza en proceso del Reactor B con agua. Se cargaron en el Reactor B dos soluciones acuosas previamente preparadas [$NaHCO_3$ (35,0 kg, 1,1 partes) en agua (236 kg, 7,5 partes), y Na_2CO_3 (35,0 kg 1,1 partes) en agua (236 kg, 7,5 partes)] y se ajustó a -3 ºC (0 a 6 ºC). Se trasfirió el contenido del Reactor A al Reactor B a través de una tubería aislada, manteniendo la temperatura del Reactor B de -8 ºC a un máximo de 5 ºC. La bomba y tuberías del Reactor A se aclararon hacia delante con THF frío [-5 ºC (-8 a -3 ºC)] (31,4 kg, 1,0 parte). Se ajustó el contenido del Reactor B a 22 ºC (19-25 ºC) y se agitó durante aproximadamente 3 horas. Se confirmó visualmente la formación de una suspensión y se filtró el contenido del Reactor B en una centrífuga de 76,2 cm (30") provista de una tela filtrante. Se aclararon la bomba y tuberías del Reactor B sobre la centrífuga de 76,2 cm (30") provista de una tela filtrante con agua potable (63 kg, 2 partes). Se trasfirió de nuevo la torta del filtro húmeda (66,5 kg) al Reactor B y se sometió a un lavado de la suspensión con agua potable (1005 kg, 32 partes) a 22 ºC (19-25) ºC durante aproximadamente 1 h. Se filtró el producto en la centrífuga de 76,2 cm (30") (después de la limpieza en proceso y provista de una tela filtrante), y se aclararon las tuberías y bomba del Reactor B hacia delante con agua potable (63 kg, 2 partes). Se tomaron muestras del agua de aclarado para el análisis por TDS, que se encontró que era 0,46%. La bomba, tuberías y torta del filtro húmeda del Reactor B se aclararon de nuevo con etanol frío [0 ºC (-3 a 3 ºC)] (44 kg, 1,39 partes). Se secó la torta del filtro húmeda a vacío con una temperatura máxima del baño de agua (para calentar la camisa del secador) de 35 ºC. El LOD en proceso fue de 0% después de aproximadamente 24 horas de secado y se descargó el producto (24,8 kg) con un rendimiento de 76,7%. La HPLC mostró una pureza de 98 %, con una impureza desclorada de 1,14 %.

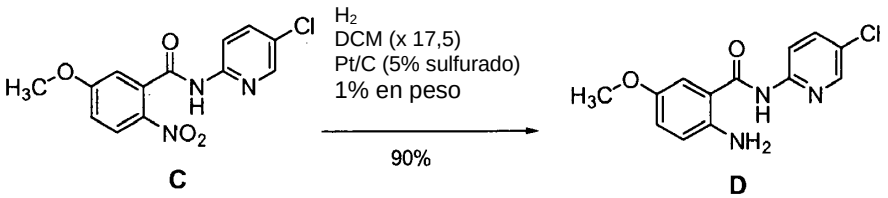
Ejemplo 3: Preparación del compuesto de fórmula F-1

Etapa 1. Síntesis de 2-nitro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metoxi-benzamida (C)



