



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 765**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07725602 .2**  
96 Fecha de presentación : **26.05.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2029586**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **Derivados de isoindolin-1-ona, isoindolin-3-ona e isoindolin-1,3-diona y su uso.**

30 Prioridad: **31.05.2006 DE 10 2006 025 317**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.03.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.03.2011**

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA  
AKTIENGESELLSCHAFT  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Röhrig, Susanne;  
Jeske, Mario;  
Perzborn, Elisabeth y  
Gnoth, Mark Jean**

74 Agente: **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

La invención se refiere a nuevos derivados de isoindolin-1-ona, isoindolin-3-ona e isoindolin-1,3-diona, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades tromboembólicas.

La coagulación de la sangre es un mecanismo de protección del organismo con cuya ayuda pueden “aislarse” defectos en la pared de los vasos sanguíneos de forma rápida y segura. Así puede evitarse o minimizarse una pérdida de sangre. La hemostasia después de la lesión de vasos sanguíneos se realiza esencialmente mediante el sistema de coagulación en el que se desencadena una cascada enzimática de complejas reacciones de proteínas del plasma. A este respecto participan numerosos factores de coagulación de la sangre de los cuales cada uno, tan pronto como se activa, convierte el siguiente precursor inactivo respectivo en su forma activa. Al final de la cascada se produce la conversión del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de manera que se produce un coágulo de sangre. Tradicionalmente, en la coagulación de la sangre se diferencia el sistema intrínseco y el extrínseco, que desembocan en una ruta de reacción común final. A este respecto, al factor Xa que se forma a partir de la proenzima factor X se le atribuye una función clave ya que conecta ambas rutas de coagulación. La serina-proteasa Xa activada disocia la protrombina en trombina. Por su parte, la trombina formada disocia a su vez el fibrinógeno en fibrina. Mediante la posterior reticulación transversal de los monómeros de fibrina se produce la formación de coágulos de sangre y, por tanto, la hemostasia. Además, la trombina es un potente desencadenante de la agregación de trombocitos, que también contribuye considerablemente a la hemostasia.

La hemostasia está sometida a un complejo mecanismo de regulación. Una activación incontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede provocar la formación de trombosis locales o embolias en los vasos sanguíneos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades del corazón. Esto puede conducir a graves enfermedades tromboembólicas. Además, en el caso de una coagulopatía de consumo, una hipercoagulabilidad - sistémica - puede conducir a coagulación intravasal diseminada. Las complicaciones tromboembólicas aparecen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorpóreas como hemodiálisis, así como prótesis de las válvulas del corazón.

Las enfermedades tromboembólicas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5ª edición, 1997, W.B. Saunders Company, Filadelfia].

Los anticoagulantes conocidos por el estado de la técnica, es decir, sustancias para la inhibición o la prevención de la coagulación de la sangre, presentan distintas desventajas,

frecuentemente graves. Por tanto, en la práctica, un procedimiento de tratamiento eficaz o profilaxis de enfermedades ha demostrado ser muy difícil e insatisfactorio.

Para la terapia y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas se usa, por una parte, heparina, que se administra parenteral o subcutáneamente. Debido a propiedades farmacocinéticas más favorables, aunque hoy en día se prefiere cada vez más heparina de bajo peso molecular; no obstante mediante ésta tampoco pueden evitarse las desventajas conocidas expuestas a continuación que existen en la terapia con heparina. Por tanto, la heparina es ineficaz por vía oral y sólo posee una semivida comparativamente baja. Como la heparina inhibe al mismo tiempo varios factores de la cascada de coagulación de la sangre, se produce una acción no selectiva. Además, existe un alto riesgo de hemorragia, especialmente pueden producirse hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y puede producirse trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 610, palabra clave "Heparina"; Römpf Lexikon Chemie, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, palabra clave "Heparina"].

Los antagonistas de la vitamina K representan una segunda clase de anticoagulantes. A éstos pertenecen, por ejemplo, 1,3-indanodionas, pero sobre todo compuestos como warfarina, fenprocumon, dicumarol y otros derivados de la cumarina que inhiben la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado de forma no selectiva. Debido al mecanismo de acción, la acción empieza pero sólo muy lentamente (tiempo de latencia hasta la aparición de la acción de 36 a 48 horas). Aunque los compuestos pueden administrarse por vía oral, debido al alto riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico se necesita un costoso ajuste individual y observación del paciente [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson y col., "Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range" Chest 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen y col., "Managing oral anticoagulant therapy" Chest 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther y col., "Interactions of warfarin with drugs and food" Ann. Intern. Med. 1994, 121, 676-683].

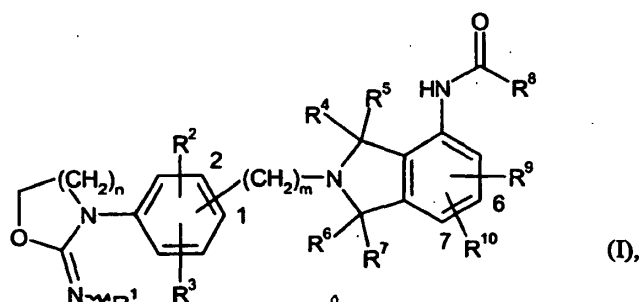
Recientemente se ha descrito una nueva conducta terapéutica para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas. El objetivo de esta nueva conducta terapéutica es la inhibición del factor Xa. Correspondientemente a la función central que desempeña el factor Xa en la cascada de coagulación de la sangre, el factor Xa representa una de las dianas más importantes para principios activos anticoagulantes [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, "Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents" Drugs Fut. 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, "Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning" Curr. Opin. Investig. Drugs 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, "Serine proteases as targets for antithrombotic

therapy" *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, "New anticoagulant therapy" *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77; A. Casimiro-Garcia y col., "Progress in the discovery of Factor Xa inhibitors" *Expert Opin. Ther. Patents* 2006, 15, 119-145].

A este respecto se ha mostrado que distintos compuestos tanto peptídicos como no peptídicos son activos en modelos animales como inhibidores del factor Xa. Hasta la fecha se conoce un gran número de inhibidores del factor Xa directo [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, "Factor Xa Inhibitors: Today and beyond" Curr. Opin. Investig. Drugs 2003, 4, 272-281; J. Ruef, H.A. Katus, "New antithrombotic drugs on the horizon" Expert Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 781-797; M.L. Quan, J.M. Smallheer, "The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances" Curr. Opin. Drug Discovery & Development 2004, 7, 460-469]. Además, inhibidores no peptídicos del factor Xa de bajo peso molecular también se describen, por ejemplo, en los documentos WO 03/099276, WO 03/011858 y WO 03/007942.

Un objetivo de la presente invención es facilitar nuevos compuestos alternativos con acción comparable o mejorada y mejor solubilidad en soluciones acuosas para combatir enfermedades, especialmente enfermedades tromboembólicas, en seres humanos y animales.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

n representa el número 1, 2 ó 3.

m representa el número 0, 1 ó 2.

y el grupo  $(\text{CH}_2)_m$  está unido en la posición 1 ó 2 al anillo de fenilo,

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, fenilcarbonilo, heterociclilcarbonilo de 4 a 7 miembros o heteroarilcarbonilo de 5 ó 6 miembros.

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxí, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-metilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxí, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-metilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

- aminocarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo,  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan hidrógeno, y  
 y  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,  
 5 o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,  
 y  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan hidrógeno,  
 o  
 10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,  
 y  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,  
 R<sup>8</sup> representa fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o tienilo,  
 estando fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo sustituidos con un sustituyente  
 15 R<sup>11</sup> y/o un sustituyente R<sup>12</sup> o con dos sustituyentes R<sup>11</sup> distintos o con dos sustituyentes  
 R<sup>12</sup> distintos,  
 estando R<sup>11</sup> unido a un átomo de carbono que no es vecino a un átomo de nitrógeno en el  
 anillo y representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, etinilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 20 estando R<sup>12</sup> unido a un átomo de carbono que es vecino a un átomo de nitrógeno en el  
 anillo y representa hidrógeno, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 y estando tienilo sustituido con un sustituyente R<sup>13</sup> y un sustituyente R<sup>14</sup>,  
 estando R<sup>13</sup> unido a un átomo de carbono que es vecino al átomo de azufre en el anillo y  
 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, etinilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo  
 25 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>14</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino o  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alcoxi  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo,  
 30 R<sup>10</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 y  
 estando R<sup>9</sup> unido en la posición 6 y R<sup>10</sup> en la posición 7 del anillo de isoindolina,  
 o  
 35 estando R<sup>9</sup> unido en la posición 7 y R<sup>10</sup> en la posición 6 del anillo de isoindolina,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en el caso de los compuestos mencionados a continuación comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los constituyentes estereoisoméricamente uniformes.

Si los compuestos según la invención pueden presentarse en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero también están comprendidas sales que por sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención también comprenden sales de sales habituales, como a modo de ejemplo y preferiblemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como a modo de ejemplo y preferiblemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Se denominan solvatos en el marco de la invención a aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con

moléculas de disolvente. Hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el marco de la presente invención hidratos.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen, mientras que no se especifique lo contrario, el siguiente significado:

5 Alquilo por sí mismo y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo y alquilaminocarbonilo representa un resto alquilo lineal o ramificado con generalmente 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferiblemente representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *terc*-butilo.

10 Alcoxi representa a modo de ejemplo y preferiblemente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi.

Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (elegidos independientemente entre sí), a modo de ejemplo y preferiblemente representa metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino y *N-terc*-butil-*N*-metilamino.  
15 Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-amino representa, por ejemplo, un resto monoalquilamino con 1 a 3 átomos de carbono o representa un resto dialquilamino con respectivamente 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alcoxicarbonilo representa a modo de ejemplo y preferiblemente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo.

20 Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (elegidos independientemente entre sí), a modo de ejemplo y preferiblemente representa metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, iso-propilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-iso-propil-*N*-n-propilaminocarbonilo y *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.  
25 Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminocarbonilo representa, por ejemplo, un resto monoalquilaminocarbonilo con 1 a 3 átomos de carbono o representa un resto dialquilaminocarbonilo con respectivamente 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo con generalmente 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente con 3 a 5 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferiblemente representa  
30 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Heterociclilo representa un resto heterocíclico monocíclico con generalmente 4 a 7 átomos de anillo y hasta 3, preferiblemente hasta 2 heteroátomos, y/o heterogrupos de la serie N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Los restos heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Se prefieren  
35 restos heterociclilo saturados monocíclicos de 5 a 7 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie O, N y S, como a modo de ejemplo y preferiblemente tetrahidrofurano, pirrolidinilo,

pirrolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo y perhidroazepinilo.

Heteroarilo representa un resto monocíclico aromático con 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N, a modo de ejemplo y preferiblemente representa tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

Si los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos, mientras que no se especifique otra cosa, una o varias veces. En el marco de la presente invención rige que para todos los restos que aparecen varias veces su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

En las fórmulas del grupo que pueden representar  $R^8$ , el punto final de la línea junto al que se encuentra respectivamente un \* no representa un átomo de carbono o un grupo  $CH_2$ , sino que es constituyente de la unión al átomo al que está unido  $R^8$ .

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 0, 1 ó 2, y el grupo  $(CH_2)_m$  está unido en la posición 1 ó 2 al anillo de fenilo,

$R^1$  representa hidrógeno, ciano, hidroxilo o alquilo  $C_1-C_4$ ,

$R^2$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_4$  o alcoxi  $C_1-C_4$ ,

$R^3$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ -metilo, ciclopropilo, aminocarbonilo, alcoxi  $C_1-C_4$ -carbonilo o alquilo  $C_1-C_4$ -aminocarbonilo,

$R^4$  y  $R^5$  representan hidrógeno, y

$R^6$  y  $R^7$  o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

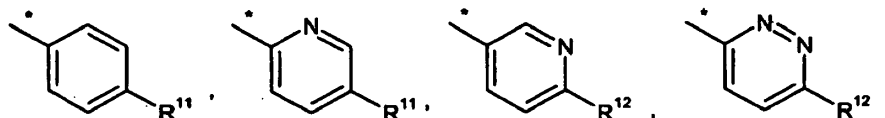
$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo, y

$R^6$  y  $R^7$  representan hidrógeno, o

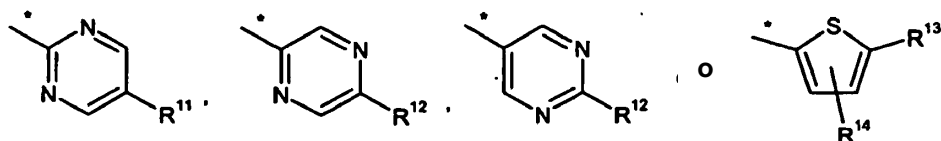
$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo, y

$R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

$R^8$  representa un grupo de fórmula







siendo \* el sitio de unión al grupo carbonilo,

$R^{11}$  representa flúor, cloro, etinilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

$R^{12}$  representa amino, metilo, metilamino o dimetilamino,

$R^{13}$  representa flúor, cloro, etinilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

$R^{14}$  representa hidrógeno,

$R^9$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo,

$R^{10}$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo o metoxi,

y

estando  $R^9$  unido en la posición 6 y  $R^{10}$  en la posición 7 del anillo de isoindolina,

o

estando  $R^9$  unido en la posición 7 y  $R^{10}$  en la posición 6 del anillo de isoindolina,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

$n$  representa el número 1 ó 2,

$m$  representa el número 1,

y el grupo  $(CH_2)_m$  está unido en la posición 1 ó 2 al anillo de fenilo,

$R^1$  representa hidrógeno,

$R^2$  representa hidrógeno,

$R^3$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi o metoximetilo,

$R^4$  y  $R^5$  representan hidrógeno,

y

$R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

o

$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

$R^6$  y  $R^7$  representan hidrógeno,

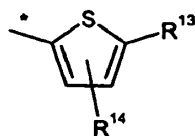
o

$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

$R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R<sup>8</sup> representa un grupo de fórmula



siendo \* el sitio de unión al grupo carbonilo,

R<sup>13</sup> representa flúor, cloro o metilo,

5 y

R<sup>14</sup> representa hidrógeno,

R<sup>9</sup> representa hidrógeno,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno,

y

10 estando R<sup>9</sup> unido en la posición 6 y R<sup>10</sup> en la posición 7 del anillo de isoindolina,

o

estando R<sup>9</sup> unido en la posición 7 y R<sup>10</sup> en la posición 6 del anillo de isoindolina,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

15 n representa el número 1,

m representa el número 1, y el grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> está unido en la posición 1 ó 2 al anillo de fenilo,

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano o metilo,

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan hidrógeno, y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

25 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan hidrógeno,

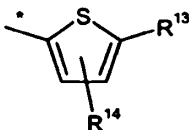
o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

30 R<sup>8</sup> representa un grupo de fórmula



siendo \* el sitio de unión al grupo carbonilo,

$R^{13}$  representa cloro,

y

$R^{14}$  representa hidrógeno,

$R^9$  representa hidrógeno,

$R^{10}$  representa hidrógeno,

y

estando  $R^9$  unida en la posición 6 y  $R^{10}$  en la posición 7 del anillo de isoindolina,

o

estando  $R^9$  unida en la posición 7 y  $R^{10}$  en la posición 6 del anillo de isoindolina,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que n representa el número 1.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que m representa el número 1.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa hidrógeno.