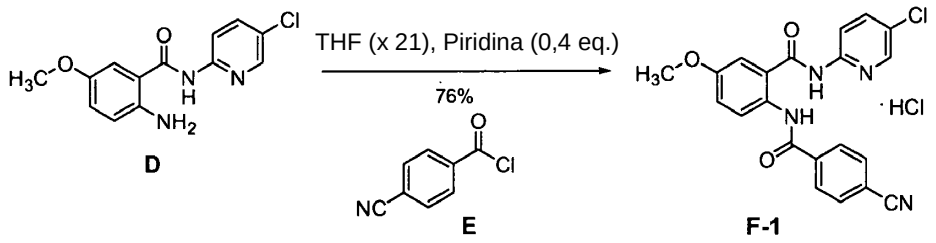
Se cargaron en un reactor GLMS de 380 l ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (A) (25,0 kg, 1,0 eq.), 2-amino-5-cloropiridina (B) (16,3 kg, 1,0 eq.) y acetonitrilo (87,5 kg, 3,5 partes). Se ajustó la mezcla de reacción a 22 ºC (19-25 ºC) y se añadió piridina anhidra (30,0 kg, 3,0 eq.). Se aclararon la bomba y tuberías hacia delante con acetonitrilo (22,5 kg, 0,9 partes), y se ajustó el contenido del reactor a una temperatura de 19-22 ºC. Se cargó oxicloruro de fósforo (23,3 kg, 1,20 eq.) en el contenido del reactor a través de una bomba de dosificación, manteniendo la temperatura de 25 ºC (22-28 ºC). Se aclararon la bomba de dosificación y las tuberías hacia delante con acetonitrilo (12,5 kg, 0,5 partes), manteniendo la temperatura a 25 ºC (22-28 ºC). La mezcla de reacción cambió normalmente de una suspensión a una solución trasparente después de la adición de aproximadamente 1/3 del $POCl_3$. Al finalizar la adición, se volvió turbia. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción a 25 ºC (22-28 ºC) durante aproximadamente 1 hora, momento en el cual el análisis HPLC confirmó la finalización de la reacción. La solución se enfrió hasta 15 ºC (12-18 ºC) y se cargó lentamente agua potable (156,3 kg, 6,25 partes) manteniendo la temperatura de reacción entre 12 y 30 ºC. Se ajustó entonces la mezcla de reacción a 22 ºC (19-25 ºC) y se agitó durante aproximadamente 5 horas hasta que cesó la exotermia. Se confirmó visualmente la formación de una suspensión y se filtró el contenido del reactor en un filtro de vacío a presión provisto con una tela filtrante. Se aclararon el reactor, bomba y tuberías hacia delante en el filtro de vacío a presión con dos porciones de agua potable (62,5 kg, 2,5 partes cada una). El filtrado tenía un valor de pH de 7. El producto (41,8 kg) se secó a vacío con una temperatura máxima de baño de agua (para calentar la camisa del secador) de 50 ºC. Después de aproximadamente 12 horas, el análisis de LOD en proceso indicó un contenido de disolvente de 0,72%. El producto seco (C) se descargó (34,4 kg) con un rendimiento de 88,2% y una pureza de 99,1 % por HPLC.

Etapa 2. Síntesis de 2-amino-N-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metoxi-benzamida (D)



Se cargaron en un reactor Hastelloy de 780 l, compuesto C (33 kg, 1,0 eq.), platino al 5% sobre carbón (sulfurado, 0,33 kg, 0,010 partes) y diclorometano (578 kg, 17,5 partes). Se comenzó la agitación y se ajustó el contenido del reactor a 22 ºC (19-25 ºC). El reactor se presurizó con aproximadamente 206,8 kPa (30 psi) de hidrógeno y la mezcla de reacción se calentó suavemente hasta 28 ºC (25-31 ºC). Se llevó a cabo la hidrogenación del reactor a una presión de aproximadamente 206,8 kPa (30 psi) a 28 ºC (25 a 31 ºC; máximo 31 ºC) hasta que se completó la reacción por HPLC. Después de 16,5 horas se consideró la reacción completa después de confirmar la desaparición del material de partida (0,472 A%). Se hizo circular el contenido del reactor a través de una almohadilla de Celite acondicionada (0,2-0,5 kg de Celite acondicionada con 20-55 kg de diclorometano) preparado en un de placas tipo Sparkler de 20,32 cm (8 “) para separar el catalizador de platino. Se aclararon el reactor y el lecho de Celite hacia delante con dos porciones de diclorometano (83 kg, 2,5 partes cada una). Se trasfirió el filtrado a en un reactor GLMS de 570 l a presión atmosférica y se concentró hasta aproximadamente 132 l (4 partes en volumen). Se cagó etanol (69 kg, 2,1 partes) y se continuó la concentración a presión atmosférica hasta aproximadamente 99 l (3 partes en volumen). La RMN en proceso indicó que el contenido de diclorometano era 39%. Se cargó de nuevo etanol (69 kg, 2,1 partes) y continuó la concentración de nuevo hasta 99 l (3 partes en volumen). La RMN en proceso indicó que el contenido de diclorometano era 5%. La mezcla de reacción se ajustó entonces a 3 ºC (0 a 6 ºC), se agitó durante aproximadamente 1 hora y se filtró la suspensión resultante en un filtro de vacío a presión con camisa provisto con una tela filtrante. El reactor, la bomba y las tuberías se aclararon hacia delante con etanol frío [3 ºC (0-6 ºC)] (26 kg, 0,8 partes). Se secó la torta del filtro húmeda (36,6 kg) a vacío a 40-50 ºC con una temperatura máxima de baño de agua (para calentar la camisa del secador) de 50 ºC. El análisis LOD después de 12,5 horas indicó que el contenido de disolvente era de 0,1%. El producto seco (D) se descargó (26,4 kg) con un rendimiento de 89,5%. La HPLC mostró una pureza de A de 98,4%, con impurezas descloradas de un 0,083 %.