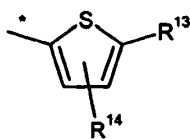
También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  representa hidrógeno.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano o metilo.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  representa hidrógeno.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  y  $R^3$  representan hidrógeno.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que  $R^8$  representa un grupo de fórmula



siendo \* el sitio de unión al grupo carbonilo,  $R^{13}$  representa cloro y  $R^{14}$  representa hidrógeno.

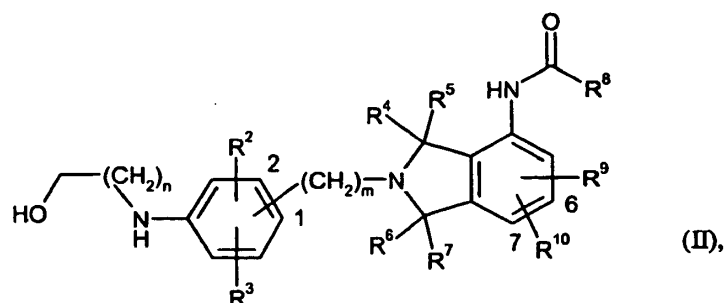
También se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que  $R^9$  y  $R^{10}$  representan hidrógeno.

Las definiciones de restos especificadas por separado en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos también se sustituyen discrecionalmente por definiciones de restos de otras combinaciones independientemente de las combinaciones especificadas respectivas de los restos.

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos anteriormente mencionados.

Además, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, en el que

5 [A] los compuestos de fórmula

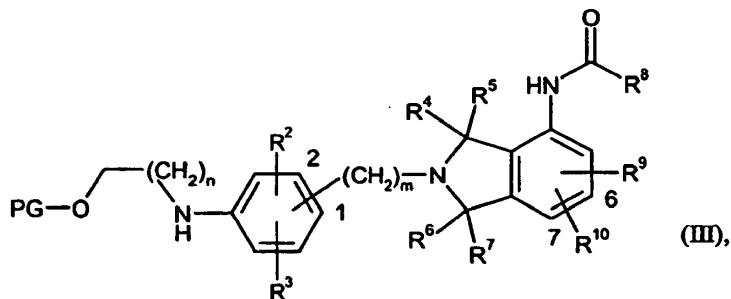


en la que  $n$ ,  $m$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado anteriormente,

se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de un ácido con bromuro de cianógeno para dar compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa hidrógeno,

o

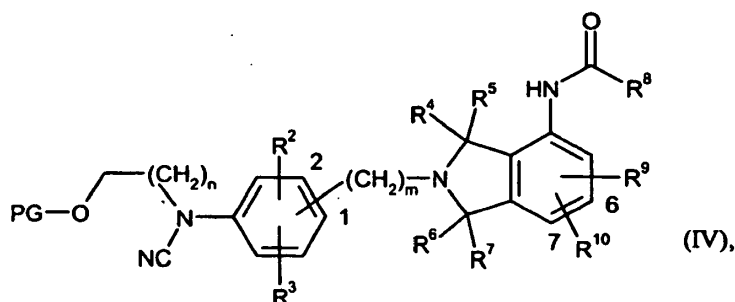
[B] los compuestos de fórmula



en la que  $n$ ,  $m$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado anteriormente, y

PG representa un grupo protector de hidroxilo, preferiblemente representa trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo,

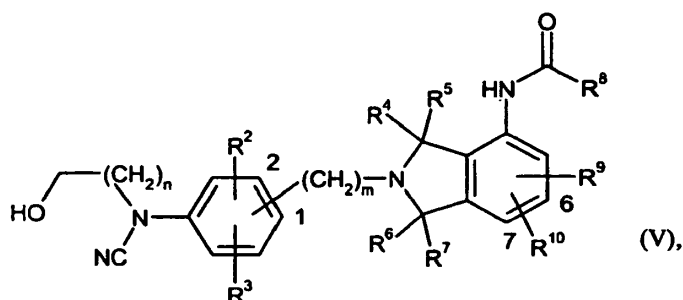
se hacen reaccionar en un procedimiento de tres etapas primero en un disolvente inerte con bromuro de cianógeno, preferiblemente en presencia de una base, para dar compuestos de fórmula



en la que n, m, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado especificado anteriormente, y

PG representa un grupo protector de hidroxilo, preferiblemente representa trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo,

y a continuación mediante disociación del grupo protector PG para dar compuestos de fórmula

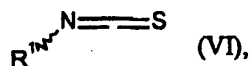


en la que n, m, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado especificado anteriormente,

y en la tercera etapa los compuestos de fórmula (V) se ciclan en un disolvente inerte en presencia de un ácido para dar compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

o

[C] los compuestos de fórmula (II) se hacen reaccionar en la primera etapa con compuestos de fórmula



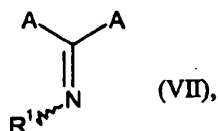
en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, fenilcarbonilo, heterociclicarbonilo de 4 a 7 miembros o heteroarilcarbonilo de 5 ó 6 miembros,

y en la segunda etapa se ciclan,

o

[D] los compuestos de fórmula (II) se hacen reaccionar con compuestos de fórmula



en la que

5 R<sup>1</sup> representa ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

A representa un grupo saliente, preferiblemente fenoxi o metiltio,

o

[E] los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno se hacen reaccionar  
con clorhidrato de hidroxilamina para dar compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup>  
10 representa hidroxilo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno pueden hacerse  
reaccionar dado el caso con los disolventes y/o bases o ácidos correspondientes para dar sus  
sales, sus solvatos y/o los solvatos de sus sales.

15 La base libre de las sales puede obtenerse, por ejemplo, mediante cromatografía en una  
columna de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo-agua con adición de una base,  
especialmente mediante el uso de una columna RP18 Phenomenex Luna C18(2) y dietilamina  
como base, o mediante disolución de las sales en un disolvente orgánico y extracción mediante  
agitación con soluciones acuosas de sales básicas como hidrogenocarbonato de sodio.

20 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de  
fórmula (I) o sus solvatos en el que las sales de los compuestos o los solvatos de las sales de los  
compuestos se convierten en los compuestos mediante cromatografía con adición de una base.

La reacción según el procedimiento [A] se realiza en general en disolventes inertes,  
preferiblemente en un intervalo de temperatura de -20 °C a 50 °C a presión normal.

25 Los disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano o acetonitrilo o  
mezclas de estos disolventes.

Los ácidos son, por ejemplo, ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes como fluoruro de  
hidrógeno, cloruro de hidrógeno, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido  
trifluorometanosulfónico o ácido trifluoroacético.

30 La reacción de la primera etapa según el procedimiento [B] se realiza en general en  
disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -20 °C a 50 °C a presión  
normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano o acetonitrilo o

mezclas de estos disolventes.

Las bases son, por ejemplo, bases inorgánicas como carbonatos o hidrogenocarbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o de cesio o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o hidruros alcalinos como hidruro de sodio.

5 La disociación de trimetilsililo o *terc*-butildimetilsililo como grupos protectores (PG) de hidroxí preferiblemente usados en la segunda etapa según el procedimiento [B] se realiza en general en tetrahidrofurano como disolvente, preferiblemente con ayuda de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF), preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0 °C a 40 °C a presión normal.

10 La reacción de la tercera etapa según el procedimiento [B] se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -20 °C a 50 °C a presión normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano o acetonitrilo o mezclas de estos disolventes.

15 Los ácidos son, por ejemplo, ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes como fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido trifluoroacético.

20 La reacción de la segunda y la tercera etapa según el procedimiento [B] se realiza con especial preferencia usando un grupo protector de hidroxí lábil a ácidos como, por ejemplo, trimetilsililo o *terc*-butildimetilsililo en presencia de un exceso de un ácido como reacción de una etapa, en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -20 °C a 50 °C a presión normal, sin aislamiento de los compuestos de la etapa intermedia de fórmula (V).

Los disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano o acetonitrilo o mezclas de estos disolventes.

25 Los ácidos son, por ejemplo, ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes como fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido trifluoroacético.

30 La reacción de la primera etapa según el procedimiento [C] se realiza en general en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía como se describen en, por ejemplo, A. Hetenyi y col., J. Org. Chem. 2003, 68, 2175-2182; D. Douglass, J. Am. Chem. Soc. 1934, 56, 719; F.B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 1925, 47, 1981-1989 o F.B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 1922, 44, 2637-2643.

35 La reacción de la segunda etapa según el procedimiento [C] se realiza en general en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía como se describen en, por ejemplo, T. Shibamura, M. Shiono, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1977, 575-576.

La reacción según el procedimiento [D] se realiza en general en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía como se describen en, por ejemplo, N. Maezaki, A. Furusawa, S. Uchida, T. Tanaka, Tetrahedron 2001, 57, 9309-9316; G. Berecz, J. Reiter, G. Argay, A. Kalman, J. Heterocycl. Chem. 2002, 39, 319-326; R. Evers, M. Michalik, J. Prakt. Chem. 1991, 333, 699-710; R. Mohr, A. Buschauer, W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) 1988, 321, 221-227; P. J. Garratt y col., Tetrahedron 1989, 45, 829-834 o V.A. Vaillancourt y col., J. Med. Chem. 2001, 44, 1231-1248.

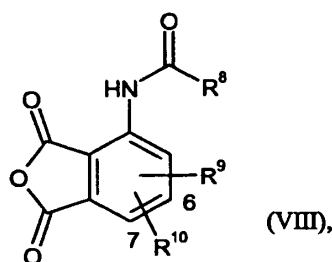
La reacción según el procedimiento [E] se realiza en general en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía como se describen en, por ejemplo, G. Zinner, G. Nebel, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Ges. 1970, 303, 385-390.

Los compuestos de fórmulas (VI) y (VII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (II) mediante la introducción del grupo protector PG según condiciones conocidas para el experto.

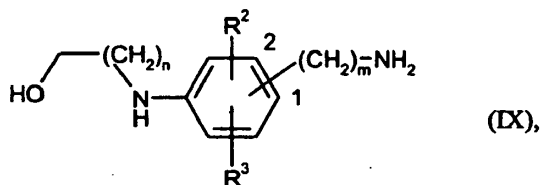
La introducción de trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo como grupos protectores (PG) de hidroxilo preferiblemente usados se realiza en general mediante reacción con cloruro de trimetilsililo o cloruro de *tert*-butildimetilsililo en tetrahidrofurano o dimetilformamida como disolvente, preferiblemente en presencia de imidazol, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0 °C a 40 °C a presión normal.

Los compuestos de fórmula (IIa) en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo, son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado especificado anteriormente, con compuestos de fórmula





en la que  $n$ ,  $m$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado especificado anteriormente.

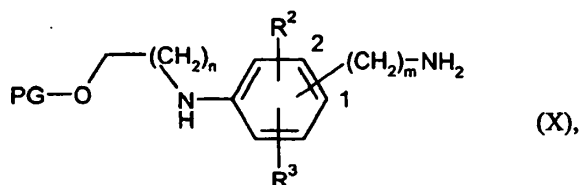
La reacción se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 60 °C hasta reflujo del disolvente a presión normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, éteres como dioxano o tetrahidrofurano, se prefiere dioxano.

Las bases son, por ejemplo, bases de amina como trietilamina o diisopropiletilamina, se prefiere diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (IIa) en la que  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo, y  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo, son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula

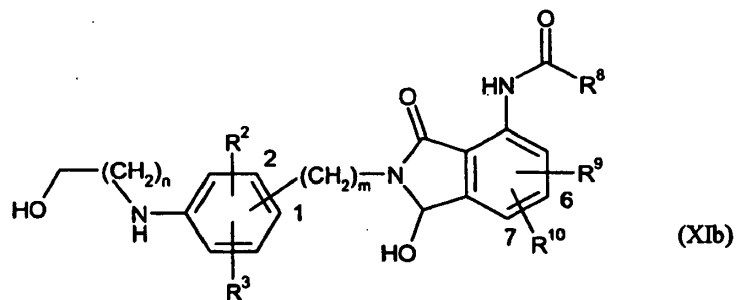


en la que  $n$ ,  $m$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y PG tienen el significado especificado anteriormente.

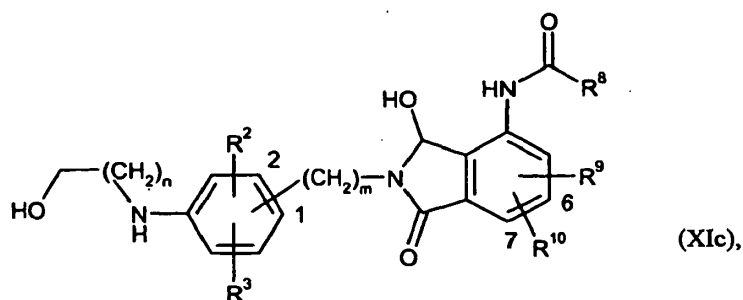
La reacción se realiza bajo las mismas condiciones de reacción que la reacción de los compuestos de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula (IX).

Los compuestos de fórmula (X) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (IIb) en la que  $R^4$  y  $R^5$  representan hidrógeno, y  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo, y los compuestos de fórmula (IIc) en la que  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo, y  $R^6$  y  $R^7$  representan hidrógeno, son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (IIa) en la primera etapa con un borohidruro para dar una mezcla de los compuestos de fórmulas

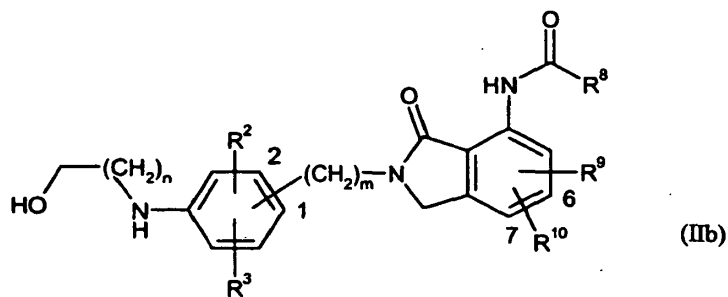


y

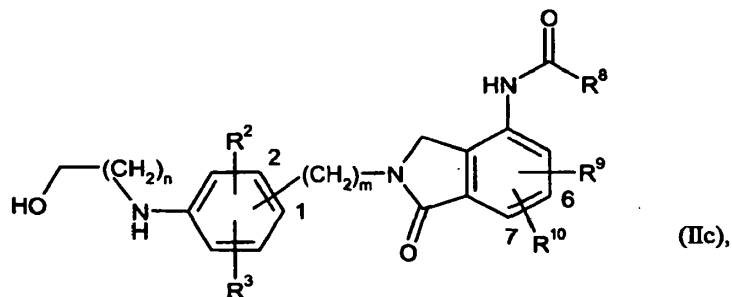


en las que  $n$ ,  $m$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado anteriormente,

5 esta mezcla se hace reaccionar en la segunda etapa con ácido trifluoroacético y trietilsilano para dar una mezcla de los compuestos de fórmulas



y



10 en las que  $n$ ,  $m$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado anteriormente,

y los isómeros (IIb) y (IIc) se separan a continuación mediante cristalización o cromatografía.

Los compuestos de fórmula (IIb) cristalizan en general en la solución y los compuestos de fórmula (IIc) permanecen en las aguas de cristalización.

La separación de los isómeros también puede realizarse ya después de la primera etapa mediante cristalización o cromatografía. En la segunda etapa se usa luego el isómero puro.

La reacción de la primera etapa se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -20 °C a 50 °C a presión normal.

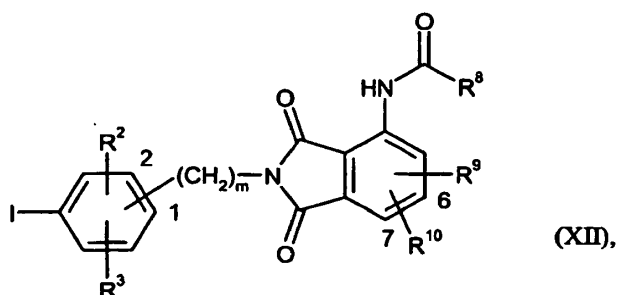
Los borohidruros son, por ejemplo, borohidruro de sodio o borohidruro de litio, se prefiere borohidruro de sodio.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno o triclorometano, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, o éteres como éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano, o mezclas de estos disolventes, se prefiere una mezcla de metanol y cloruro de metileno.

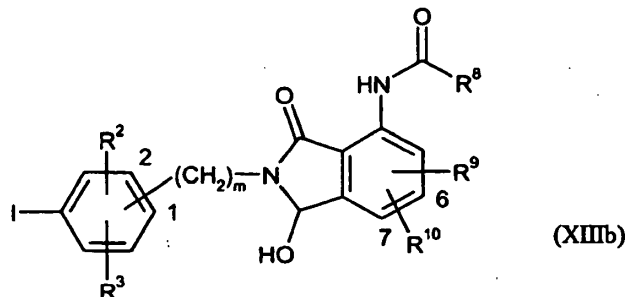
La reacción de la segunda etapa se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -20 °C a 50 °C a presión normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno o triclorometano, se prefiere cloruro de metileno.

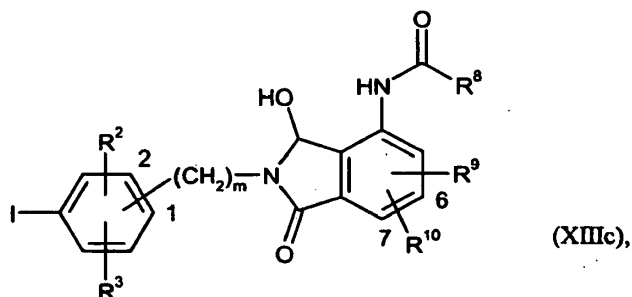
En un procedimiento alternativo, los compuestos de fórmulas (IIb) y (IIc) pueden prepararse haciendo reaccionar en la primera etapa compuestos de fórmula



en la que m, R², R³, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado especificado anteriormente, con un borohidruro para dar una mezcla de los compuestos de fórmulas

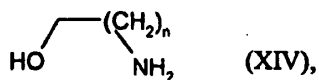


y



en las que  $m$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado anteriormente,

los isómeros (XIIIb) y (XIIIc) se separan mediante cristalización o cromatografía, y a continuación cada isómero se hace reaccionar por separado en la segunda etapa con ácido trifluoroacético y trietilsilano y en la tercera etapa con compuestos de fórmula



en la que  $n$  tiene el significado especificado anteriormente.

La reacción de la primera etapa se realiza bajo las mismas condiciones de reacción que la reacción de los compuestos de fórmula (IIa) para dar los compuestos de fórmulas (XIb) y (XIc).

La reacción de la segunda etapa se realiza bajo las mismas condiciones de reacción que la reacción de los compuestos de fórmulas (XIb) y (XIc) para dar los compuestos de fórmulas (IIb) y (IIc).

La reacción de la tercera etapa se realiza en general en disolventes inertes con adición de una sal de cobre (I), de una base y de un ligando de diol, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 60 °C hasta reflujo del disolvente a presión normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, alcoholes como iso-propanol o n-butanol.

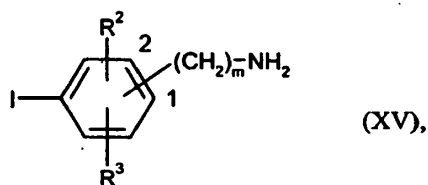
Las sales de cobre (I) son, por ejemplo, yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I) o acetato de cobre (I), se prefiere yoduro de cobre (I) o acetato de cobre (I).

Las bases son, por ejemplo, fosfato de potasio o carbonato de cesio, se prefiere fosfato de potasio.

Los ligandos de diol son, por ejemplo, 1,2-dioles como etilenglicol.

Los compuestos de fórmula (XIV) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (XII) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula

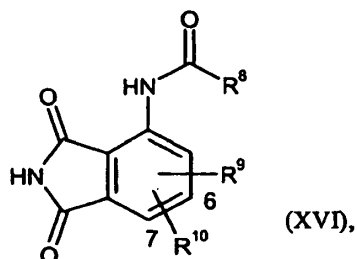


en la que  $m$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado especificado anteriormente.

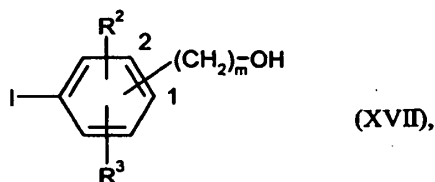
La reacción se realiza bajo las mismas condiciones de reacción que la reacción de los compuestos de fórmula (VIII) con los compuestos de fórmula (IX).

5 Los compuestos de fórmula (XV) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

En un procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



10 en la que  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado anteriormente, con compuestos de fórmula



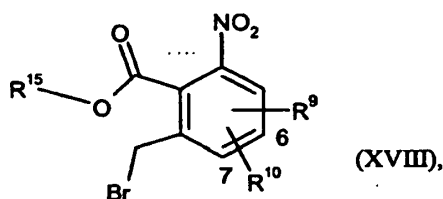
en la que  $m$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado especificado anteriormente, bajo condiciones de reacción de Mitsunobu.

15 La reacción se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a presión normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y diclorometano, se prefiere tetrahidrofurano.

20 Los compuestos de fórmulas (XVI) y (XVII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

En un procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula (IIb) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula

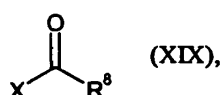


en la que  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado anteriormente, y  $R^{15}$  representa metilo o etilo,

en la primera etapa con compuestos de fórmula (XV),

5 reduciendo el grupo nitro en la segunda etapa y

haciendo reaccionar en la tercera etapa con compuestos de fórmula



en la que  $R^8$  tiene el significado especificado anteriormente, y

X representa halógeno, preferiblemente bromo o cloro, o hidroxilo.

10 La reacción de la primera etapa se realiza bajo las mismas condiciones de reacción que la reacción de los compuestos de fórmula (VIII) con los compuestos de fórmula (IX).

La reducción del grupo nitro en la segunda etapa se realiza en general con un agente reductor en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo de los disolventes a presión normal hasta 3 bar.

15 Agentes reductores son, por ejemplo, paladio sobre carbón activo e hidrógeno, dicloruro de estaño o tricloruro de titanio, se prefiere paladio sobre carbón activo e hidrógeno o dicloruro de estaño.

20 Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres como éter dietílico, éter metil-*tert*-butílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o *tert*-butanol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, como disolventes se prefieren metanol, etanol, iso-propanol o en el caso de dicloruro de estaño en dimetilformamida.

25 En el caso de que en la tercera etapa X represente halógeno, la reacción se realiza en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -30 °C a 50 °C a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, piridina, dioxano o dimetilformamida, se prefiere piridina o dimetilformamida.

Las bases son, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, se prefiere

diisopropiletilamina.

En el caso de que en la tercera etapa X represente hidroxilo, la reacción se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de un reactivo de deshidratación, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -30 °C a 50 °C a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Se prefiere especialmente diclorometano o dimetilformamida.

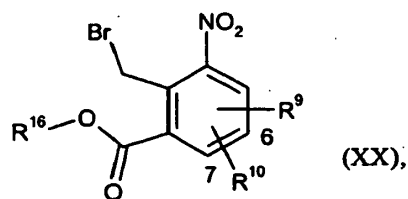
Como reactivos de deshidratación son adecuados a este respecto, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (carbodiimida de PS) o compuestos de carbonilo como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido de ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametil-uronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de éstos, con bases.

Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

Preferiblemente, la condensación con HATU o con EDC se realiza en presencia de HOBt.

Los compuestos de fórmulas (XVIII) y (XIX) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

En un procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula (IIc) pueden prepararse como se describe en el procedimiento alternativo para compuestos de fórmula (IIb). Los compuestos de partida son compuestos de fórmula

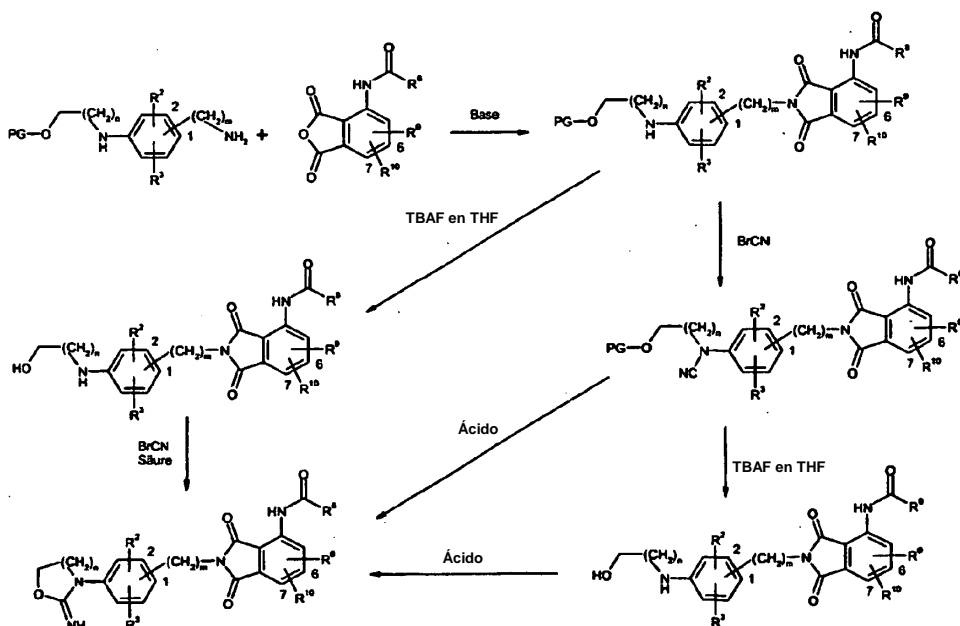


en la que  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado anteriormente, y  $R^{16}$  representa metilo o etilo.

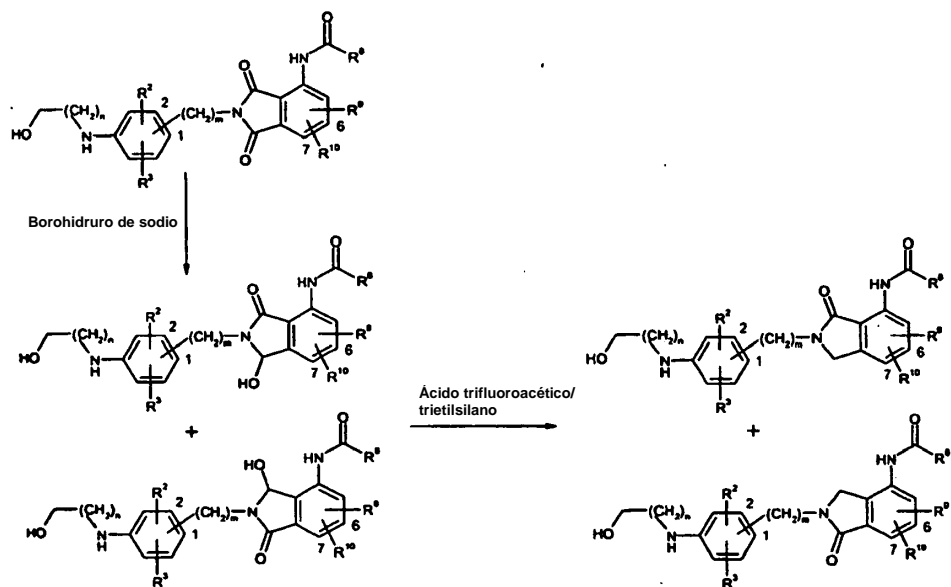
Los compuestos de fórmula (XX) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