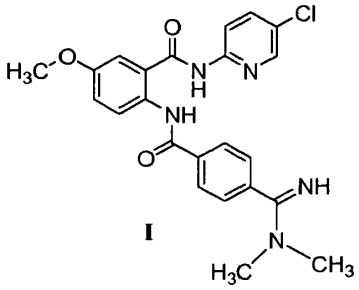
Etapa 3. Síntesis de clorhidrato de N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-(4-ciano-benzoil-amino)-5-metoxi-benzamida (F-1)



Se cargó en un reactor Hastelloy de 780 l, cloruro de 4-cianobenzoilo (E) (17,2 kg, 1,1 eq.) y THF (92 kg, 3,5 partes). Se agitó el contenido del reactor a 22 ºC (19-25 ºC) hasta que se habían disuelto todos los sólidos. La solución resultante se trasfirió a un receptor inferior y se aclaró el reactor hacia delante con THF (26 kg, 1 parte). Se cargaron el Compuesto D (26,4 kg, 1 eq.), THF (396 kg, 15 partes) y piridina (2,90 kg, 0,4 eq.) en un reactor limpio. Se aclararon la bomba y las tuberías hacia delante con THF (34 kg, 1,3 partes). Por medio de una bomba dosificadora, se cargó en el reactor solución de cloruro de 4-cianobenzoilo/THF, manteniendo la temperatura a ≤ 30 ºC y aclarando hacia delante con THF (aproximadamente 10 kg). La suspensión color amarillo resultante se agitó a 22 ºC (19-25 ºC) durante aproximadamente 2 horas. La HPLC en proceso realizada después de 2 horas mostró un contenido de compuesto de fórmula D de 0%, indicando la finalización de la reacción. La suspensión se filtró en un filtro de vacío a presión provisto con una tela filtrante. Se aclararon el reactor, la bomba, las tuberías y la torta del filtro con tres porciones de etanol (aproximadamente 15 kg de cada una). La torta del filtro húmeda se descargó (65,4 kg) y se volvió a trasferir al reactor para el lavado de la suspensión en etanol (317 kg, 12 partes) a 22 ºC (19-25 ºC) durante aproximadamente 1 h. Se filtró la suspensión en el filtro de vacío a presión y se aclararon el reactor, la bomba, las tuberías y la torta del filtro con dos porciones de etanol (aproximadamente 15 kg de cada una) y dos porciones de THF (aproximadamente 15 kg de cada una). Se secó la torta del filtro húmeda a vacío con una temperatura máxima de baño de glicol caliente (para calentar la camisa del secador) de 40 ºC. Después de 14,5 horas, el LOD fue 0,75%. El material secado se molió (tamiz de 0,3175 cm (0,125”)) dando 31,8 kg de producto, que se secó a vacío durante otras 10,5 horas. El LOD después de secar fue de 1,8%, y se descargó el producto (31,5 kg) con un rendimiento de 74,8% (esperado 60-90%). La HPLC mostró una pureza de 100 %.

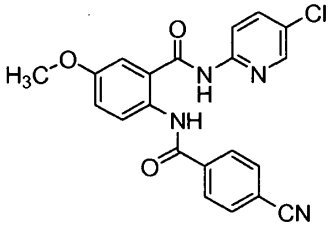
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula I:



I

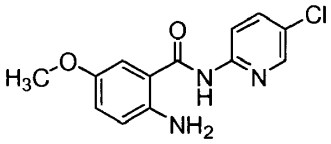
que comprende poner en contacto $LiN(CH_3)_2$ con un compuesto de fórmula F:



F

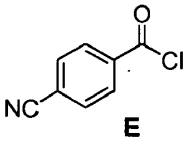
o una sal del mismo, para formar el compuesto de fórmula I,

en el que el compuesto de fórmula F o una sal del mismo se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula D:



D

con un compuesto de fórmula E:



E

para formar el compuesto de fórmula F o una sal del mismo.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se forma en condiciones de reacción que comprenden un disolvente aprótico.