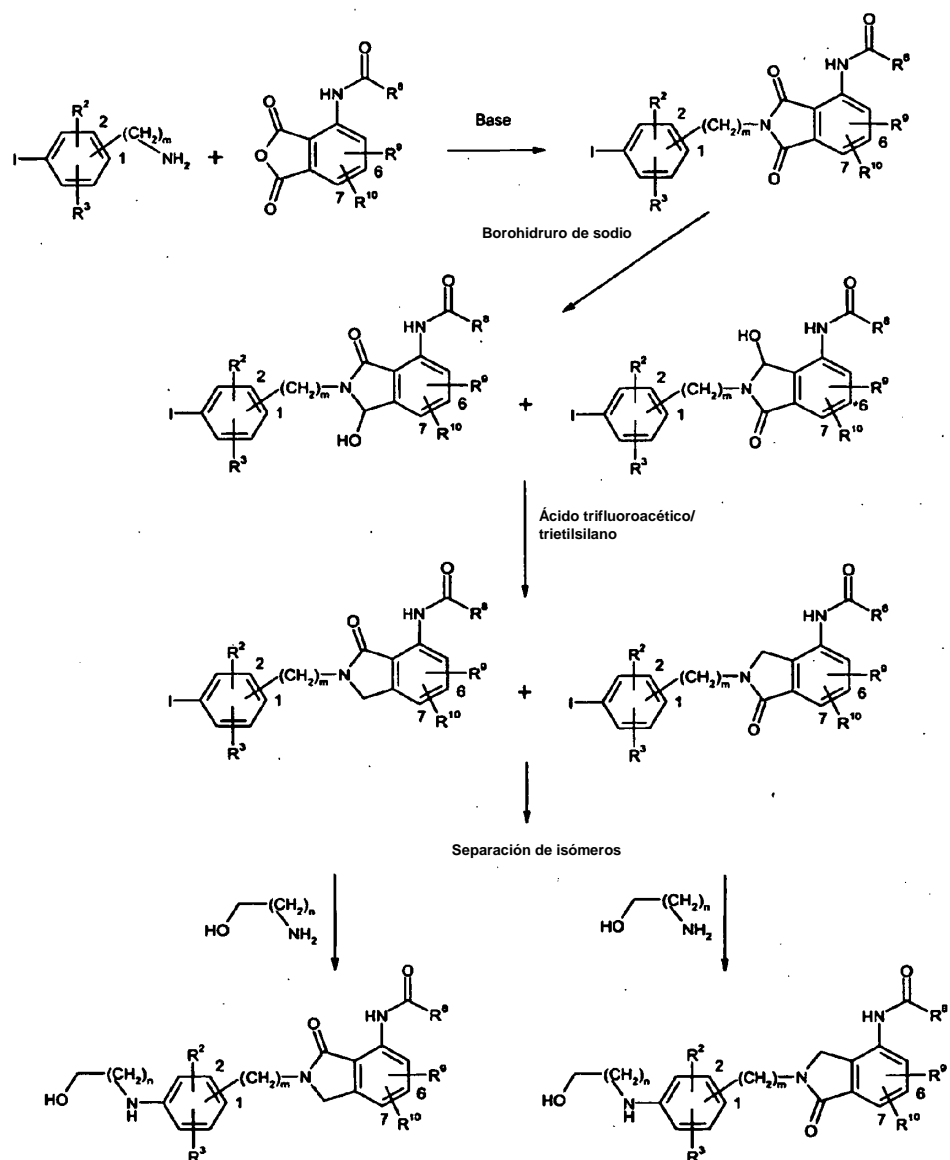
#### Esquema 1

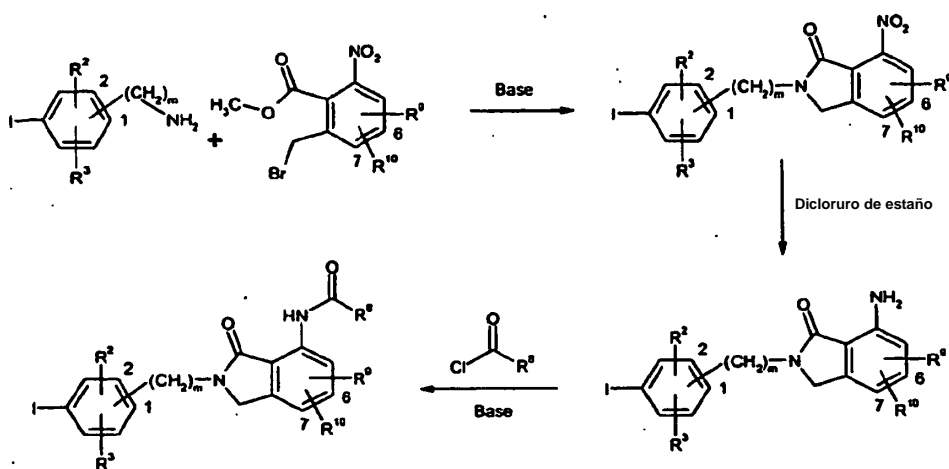




**Esquema 2**

Esquema 3



**Esquema 4**

Los compuestos según la invención muestran un valioso espectro de acción farmacológico imprevisible.

5 Por tanto, son adecuados para uso como fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

En el caso de los compuestos según la invención se trata de inhibidores selectivos del factor de coagulación de la sangre Xa que actúan especialmente de anticoagulantes.

10 Además, los compuestos según la invención disponen de propiedades fisicoquímicas favorables como, por ejemplo, una buena solubilidad en agua y medios fisiológicos, lo que es ventajoso para su aplicación terapéutica.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

15 Entre las "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención figuran especialmente enfermedades como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (no STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis después de intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis de la vena renal, ataques isquémicos transitorios, así como  
20 accidente cerebrovascular trombótico y tromboembólico.

Por tanto, las sustancias también son adecuadas para la preparación de medicamentos para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardíogenas como, por ejemplo, isquemias cerebrales, ataque de apoplejía y tromboembolias e isquemias sistémicas en pacientes con  
25 arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes como, por ejemplo, fibrilación atrial y

aquellas que se someten a una cardioversión, además de en pacientes con enfermedades de las válvulas del corazón o con válvulas del corazón artificiales. Además, los compuestos según la invención son adecuados para la preparación de medicamentos para el tratamiento de coagulación intravasal diseminada (DIC).

5 Las complicaciones tromboembólicas aparecen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorpóreas como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas del corazón.

Además, los compuestos según la invención también se consideran para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y  
10 enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, además de también para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares, así como para la  
15 prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas como, por ejemplo, tromboembolias venosas, en pacientes con tumores, especialmente aquellos que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores o a una quimio o radioterapia.

Los compuestos según la invención también pueden usarse además para la preparación de medicamentos para la prevención de la coagulación *ex vivo*, por ejemplo, para la conservación  
20 de hemoderivados y productos de plasma, para la purificación/tratamiento previo de catéteres y otros coadyuvantes y aparatos médicos, para el recubrimiento de superficies artificiales de coadyuvantes y aparatos médicos usados *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que contienen el factor Xa.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para  
25 el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

30 Otro objeto de la presente invención es la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas, usando una cantidad anticoagulatoriamente eficaz del compuesto según la invención.

Otro objeto de la presente invención es la preparación de medicamentos para un  
35 procedimiento para la prevención de la coagulación de la sangre *in vitro*, especialmente en sangre

procedente de banco o de muestras biológicas que contienen el factor Xa que se caracteriza porque se añade una cantidad anticoagulatoriamente eficaz del compuesto según la invención.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen el compuesto según la invención y uno o varios principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades previamente mencionadas. Como principios activos de combinación adecuados son de mencionar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- Agentes hipolipemiantes, especialmente inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa;
- Agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, especialmente inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina); antagonistas del receptor AII (angiotensina II); antagonistas de los  $\beta$ -adrenoceptores; antagonistas de los alfa-1-adrenoceptores; diuréticos; bloqueadores de los canales de calcio; sustancias que producen un aumento de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) como, por ejemplo, estimulantes de la guanilatociclasa soluble;
- Activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombólisis/fibrinólisis como inhibidores del inhibidor del activador del plasminógeno (inhibidores del PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (inhibidores de TAFI);
- Sustancias anticoagulatoriamente eficaces (anticoagulantes);
- Sustancias inhibidoras de la agregación plaquetaria (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidoras de la agregación trombocítica);
- así como antagonistas de los receptores de fibrinógeno (antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa);
- así como antiarrítmicos.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente mencionados.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de un modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración por vía oral son adecuados según el estado de la técnica formas de administración eficaces que liberan rápidamente y/o de forma modificada los compuestos según la

invención que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, grageas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inserción de una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/obleas o cápsulas que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para el oído y los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, tiritas), leche, pastas, espumas, polvos para extender sobre la piel, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefiere la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral.

Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede producirse de una manera conocida en sí mediante mezcla con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes figuran, entre otros, excipientes (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o reticulantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

En general, ha demostrado ser ventajoso administrar para la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr los resultados deseados. Para la administración por vía oral, la dosificación asciende a de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferida de 0,1 a 10 mg/kg

de peso corporal.

No obstante, opcionalmente puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, reacción individual al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en el que tiene lugar la administración. Entonces, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En caso de administración de mayores cantidades puede ser recomendable repartir éstas en varias administraciones únicas durante el día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los datos de porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre y cuando no se indique lo contrario, porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

## **A. Ejemplos**

### **Abreviaturas**

|                |  |
|----------------|--|
| CCF            | cromatografía en capa fina   |
| DCI            | ionización química directa (en EM)   |
| DMF            | <i>N,N</i> -dimetilformamida   |
| DMSO           | dimetilsulfóxido   |
| d              | día(s)   |
| d.t.           | del teórico (en rendimiento)   |
| ee             | exceso enantiomérico   |
| eq             | equivalente(s)   |
| ESI            | ionización por electropulverización (en EM)  |
| h              | hora(s)  |
| HPLC           | cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución                              |
| EM-CL          | espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de líquidos                           |
| min            | minuto(s)  |
| EM             | espectroscopía de masas  |
| RMN            | espectroscopía de resonancia nuclear   |
| RP             | fase inversa (en HPLC)   |
| TA             | temperatura ambiente   |
| R <sub>t</sub> | tiempo de retención (en HPLC)  |
| TBTU           | tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |

THF tetrahidrofurano

### **Procedimientos de EM-CL y HPLC**

Procedimiento 1: tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2: tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3: instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4: instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5: instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo HyPURITY Aquastar 3 $\mu$  50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A  $\rightarrow$  0,2 min 100 % de A  $\rightarrow$  2,9 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,1 min 10 % de A  $\rightarrow$  5,5 min 10 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6: tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4,6 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 10 % de B  $\rightarrow$  3,0 min 95 % de B  $\rightarrow$  4,0 min 95 % de B; horno: 35 °C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min  $\rightarrow$  3,0 min 3,0 ml/min  $\rightarrow$  4,0 min 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7: tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC:



HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 $\mu$  30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min. 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

5        Procedimiento 8: instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Gemini 3 $\mu$  30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente. B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208- 400 nm.

10        Procedimiento 9: instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B  $\rightarrow$  0,5 min 2 % de B  $\rightarrow$  4,5 min 90 % de B  $\rightarrow$  9 min 0 % de B  $\rightarrow$  9,2 min 2 % de B  $\rightarrow$  10 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

15        Procedimiento 10: instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B  $\rightarrow$  0,5 min 2 % de B  $\rightarrow$  4,5 min 90 % de B  $\rightarrow$  15 min 90 % de B  $\rightarrow$  15,2 min 2 % de B  $\rightarrow$  16 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

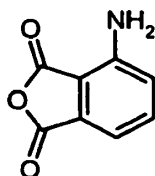
20        Procedimiento 11: instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B  $\rightarrow$  0,5 min 2 % de B  $\rightarrow$  4,5 min 90 % de B  $\rightarrow$  6,5 min 90 % de B  $\rightarrow$  6,7 min 2 % de B  $\rightarrow$  7,5 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

25        Procedimiento 12: instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil C18 60\*2; eluyente A: ácido fosfórico 0,01 M, eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0 min 90 % de A  $\rightarrow$  0,5 min 90 % de A,  $\rightarrow$  4,5 min 10 % de A,  $\rightarrow$  6,5 min 10 % de A; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

### Compuestos de partida

#### 30        Ejemplo 1A

4-Amino-2-benzofurano-1,3-diona



La preparación del compuesto del título se realiza análogamente a un procedimiento conocido en la bibliografía [E.L. Eliel y col., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5092-5094].

### **Ejemplo 2A**

4-Amino-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

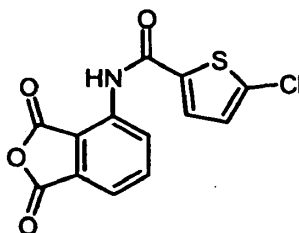


5

La preparación del compuesto del título se realiza análogamente a un procedimiento conocido en la bibliografía [H.D.K. Drew, F.H. Pearman, J. Chem. Soc. 1937, 26-33].

### **Ejemplo 3A**

5-Cloro-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)tiofen-2-carboxamida

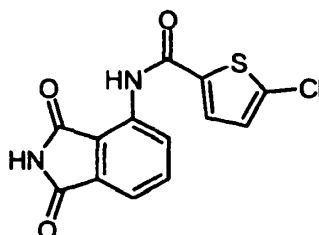


10

La preparación del compuesto del título se realiza análogamente al procedimiento descrito en el documento WO 03/007942 (Ejemplo 1).

### **Ejemplo 4A**

5-Cloro-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



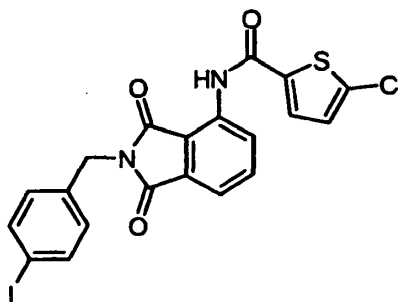
15

La preparación del compuesto del título se realiza análogamente al procedimiento descrito en el documento WO 03/011858 (Ejemplo 1).

### **Ejemplo 5A**

5-Cloro-*N*-[2-(4-yodobencil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida

20



Una suspensión de 2,1 g (6,9 mmol) de 5-cloro-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 4A) en 20 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo argón a TA con una solución de 2,1 g (9,0 mmol, 1,3 eq) de (4-yodofenil)metanol en 10 ml de tetrahidrofurano y con una solución de 2,3 g (9,0 mmol, 1,3 eq) de trifenilfosfina en 10 ml de tetrahidrofurano. La suspensión de reacción se enfría hasta 0 °C, se mezcla con una solución de 1,4 ml (9,0 mmol, 1,3 eq) de éster dietílico de ácido azodicarboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano (convirtiéndose la suspensión en una solución) y se agita 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se tritura con diclorometano/agua.

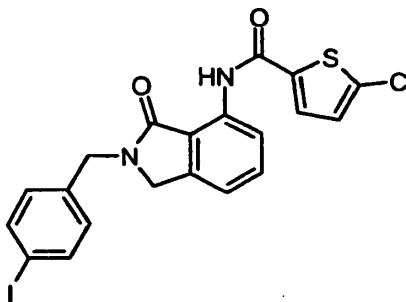
Rendimiento: 2,5 g (70 % de pureza, 49 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 3,22$  min;

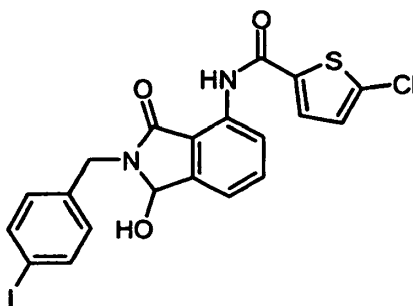
EM (ESIpos):  $m/z = 521$   $[M+H]^+$ .

#### **Ejemplo 6A**

5-Cloro-*N*-[2-(4-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida



Etapa a: 5-Cloro-*N*-[1-hidroxi-2-(4-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida

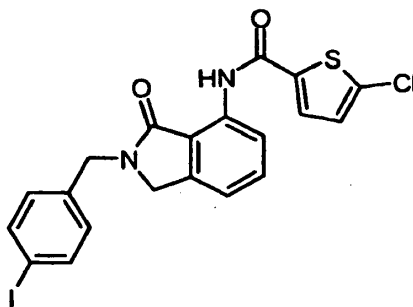


Una solución de 2,3 g (70 % de pureza, 3,0 mmol) de 5-cloro-*N*-[2-(4-yodobencil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 5A) en una mezcla de 6 ml de metanol y 60 ml de diclorometano se mezcla bajo argón a 0 °C con 247 mg (6,5 mmol, 2,2 eq) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita 1,5 h a TA y se ajusta con ácido clorhídrico (1 N) a pH 5. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y diclorometano y se seca a vacío. Rendimiento: 1,5 g (88 % de pureza, 57 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 2,93$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 525$   $[M+H]^+$ .

Etapas b: 5-Cloro-*N*-[2-(4-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida



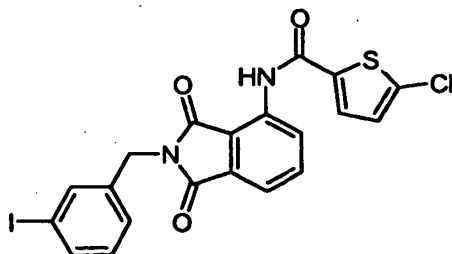
Una suspensión de 1,5 g (88 % de pureza, 2,6 mmol) de 5-cloro-*N*-[1-hidroxi-2-(4-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida en 20 ml de diclorometano se mezcla gota a gota bajo argón a TA con 2,7 ml (35,0 mmol, 13 eq) de ácido trifluoroacético y 0,93 ml (5,8 mmol, 2,2 eq) de trietilsilano. La mezcla de reacción se agita 1 h a TA y se mezcla con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la adición de diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío.

Rendimiento: 1,4 g (95 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 3,32$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 509$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,27$  (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,43 (s, 2H).

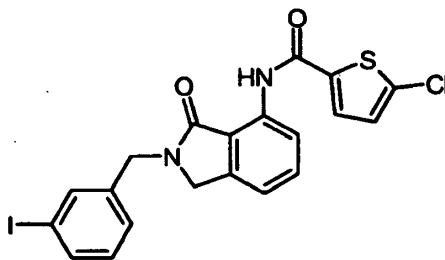
**Ejemplo 7A**5-Cloro-*N*-[2-(3-yodobencil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida

Una solución de 3,6 g (11,8 mmol) de 5-cloro-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 3A) y 2,7 g (11,8 mmol, 1 eq) de 1-(3-yodofenil)metanamina en 50 ml de dioxano se mezcla a TA con 10,3 ml (59,0 mmol, 5 eq) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 9 h y se enfría en baño de hielo. El precipitado formado se filtra, se lava con dioxano y se seca a vacío. Las aguas madres reunidas se concentran a vacío. El residuo se tritura con acetona y el precipitado se filtra, se lava con acetona y se seca a vacío.

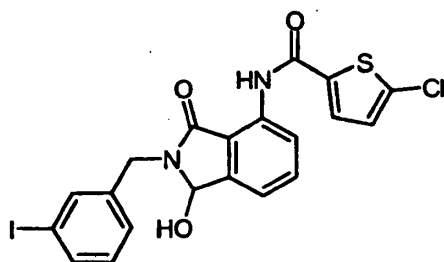
Rendimiento: 3,9 g (62 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 3,36$  min;EM (ESIpos):  $m/z = 523$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,40$  (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (2xd, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,73 (s, 2H).

**Ejemplo 8A**5-Cloro-*N*-[2-(3-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida

Etap a): 5-Cloro-*N*-[1-hidroxi-2-(3-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida



Una solución de 3,7 g (7,0 mmol) de 5-cloro-*N*-[2-(3-yodobencil)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tíofen-2-carboxamida (Ejemplo 7A) en una mezcla de 8 ml de metanol y 80 ml de diclorometano se mezcla bajo argón a 0 °C con 398 mg (10,5 mmol, 1,5 eq) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita 1 h a TA y se ajusta con ácido clorhídrico (1 N) a pH 5. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y diclorometano y se seca a vacío.

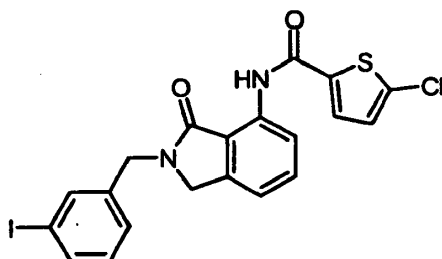
Rendimiento: 2,3 g (61 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 3,10$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 525$   $[M+H]^+$ ;

10 RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,00$  (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,43 (d, 1H).

Etapas b: 5-Cloro-*N*-[2-(3-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tíofen-2-carboxamida



15 Una suspensión de 2,3 g (4,3 mmol) de 5-cloro-*N*-[1-hidroxi-2-(3-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tíofen-2-carboxamida en 30 ml de diclorometano se mezcla gota a gota bajo argón a TA con 4,0 ml (51,5 mmol, 12 eq) de ácido trifluoroacético y 1,4 ml (8,6 mmol, 2 eq) de trietilsilano. La mezcla de reacción se agita 20 h a TA y se mezcla con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la adición de diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío.

Rendimiento: 1,5 g (97 % d.t.)

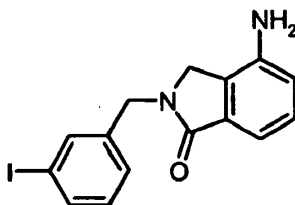
EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 3,33$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 509$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11,23 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (s, 2H).

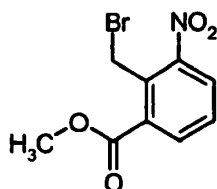
### **Ejemplo 9A**

4-Amino-2-(3-yodobencil)isoindolin-1-ona



5

Etapa a): Éster metílico de ácido 2-(bromometil)-3-nitrobenzoico



Una solución de 21 g (109 mmol) de éster metílico de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 300 ml de tetraclorometano se agita a reflujo, se mezcla con 23 g (130 mmol, 1,2 eq) de N-bromosuccinimida y 1,8 g (11 mmol, 0,1 eq) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo y se agita durante la noche a reflujo. Después de enfriarse hasta TA, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío.

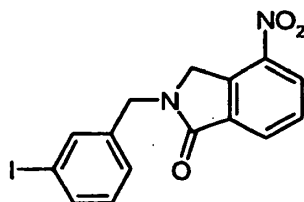
Rendimiento: 31 g (cuantitativo)

HPLC (Procedimiento 12):  $R_t$  = 4,33 min;

EM (ESIpos):  $m/z$  = 273  $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,16 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Etapa b): 2-(3-Yodobencil)-4-nitroisoindolin-1-ona



20

Una solución de 2,3 g (8,2 mmol) de éster metílico de ácido 2-(bromometil)-3-nitrobenzoico y 1,9 g (8,2 mmol, 1 eq) de 1-(3-yodofenil)metanamina en 40 ml de metanol se mezcla a TA con 1,3 ml (9,1 mmol, 1,1 eq) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 h.

Después de enfriarse hasta TA, la mezcla de reacción se mezcla con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la adición de diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/ciclohexano 2:1 → diclorometano).

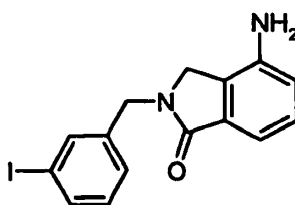
Rendimiento: 2,8 g (87 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 2,29$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 395$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,43$  (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,77 (s, 2H).

Etapa c): 4-Amino-2-(3-yodobencil)isoindolin-1-ona



Una suspensión de 2,6 g (6,5 mmol) de 2-(3-yodobencil)-4-nitroisoindolin-1-ona en 65 ml de etanol se mezcla a TA con 7,4 g (32,7 mmol, 5 eq) de cloruro de estaño (II) dihidratado y se agita 2,5 h a 75 °C de temperatura del baño de aceite (formación de una solución). Después de enfriarse hasta TA, la mezcla de reacción se vierte sobre agua con hielo, se ajusta a pH 8 con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se filtra sobre Celite y la torta de filtración se lava varias veces con acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se usa en la siguiente reacción sin más purificación.

Rendimiento: 2,0 g (93 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 8):  $R_t = 2,05$  min;

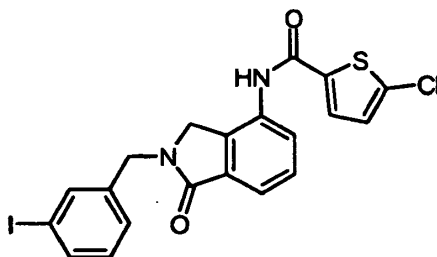
EM (ESIpos):  $m/z = 365$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,70$ -7,62 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,11 (s, 2H).

### **Ejemplo 10A**

5-Cloro-*N*-[2-(3-yodobencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida





Una solución de 130 mg (0,80 mmol) de ácido 5-clorotiofencarboxílico en 4 ml de dimetilformamida se mezcla a TA con 335 mg (0,88 mmol, 1,1 eq) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y 0,28 ml (1,6 mmol, 2 eq) de *N,N*-diisopropiletilamina, se agita 30 min, se mezcla con 291 mg (0,80 mmol) de 4-amino-2-(3-yodobencil)isoindolin-1-ona (Ejemplo 9A) y se agita durante la noche a TA. El compuesto del título se aísla mediante RP-HPLC preparativa (CromSil C 18, gradiente de acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 270 mg (66 % d.t.)

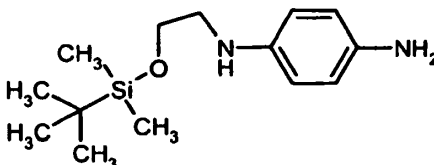
EM-CL (Procedimiento 8):  $R_t = 2,64$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 509$   $[M+H]^+$ ;

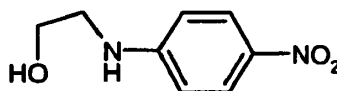
RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,39$  (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,41 (s, 2H).

### **Ejemplo 11A**

*N*-(2-[(*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi]etil)fenilen-1,4-diamina



Etapas a): 2-[(4-Nitrofenil)amino]etanol



Una solución de 101 g (716 mmol) de 4-fluoronitrofenol en 500 ml de etanol se mezcla a TA con 130 ml (2,15 mol, 3 eq) de 2-aminoetanol y 274 ml (1,57 mol, 2,2 eq) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante la noche, a continuación se mezcla con otros 86 ml (1,43 mol, 2,0 eq) de 2-aminoetanol y 249 ml (1,43 mol, 2,0 eq) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita de nuevo 12 h a 50 °C. La solución de reacción se concentra a vacío y el residuo se tritura con 600 ml de agua. El precipitado formado se filtra, se lava varias veces con agua y se seca.

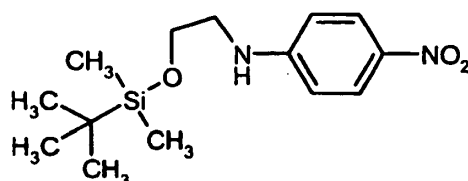
Rendimiento: 127 g (97 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 5):  $R_t = 2,32$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 183$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,99$  (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 4,82 (t, 1H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H).

5 Etapla b): *N*-(2-([*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)etil)-4-nitroanilina



Una solución de 30,8 g (169 mmol) de 2-[(4-nitrofenil)amino]etanol en 300 ml de DMF se mezcla a TA con 30,6 g (203 mmol, 1,2 eq) de *tert*-butildimetilclorosilano y 17,3 g (254 mmol, 1,5 eq) de imidazol y se agita 2,5 h a TA. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se disuelve en 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío.

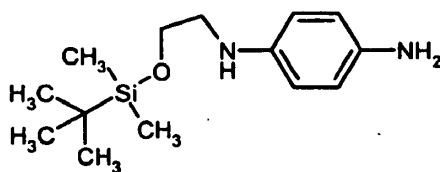
Rendimiento: 49,7 g (cuantitativo)

15 EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 3,09$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 297$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,98$  (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,35-3,24 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapla c): *N*-(2-([*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)etil)fenilen-1,4-diamina



Una solución de 59,5 g (201 mmol) de *N*-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-4-nitroanilina en 500 ml de etanol se mezcla bajo argón con 4 g de paladio sobre carbón activo (del 10 %) y se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno a TA y presión normal. El catalizador se separa sobre una capa de filtración, se lava con etanol y el filtrado se concentra a vacío.

25 Rendimiento: 53 g (cuantitativo)

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t = 1,83$  min;

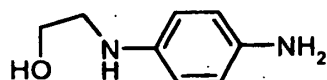
EM (ESIpos):  $m/z = 267$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 6,42$ -6,30 (m, 4H), 4,48 (t, 1H), 4,21 (s a, 2H), 3,68-3,58 (m,

2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

### **Ejemplo 12A**

2-[(4-Aminofenil)amino]etanol



5 Una solución de 2,0 g (11 mmol) de 2-[(4-nitrofenil)amino]etanol (Ejemplo 11A, Etapa a)) en 30 ml de etanol se mezcla bajo argón con 200 mg de paladio sobre carbón activo (del 10 %) y se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno a TA y presión normal. El catalizador se separa sobre una capa de filtración, se lava con etanol y el filtrado se concentra a vacío.

Rendimiento: 1,7 g (97 % d.t.)

10 EM-CL (Procedimiento 5):  $R_t = 0,47$  min;

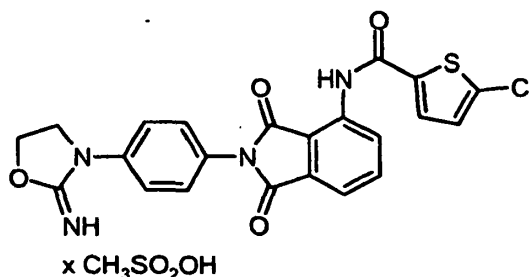
EM (ESIpos):  $m/z = 153$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 6,45$ - $6,31$  (m, 4H), 4,59 (t, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,21 (s a, 2H), 3,52 (q, 2H), 2,97 (t, 2H).

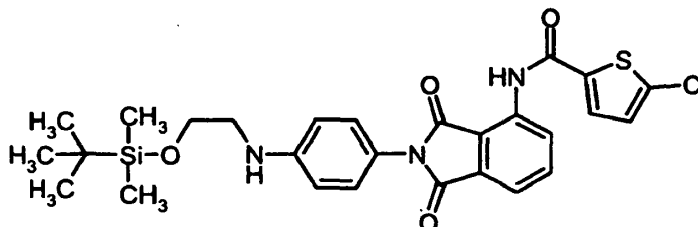
### **Ejemplos de realización**

#### **Ejemplo 1**

Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-{2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}tiofen-2-carboxamida



20 *Etapa a)*: *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]fenil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 1,00 g (3,25 mmol) de 5-cloro-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 3A) y 0,87 g (3,25 mmol, 1 eq) de *N*-(2-{[*tert*-butil-

(dimetil)silil]oxi}etil)fenilen-1,4-diamina (Ejemplo 11A) en 14 ml de dioxano se mezcla a TA con 2,8 ml (16,2 mmol, 5 eq) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita 4 h a reflujo y a continuación se enfría en baño de hielo. El precipitado formado se filtra, se lava con dioxano y se seca a vacío.