3. El método de la reivindicación 2, en el que el disolvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dietil éter, dimetoximetano, dioxano, hexano, metil terc-butil éter, heptano, ciclohexano y mezclas de los mismos.

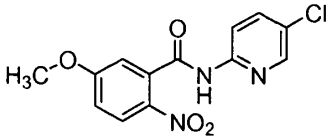
4. El método de la reivindicación 2, en el que el disolvente aprótico es tetrahidrofurano.

5. El método de la reivindicación 1, en el que el $LiN(CH_3)_2$ se prepara poniendo en contacto dimetilamina con alquil litio.

6. El método de la reivindicación 5, en el que el alquil litio se selecciona del grupo que consiste en n-butil litio, terc-butil litio y hexil litio.

7. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se forma en condiciones de reacción que comprenden tetrahidrofurano como disolvente.

8. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula D se prepara reduciendo un compuesto de fórmula C:



C

para formar el compuesto de fórmula D.

9. El método de la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula D se forma en condiciones de reacción que comprenden hidrógeno gas en presencia de un catalizador.

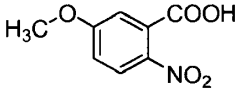
10. El método de la reivindicación 9, en el que catalizador es platino al 5% sulfurado sobre carbón.

11. El método de la reivindicación 8, en el que (i) el compuesto de fórmula D se forma en condiciones de reacción que comprenden una temperatura de 19 ºC a 28 ºC; o

(ii) el compuesto de fórmula D se forma en condiciones de reacción que comprenden un disolvente seleccionado del grupo que consiste en cloruro de metileno, etanol, metanol y acetato de etilo; o

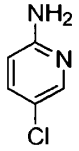
(iii) el compuesto de fórmula D se forma en condiciones de reacción que comprenden cloruro de metileno como disolvente.

12. El método de la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula C se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula A:



A

con un compuesto de fórmula B:



B

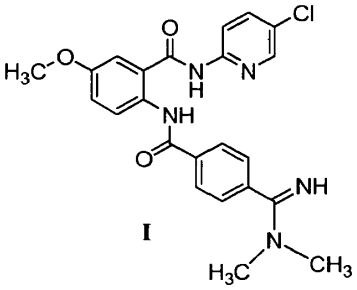
en condiciones de reacción que comprenden acetonitrilo como disolvente para formar el compuesto de fórmula C.

13. El método de la reivindicación 12, en el que

(i) las condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula C comprenden una temperatura de 19 ºC a 28 ºC; o

(ii) las condiciones de reacción para formar el compuesto de fórmula C comprenden oxicloruro de fósforo y piridina.

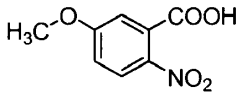
14. El método de la reivindicación 1 de preparación de un compuesto de fórmula I:



I

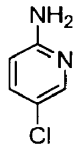
que comprende:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula A:



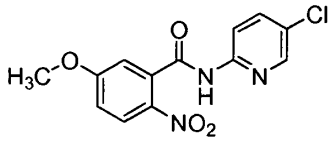
A

con un compuesto de fórmula B:



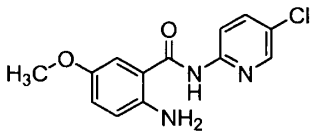
B

en condiciones de reacción que comprenden acetonitrilo como disolvente para formar un compuesto de fórmula C:



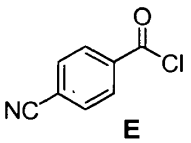
C ;

b) reducir el compuesto de fórmula C para formar un compuesto de fórmula D:



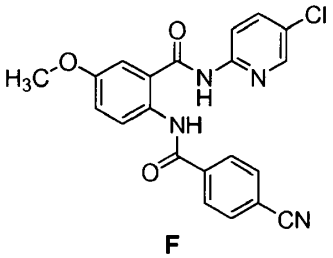
D ;

c) poner en contacto el compuesto de fórmula D con un compuesto de fórmula E:



E

para formar un compuesto de fórmula F:



F

o una sal del mismo; y

d) poner en contacto $LiN(CH_3)_2$ con el compuesto de fórmula F o una sal del mismo, para formar el compuesto de fórmula I.

15. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el compuesto de fórmula I o la sal maleato del compuesto de fórmula I se prepara en una escala de kilogramos.