5 Rendimiento: 0,81 g (45 % d.t.)

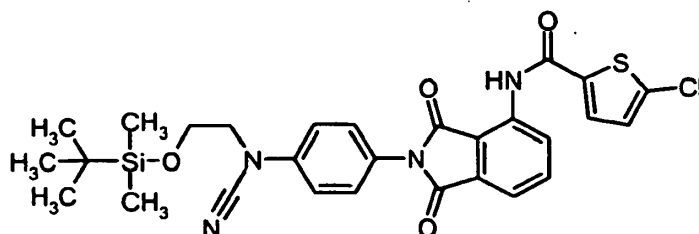
EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 3,59$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 556$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,47$  (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 5,85 (t, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,19 (q, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

10

Etapla b): *N*-(2-{4-[(2-{*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)(ciano)amino]fenil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 164 mg (0,30 mmol) de *N*-(2-{4-[(2-{*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-amino]fenil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 6 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo argón a TA con 74 mg (0,89 mmol, 3 eq) de hidrogenocarbonato de sodio y en total 0,20 ml de solución de bromuro de cianógeno (3 M en diclorometano, 0,60 mmol, 2 eq) y se agita 6 d a 40 °C. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante trituración del producto bruto en éter dietílico.

15

Rendimiento: 0,12 g (69 % d.t.)

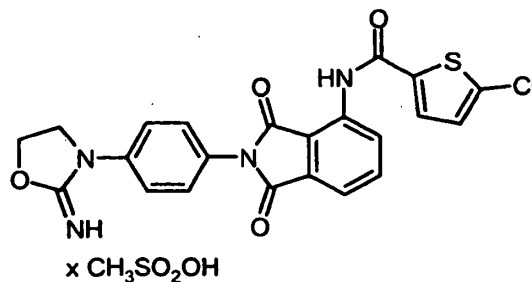
EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 3,30$  min;

25

EM (ESIpos):  $m/z = 581$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,48$  (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 3,89 (s, 4H), 0,86 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapla c): Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Una suspensión de 114 mg (0,20 mmol) de *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-(ciano)amino]fenil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 18 ml de acetonitrilo se mezcla a TA con 27  $\mu\text{l}$  (0,41 mmol, 2,1 eq) de ácido metanosulfónico (formación de una solución) y se agita 3 d a TA. El compuesto del título se aísla mediante filtración del precipitado formado, lavado con acetonitrilo y secado a vacío.

Rendimiento: 46 mg (42 % d.t.)

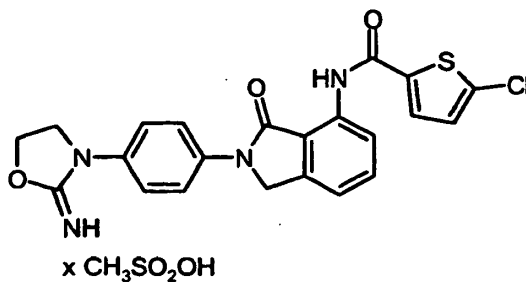
HPLC (Procedimiento 9):  $R_t = 4,30$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 467$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (base libre);

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 10,50$  (s, 1H), 9,72 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,69 (s, 4H), 7,34 (d, 1H), 4,87 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 2,30 (s, 3H).

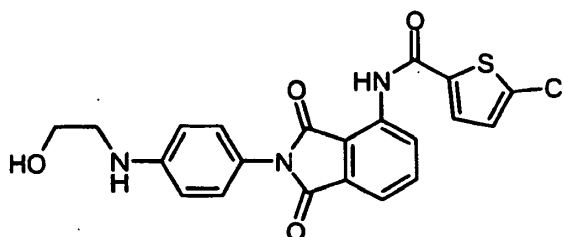
### **Ejemplo 2**

Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-{4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



15

Etapa a): 5-Cloro-*N*-(2-{4-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Una solución de 2,0 g (6,6 mmol) de 5-cloro-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 3A) y 1,0 g (6,6 mmol, 1 eq) de 2-[(4-aminofenil)amino]etanol (Ejemplo 12A) en 35 ml de dioxano se mezcla a TA con 5,7 ml (32,9 mmol, 5 eq) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita 5 h a reflujo y a continuación se enfría en

baño de hielo. El precipitado formado se filtra, se lava con dioxano y se seca a vacío.

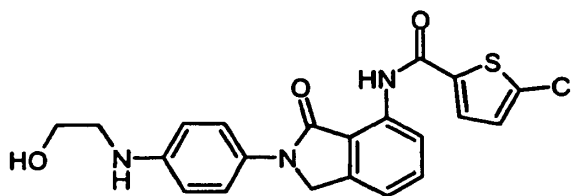
Rendimiento: 1,9 g (65 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t = 2,61$  min;

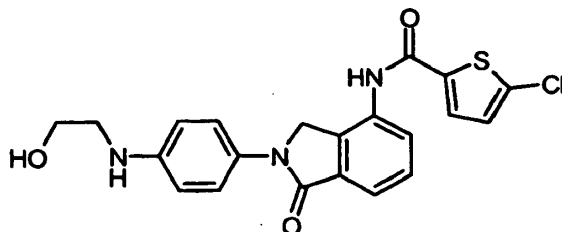
EM (ESIpos):  $m/z = 442$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,47$  (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 5,85 (t, 1H), 4,71 (s a, 1H), 3,58 (q, 2H), 3,13 (q, 2H).

Etapas b: Mezcla de isómeros de 5-cloro-*N*-(2-{4-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



y 5-cloro-*N*-2-(4-[(2-hidroxietil)amino]fenil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Una solución de 1,9 g (4,4 mmol) de 5-cloro-*N*-(2-{4-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida en una mezcla de 60 ml de metanol y 60 ml de diclorometano se mezcla bajo argón a 0 °C con 331 mg (8,8 mmol, 2 eq) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita 8 h a TA y se ajusta con ácido clorhídrico (1 N) a pH 5. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. La mezcla de isómeros (1,75 g, 86 % de pureza, 78 % d.t.) se usa en la siguiente reacción sin más purificación.

Una solución de 1,74 g (3,9 mmol) de mezcla de isómeros en 24 ml de diclorometano se mezcla gota a gota bajo argón a TA con 2,7 ml (35,3 mmol, 9 eq) de ácido trifluoroacético y 0,94 ml (5,9 mmol, 1,5 eq) de trietilsilano. La mezcla de reacción se agita 5 d a TA y se mezcla con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la adición de diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano.

Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentran a vacío. Los isómeros se aíslan mediante RP-HPLC preparativa (Kromasil 100 C18, gradiente de acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 1 %).

Isómero 1:

5 5-Cloro-*N*-(2-{4-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida

Rendimiento: 442 mg (25 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 2,34$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 428$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,43$  (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,53 (d, 2H),  
10 7,37-7,30 (m, 2H), 6,67 (d, 2H), 5,61 (t, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,70 (t, 1H), 3,57 (q, 2H), 3,11 (q, 2H).

Isómero 2:

5-Cloro-*N*-(2-{4-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida

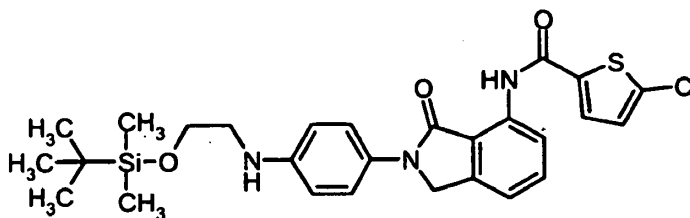
Rendimiento: 225 mg (12 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 1,75$  min;

15 EM (ESIpos):  $m/z = 428$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,45$  (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60-7,49 (m, 4H),  
15 7,28 (d, 1H), 6,64 (d, 2H), 5,52 (t, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,69 (t, 1H), 3,55 (q, 2H), 3,10 (q, 2H).

Etapa c): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



20 Una solución de 91 mg (0,21 mmol) de 5-cloro-*N*-(2-{4-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida (isómero 1) en 12 ml de dimetilformamida se mezcla a 0 °C con 29 mg (0,43 mmol, 2 eq) de imidazol y 38 mg (0,3 mmol, 1,2 eq) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo. La mezcla de reacción se agita 19 h a TA. El compuesto del título se aísla  
25 mediante RP-HPLC preparativa (CromSil C18, gradiente de acetonitrilo/agua).

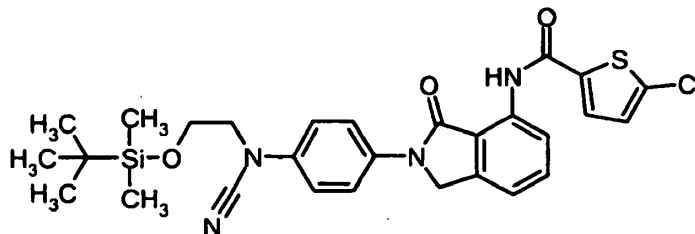
Rendimiento: 32 mg (28 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 3,46$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 542$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,37$  (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,49 (d, 2H),  
30 7,31-7,24 (m, 2H), 6,62 (d, 2H), 5,55 (t, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,12 (q, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapla d): *N*-(2-{4-[(2-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)(ciano)amino]fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 28 mg (0,05 mmol) de *N*-(2-{4-[(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-amino]fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 2 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo argón a TA con 13 mg (0,15 mmol, 3 eq) de hidrogenocarbonato de sodio y en total 51 µl de solución de bromuro de cianógeno (3 M en diclorometano, 0,15 mmol, 3 eq) y se agita 6 d a 40 °C. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante RP-HPLC preparativa (CromSil C18, gradiente de acetonitrilo/agua):

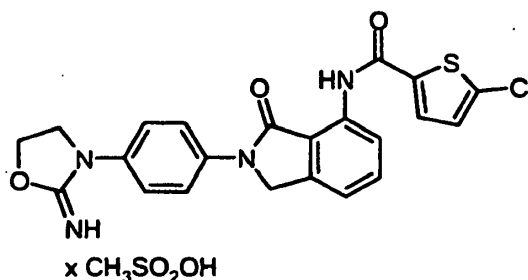
Rendimiento: 18 mg (62 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 3,38$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 567$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,27$  (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 0,83 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapla e): Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Una solución de 17 mg (0,03 mmol) de *N*-(2-{4-[(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-(ciano)amino]fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 50 ml de acetonitrilo se mezcla a TA con 4 µl (0,06 mmol, 2,1 eq) de ácido metanosulfónico y se agita 2 d a TA. El compuesto del título se aísla mediante RP-HPLC preparativa (Kromasil 100 C18, gradiente



de acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 10 mg (59 % d.t.)

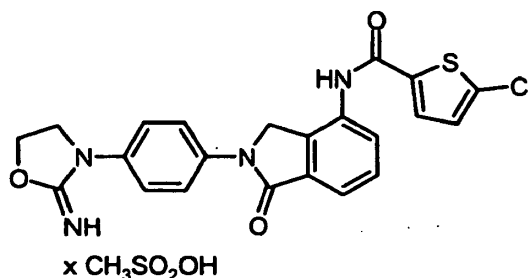
EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 1,79$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 453 [M+H]^+$  (base libre);

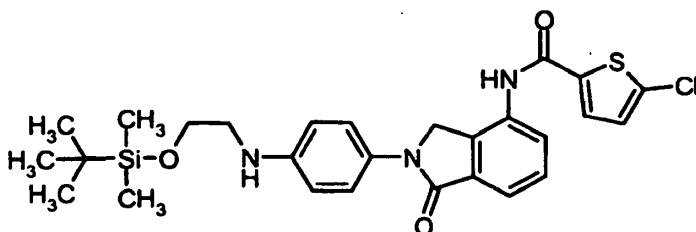
5 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,21$  (s, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,75-7,61 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,82 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 2,29 (s, 3H).

### Ejemplo 3

10 Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-{2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}tiofen-2-carboxamida



Etapas a): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]fenil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



15 Una solución de 73 mg (0,17 mmol) de 5-cloro-*N*-(2-{4-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 2, Etapa b), isómero 2) en 3 ml de dimetilformamida se mezcla a 0 °C con 23 mg (0,34 mmol, 2 eq) de imidazol y 31 mg (0,21 mmol, 1,2 eq) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo. La mezcla de reacción se agita 1 d a TA. El compuesto del título se aísla mediante RP-HPLC preparativa (CromSil C18, gradiente de acetonitrilo/agua).

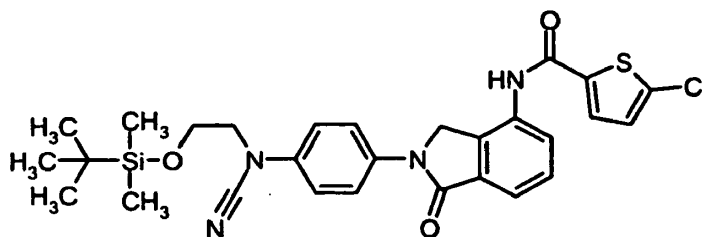
20 Rendimiento: 28 mg (29 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t = 3,34$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 542 [M+H]^+$ ;

25 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,40$  (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,50 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,12 (q, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapla b): *N*-(2-{4-[(2-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)(ciano)amino]fenil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 23 mg (0,04 mmol) de *N*-(2-{4-[(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]fenil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 2 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo argón a TA con 11 mg (0,13 mmol, 3 eq) de hidrogenocarbonato de sodio y en total 24  $\mu$ l de solución de bromuro de cianógeno (3 M en diclorometano, 0,07 mmol, 1,7 eq) y se agita 3 d a 40 °C. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se usa en la siguiente reacción sin más purificación.

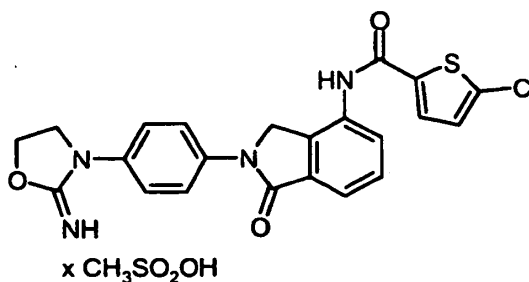
Rendimiento: 22 mg (86 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 3,01$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 567$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,49$  (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,83 (s, 4H), 0,83 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapla c): Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Una suspensión de 20 mg (0,04 mmol) de *N*-(2-{4-[(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-(ciano)amino]fenil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 5 ml de acetonitrilo se mezcla a TA con 5  $\mu$ l (0,07 mmol, 2,1 eq) de ácido metanosulfónico y se agita 2 d a TA. El compuesto del título se aísla mediante trituración en éter dietílico.

Rendimiento: 7 mg (32 % d.t.)

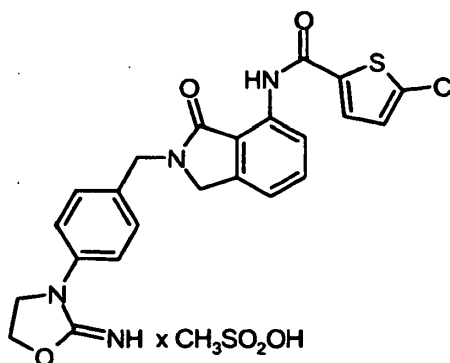
EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t = 1,76$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 453$   $[M+H]^+$  (base libre);

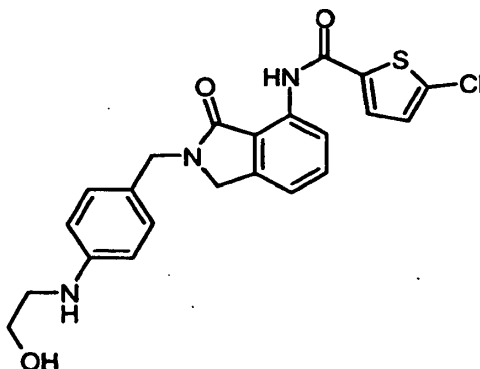
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,59$  (s, 1H), 9,59 (s a, 1H), 8,86 (s a, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,87 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 2,30 (s, 3H).

#### Ejemplo 4

Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)bencil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



10 Etapas a): 5-Cloro-*N*-(2-[4-(2-hidroxietil)amino]bencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Una suspensión de 26 mg (0,14 mmol, 0,1 eq) de yoduro de cobre (I) y 1,17 g (5,5 mmol, 4 eq) de fosfato de potasio en 20 ml de isopropanol se mezcla bajo argón a TA con 0,31 ml (5,5 mmol, 4 eq) de 1,2-etanodiol, 700 mg (1,38 mmol) de 5-cloro-*N*-(2-[4-(2-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 6A) y 0,5 ml (8,3 mmol, 6 eq) de 2-aminoetanol. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 80 °C, se filtra después de enfriarse hasta TA y el residuo se lava con isopropanol. Los filtrados reunidos se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante RP-HPLC preparativa (CromSil C18, gradiente de acetonitrilo/agua).

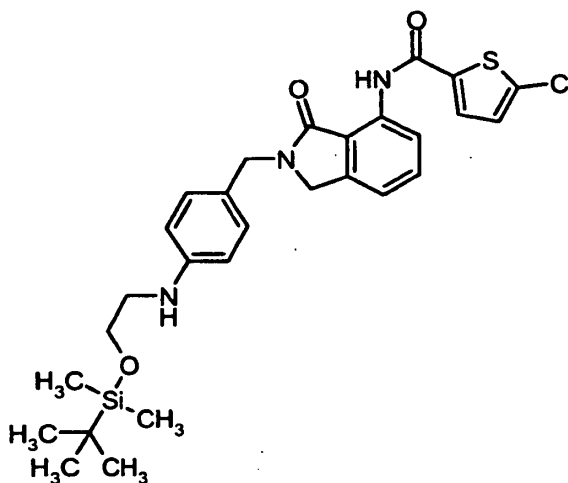
Rendimiento: 220 mg (36 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 2,33$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 442$   $[M+H]^+$ ;

5 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,37$  (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 5,54 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,52 (q, 2H), 3,06 (q, 2H).

Etapa b): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



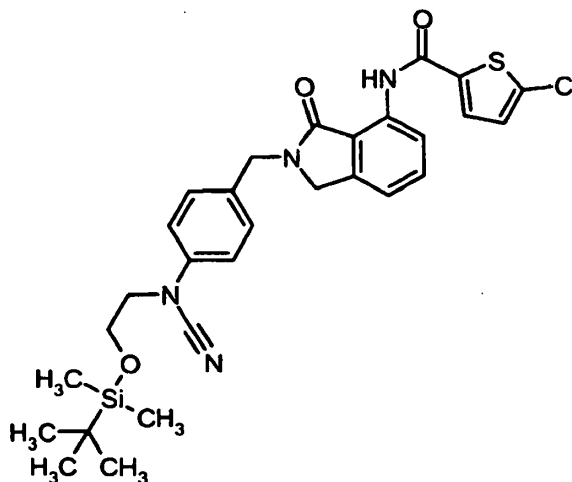
10 Una solución de 220 mg (0,5 mmol) de 5-cloro-*N*-(2-{4-[(2-hidroxietil)amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida en 8 ml de dimetilformamida se mezcla a 0 °C con 68 mg (1,0 mmol, 2 eq) de imidazol y 90 mg (0,6 mmol, 1,2 eq) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo. La mezcla de reacción se agita 2 d a TA y se concentra a vacío. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae varias veces con  
15 diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se usa en la siguiente reacción sin más purificación.

Rendimiento: 273 mg (94 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 3,63$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 556$   $[M+H]^+$ .

20 Etapa c): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)(ciano)amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 270 mg (0,46 mmol) de *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 5 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo argón a TA con 122 mg (1,46 mmol, 3,2 eq) de hidrogenocarbonato de sodio y en total 0,36 ml de solución de bromuro de cianógeno (3 M en diclorometano, 1,1 mmol, 2,3 eq) y se agita 4 d a 40 °C. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/metanol 100:1).

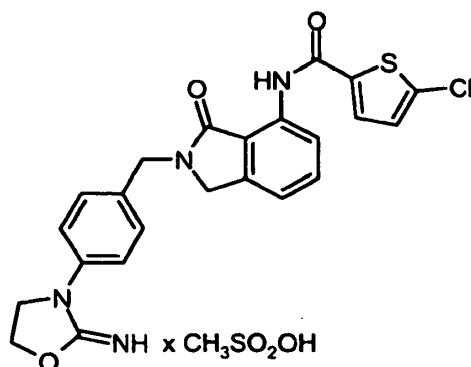
Rendimiento: 228 mg (79 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 3,47$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 581$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,34$  (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,88 (s, 4H), 0,82 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

**Etapas d):** Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)bencil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Una suspensión de 228 mg (0,39 mmol) de *N*-(2-{4-[(2-{*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-(ciano)amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 20 ml de acetonitrilo se mezcla a TA con 53  $\mu$ l (0,82 mmol, 2,1 eq) de ácido metanosulfónico y otros 25 ml de acetonitrilo. La solución de reacción se agita durante la noche a TA y se concentra a vacío. El compuesto del título se aísla mediante trituración del producto bruto en diclorometano.

Rendimiento: 206 mg (80 % d.t.)

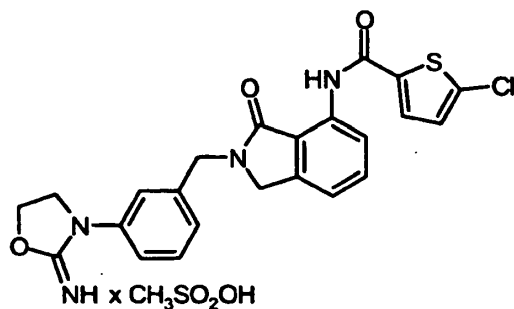
EM-CL (Procedimiento 5):  $R_t = 3,24$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 467$   $[M+H]^+$  (base libre);

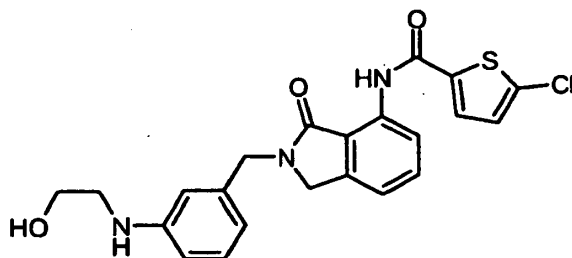
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,27$  (s, 1H), 9,61 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,52 (s, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,83 (t, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 2,33 (s, 3H).

### **Ejemplo 5**

Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-{3-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



**Etapas:** 5-Cloro-*N*-(2-{3-[(2-hidroxietil)amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Una suspensión de 75 mg (0,4 mmol, 0,1 eq) de yoduro de cobre (I) y 3,4 g (16 mmol, 4 eq) de fosfato de potasio en 50 ml de isopropanol se mezcla bajo argón a TA con 0,88 ml (16 mmol, 4 eq) de 1,2-etanodiol, 2,0 g (4,0 mmol) de 5-cloro-*N*-[2-(3-yodobencil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 8A) y 1,4 ml (24 mmol, 6 eq) de 2-aminoetanol. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 d a 80 °C, se filtra después de enfriarse hasta TA y el residuo se lava con isopropanol. Los filtrados reunidos se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/metanol 80:1 → 30:1).

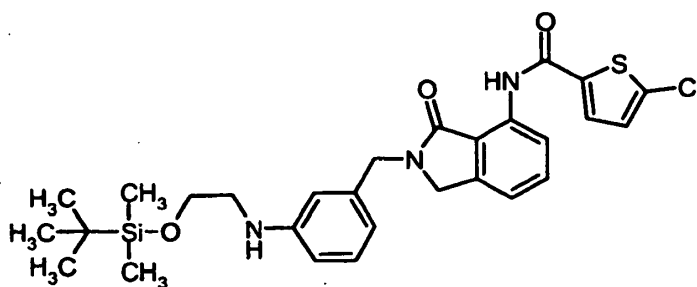
Rendimiento: 489 mg (83 % de pureza, 23 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 2,83$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 442$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,33$  (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,53-6,43 (2d, 3H), 5,58 (t, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,52 (q, 2H), 3,06 (q, 2H).

Etapa b): *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 490 mg (83 % de pureza, 0,9 mmol) de 5-cloro-*N*-(2-{3-[(2-hidroxietil)amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida en 30 ml de tetrahidrofurano se mezcla a TA con 125 mg (1,8 mmol, 2 eq) de imidazol y 166 mg (1,1 mmol, 1,2 eq) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo. La mezcla de reacción se agita 3 d a TA. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y con solución acuosa saturada

de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante RP-HPLC preparativa (CromSil C18, gradiente de acetonitrilo/agua).

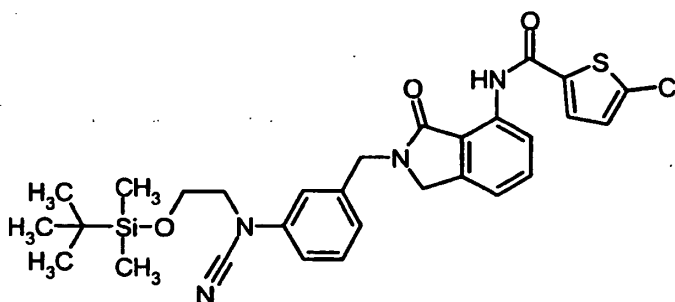
Rendimiento: 343 mg (67 % d.t.)

5 EM-CL (Procedimiento 7):  $R_t = 3,63$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 556$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,35$  (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,53-6,43 (m, 3H), 5,59 (t, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,11 (q, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

10 Etapa c): *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)(ciano)amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 339 mg (0,61 mmol) de *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 15 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo argón a TA con 154 mg (1,83 mmol, 3 eq) de hidrogenocarbonato de sodio y en total 0,43 ml de solución de bromuro de cianógeno (3 M en diclorometano, 1,3 mmol, 2,1 eq) y se agita 6 d a 40 °C. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante RP-HPLC preparativa (CromSil C18, gradiente de acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 273 mg (73 % d.t.)

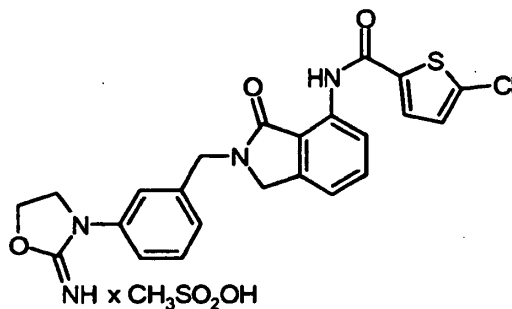
EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 3,32$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 581$   $[M+H]^+$ ;

25 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,41$  (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,98-3,88 (m, 4H), 0,86 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapa d): Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-[3-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)bencil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida





Una solución de 272 mg (0,44 mmol) de *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(ciano)amino]bencil}-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 15 ml de acetonitrilo se mezcla a TA con 61  $\mu$ l (0,93 mmol, 2,1 eq) de ácido metanosulfónico y se agita 20 h a TA. El compuesto del título se aísla mediante filtración del precipitado formado, lavado con acetonitrilo y secado a vacío.

Rendimiento: 97 mg (39 % d.t.)

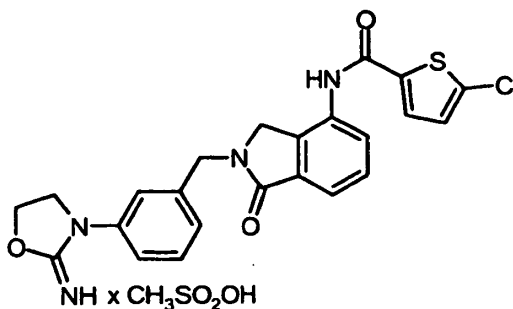
HPLC (Procedimiento 11):  $R_t = 4,48$  min;

EM (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 484$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  (base libre);

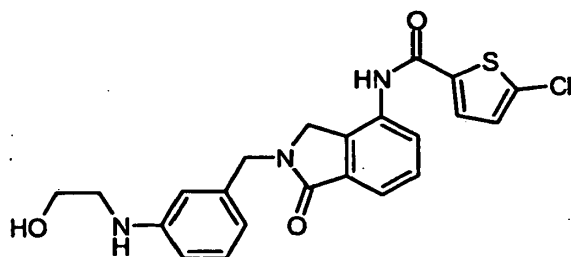
10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 11,29$  (s, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,82 (s, 2H y t, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 2,29 (s, 3H).

### **Ejemplo 6**

15 Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-{3-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)bencil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Etapas a): 5-Cloro-*N*-(2-{3-[(2-hidroxietil)amino]bencil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida



Una suspensión de 59 mg (0,3 mmol, 0,1 eq) de yoduro de cobre (I) y 2,6 g (12,4 mmol, 4 eq) de fosfato de potasio en 65 ml de isopropanol se mezcla bajo argón a TA con 0,69 ml (12,4 mmol, 4 eq) de 1,2-etanodiol, 1,9 g (3,1 mmol) de 5-cloro-*N*-[2-(3-yodobencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]-tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 10A) y 1,12 ml (18,6 mmol, 6 eq) de 2-aminoetanol. La mezcla de reacción se agita durante 3 d a 80 °C, se filtra después de enfriarse hasta TA y el residuo se lava con isopropanol. Los filtrados reunidos se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/metanol 60:1 → 20: 1).

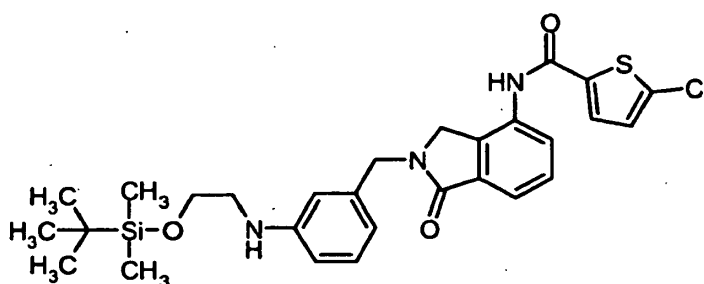
Rendimiento: 780 mg (85 % de pureza, 49 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 7):  $R_t = 2,07$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 442$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,39$  (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,50-6,43 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 5,57 (t, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,51 (q, 2H), 3,04 (q, 2H).

Etapa b): *N*-(2-{3-[(2-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]bencil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



Una solución de 698 mg (85 % de pureza, 1,3 mmol) de 5-cloro-*N*-(2-{3-((2-hidroxietil)amino)-bencil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)tiofen-2-carboxamida en 53 ml de tetrahidrofurano se mezcla a TA con 183 mg (2,7 mmol, 2 eq) de imidazol y 243 mg (1,6 mmol, 1,2 eq) de cloruro de *terc*-butildimetilsililo. La mezcla de reacción se agita 1 d a TA, de nuevo se mezcla con 162 mg (1,1 mmol, 0,8 eq) de cloruro de *terc*-butildimetilsililo y se agita otras 2 h a TA. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae

varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se aísla mediante RP-HPLC preparativa (CromSil C18, gradiente de acetonitrilo/agua).

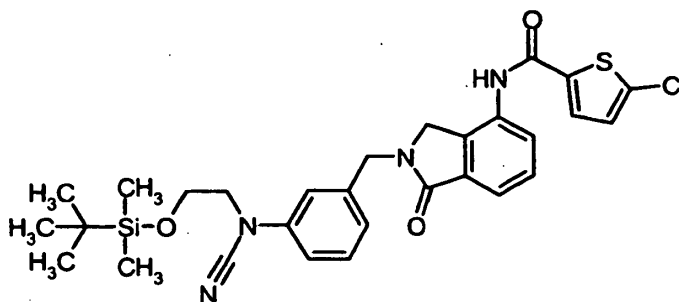
5 Rendimiento: 391 mg (52 % d.t.)

EM-CL (Procedimiento 8):  $R_t = 3,14$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 556$   $[M+H]^+$ ;

10 RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,41$  (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,53-6,47 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,61 (t, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,12 (q, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapa c): *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)(ciano)amino]bencil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida



15 Una solución de 386 mg (0,69 mmol) de *N*-(2-{3-(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-etil)-aminobencil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-carboxamida en 15 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo argón a TA con 175 mg (2,08 mmol, 3 eq) de hidrogenocarbonato de sodio y en total 0,44 ml de solución de bromuro de cianógeno (3 M en diclorometano, 1,32 mmol, 1,9 eq) y se agita 4 d a 40 °C. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con  
20 solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. El compuesto del título se usa en la siguiente reacción sin más purificación.

Rendimiento: 375 mg (93 % d.t.)

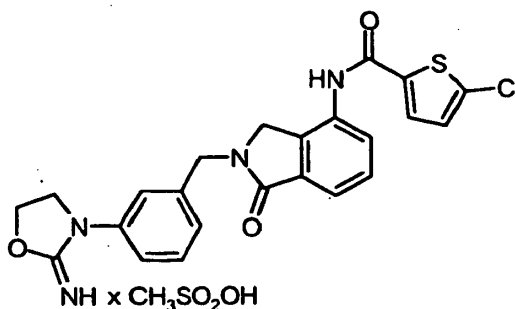
EM-CL (Procedimiento 7):  $R_t = 3,12$  min;

25 EM (ESIpos):  $m/z = 581$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,56$  (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (t, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,93 (s, 4H), 0,86 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Etapa d): Metanosulfonato de 5-cloro-*N*-(2-[3-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-il)bencil]-1-oxo-2,3-dihidro-

1*H*-isoindol-4-il}tiofen-2-carboxamida



Una solución de 370 mg (0,64 mmol) de *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(ciano)amino]bencil}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-5-clorotiofen-2-

carboxamida en 25 ml de acetonitrilo se mezcla a TA con 82  $\mu$ l (1,34 mmol, 2,1 eq) de ácido metanosulfónico y se agita durante la noche a TA. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el compuesto del título se aísla mediante trituración del producto bruto en acetona.

Rendimiento: 270 mg (74 % d.t.)

HPLC (Procedimiento 7):  $R_t = 1,42$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 467$   $[M+H]^+$  (base libre);

RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,50$  (s, 1H), 9,59 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,86-4,73 (s, 2H y t, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,31 (s, 3H).

#### B. Evaluación de la eficacia farmacológica

Los compuestos según la invención actúan especialmente de inhibidores selectivos del factor de coagulación de la sangre Xa y tampoco inhiben o sólo a concentraciones claramente mayores otras serina-proteasas como plasmina o tripsina.

Como “selectivos” se designan aquellos inhibidores del factor de coagulación de la sangre Xa en los que los valores de  $CI_{50}$  para la inhibición del factor Xa son al menos 100 veces más pequeños en comparación con los valores de  $CI_{50}$  para la inhibición de otras serina-proteasas, especialmente plasmina y tripsina, haciéndose referencia en lo referente a los procedimientos de prueba para la selectividad a los procedimientos de prueba descritos a continuación de los Ejemplos B.a.1) y B.a.2).

Las ventajosas propiedades farmacológicas de los compuestos según la invención pueden determinarse mediante los siguientes procedimientos:

##### a) Descripciones de las pruebas (*in vitro*)

###### a.1) *Medición de la inhibición del factor Xa:*

La actividad enzimática del factor Xa (FXa) se mide mediante la reacción de un sustrato cromógeno específico para el FXa. A este respecto, el factor Xa se disocia del sustrato cromógeno

p-nitroanilina. Las determinaciones se realizan del siguiente modo en placas de microtitulación:

Las sustancias de prueba se disuelven en DMSO a diferentes concentraciones y se incuban durante 10 minutos con FXa humano (0,5 nmol/l disuelto en 50 mmol/l de tampón Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 150 mmol/l de NaCl, BSA al 0,1 % [albúmina de suero bovino], pH = 8,3) a 25 °C. Como control sirve DMSO puro. A continuación se añade el sustrato cromógeno (150 µmol/l de Pefachrome® FXa de la empresa Pentapharm). Después de 20 minutos de duración de la incubación a 25 °C, la extinción se determina a 405 nm. Las extinciones de los lotes de prueba con sustancia de prueba se comparan con los lotes de control sin sustancia de prueba y de esto se calculan los valores de  $CI_{50}$ .

Los datos de acción representativos de esta prueba se indican en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

| Ejemplo nº | $CI_{50}$ [nM] |
|------------|----------------|
| 5          | 1,1            |

*a.2) Determinación de la selectividad:*

Para detectar la inhibición selectiva de FXa, las sustancias de prueba se investigan para la inhibición de otras serina-proteasas humanas como tripsina y plasmina. Para determinar la actividad enzimática de tripsina (500 mU/ml) y plasmina (3,2 nmol/l), estas enzimas se disuelven en tampón Tris (100 mmol/l, 20 mmol/l de  $CaCl_2$ , pH = 8,0) y se incuban durante 10 minutos con sustancia de prueba o disolvente. A continuación se inicia la reacción enzimática mediante la adición de los sustratos cromógenos específicos correspondientes (Chromozym Trypsin® y Chromozym Plasmin®; empresa Roche Diagnostics) y se determina la extinción después de 20 minutos a 405 nm. Todas las determinaciones se realizan a 37 °C. Las extinciones de los lotes de prueba con sustancia de prueba se comparan con las muestras de control sin sustancia de prueba y de esto se calculan los valores de  $CI_{50}$ .

*a.3) Determinación de la acción anticoaguladora:*

La acción anticoaguladora de las sustancias de prueba se determina *in vitro* en plasma humano y de conejo. Para esto se extrae sangre usando una solución de citrato de sodio 0,11 molar como receptor en una relación de mezcla citrato de sodio/sangre de 1:9. La sangre se mezcla bien inmediatamente después de la extracción y se centrifuga 10 minutos a aproximadamente 2500 g. El sobrenadante se separa por pipeteado. El tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, prueba rápida) se determina en presencia de concentraciones variables de sustancia de prueba o del disolvente correspondiente con un kit de prueba habitual en el comercio (Hemoliance® RecombiPlastin, empresa Instrumentation Laboratory). Los compuestos de prueba se incuban 3 minutos a 37 °C con el plasma. A

continuación se provoca la coagulación mediante la adición de tromboplastina y se determina el momento de tiempo de la aparición de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de prueba que produce la duplicación del tiempo de protrombina.

**b) Determinación de la acción antitrombótica (*in vivo*)**

**5 b.1) *Modelo de derivación arteriovenosa (conejo):***

Conejos en ayunas (cepa: Esd: NZW) se anestesian mediante administración intramuscular de una solución de rompun/ketavet (5 mg/kg o 40 mg/kg). La formación de trombos se produce en una derivación arteriovenosa según el procedimiento descrito por C.N. Berry y col. [Semin. Thromb. Hemost. 1996, 22, 233-241]. Para ello se diseccionan la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Entre los dos vasos se coloca una derivación extracorpórea mediante un catéter venoso de 10 cm de longitud. Este catéter está unido en el centro a otro tubo de polietileno de 4 cm de longitud (PE 160, Becton Dickinson) que contiene para la generación de una superficie trombogénica un hilo de nailon cardado y dispuesto para formar un bucle. La circulación extracorpórea se mantiene durante 15 minutos. Entonces se saca la derivación y el hilo de nailon se pesa inmediatamente con el trombo. El peso en vacío del hilo de nailon se ha determinado antes del inicio del experimento. Las sustancias de prueba se administran o intravenosamente mediante una vena de la oreja o por vía oral mediante sonda esofágica antes de colocar el circuito extracorpóreo.

**c) Ensayo de solubilidad**

**20** Reactivos necesarios:

- Tampón PBS a pH 7,4: se pesan 90,00 g de NaCl p.a. (por ejemplo, art. de Merck nº 1.06404.1000), 13,61 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> p.a. (por ejemplo, art. de Merck nº 1.04873.1000) y 83,35 g de NaOH 1 N (por ejemplo, art. de Bernd Kraft GmbH nº 01030.4000) en un matraz aforado de 1 l, se enrasa con agua y se agita aproximadamente 1 hora.
- 25** • Tampón acetato a pH 4,6: se pesan 5,4 g de acetato de sodio x 3 H<sub>2</sub>O p.a. (por ejemplo, art. de Merck nº 1.06267.0500) en un matraz aforado de 100 ml, se disuelven en 50 ml de agua, se mezclan con 2,4 g de ácido acético glacial, se enrasa hasta 100 ml con agua, se comprueba el valor de pH y en caso que sea necesario se ajusta a pH 4,6.
- Dimetilsulfóxido (por ejemplo, art. de Baker nº 7157.2500)
- 30** • Agua destilada

**Preparación de las soluciones de calibrado:**

*Preparación de la solución de partida para soluciones de calibrado (solución madre):* en un tubo Eppendorf-Safe-Lock de 2 ml (art. de Eppendorf nº 0030 120.094) se pesan exactamente aproximadamente 0,5 mg del principio activo, se mezcla con DMSO a una concentración de 600 µg/ml (por ejemplo, 0,5 mg de principio activo + 833 µl de DMSO) y se agita hasta la solución

completa mediante un agitador.

*Solución de calibrado 1 (20 µg/ml):* se mezclan 34,4 µl de la solución madre con 1000 µl de DMSO y se homogeneizan.

*Solución de calibrado 2 (2,5 µg/ml):* se mezclan 100 µl de la solución de calibrado 1 con 700 µl de DMSO y se homogeneizan.

#### **Preparación de las soluciones de muestra:**

*Solución de muestra para la solubilidad hasta 10 g/l en tampón PBS a pH 7,4:* en un tubo Eppendorf-Safe-Lock de 2 ml (art. de Eppendorf nº 0030 120.094) se pesan exactamente aproximadamente 5 mg del principio activo y se mezcla con tampón PBS a pH 7,4 a una concentración de 5 g/l (por ejemplo, 5 mg de principio activo + 500 µl de tampón PBS a pH 7,4).

*Solución de muestra para la solubilidad hasta 10 g/l en tampón acetato a pH 4,6:* en un tubo Eppendorf-Safe-Lock de 2 ml (art. de Eppendorf nº 0030 120.094) se pesan exactamente aproximadamente 5 mg del principio activo y se mezcla con tampón acetato a pH 4,6 a una concentración de 5 g/l (por ejemplo, 5 mg de principio activo + 500 µl de tampón acetato a pH 4,6).

*Solución de muestra para la solubilidad hasta 10 g/l en agua:* en un tubo Eppendorf-Safe-Lock de 2 ml (art. de Eppendorf nº 0030 120.094) se pesan exactamente aproximadamente 5 mg del principio activo y se mezcla con agua a una concentración de 5 g/l (por ejemplo, 5 mg de principio activo + 500 µl de agua).

#### **Realización:**

Las soluciones de muestra así preparadas se agitan 24 horas a 1400 rpm mediante un agitador térmicamente acondicionable (por ejemplo, art. Eppendorf Thermomixer comfort nº 5355 000.011 con bloque intercambiable art. nº 5362.000,019) a 20 °C. De estas soluciones se extraen respectivamente 180 µl y se transfieren a tubos de centrifuga Beckman Polyallomer (art. nº 343621). Estas soluciones se centrifugan 1 hora a aproximadamente 223.000 \*g (por ejemplo, ultracentrifuga Beckman Optima L-90K con rotor tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada solución de muestra se extraen 100 µl de sobrenadante y se diluyen 1:5, 1:100 y 1:1000 con el disolvente respectivamente usado (agua, tampón PBS a 7,4 o tampón acetato a pH 4,6). De cada dilución se realiza un trasvase a un recipiente adecuado para la analítica por HPLC.

#### **Analítica:**

Las muestras se analizan mediante RP-HPLC. Se cuantifica mediante una curva de calibrado de dos puntos del compuesto de prueba en DMSO. La solubilidad se expresa en mg/l.

Secuencia de análisis:

1. Solución de calibrado 2,5 mg/ml
2. Solución de calibrado 20 µg/ml
3. Solución de muestra 1:5

4. Solución de muestra 1:100

5. Solución de muestra 1:1000

Procedimiento de HPLC para ácidos:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), inyector térmico CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Phenomenex Gemini C18, 50 x 2 mm, 5 µ; temperatura: 40 °C; eluyente A: agua/ácido fosfórico a pH 2; eluyente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 0,7 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 85 % de A, 15 % de B; rampa: 0,5-3 min 10 % de A, 90 % de B; 3-3,5 min 10 % de A, 90 % de B; rampa: 3,5-4 min 85 % de A, 15 % de B; 4-5 min 85 % de A, 15 % de B.

Procedimiento de HPLC para bases:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), inyector térmico CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: VDSoptilab Kromasil 100 C 18, 60 x 2,1 mm, 3,5 µ; temperatura: 30 °C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/l; eluyente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 0,75 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 98 % de A, 2 % de B; rampa: 0,5-4,5 min 10 % de A, 90 % de B; 4,5-6 min 10 % de A, 90 % de B; rampa: 6,5-6,7 min 98 % de A, 2 % de B; 6,7-7,5 min 98 % de A, 2 % de B.

**C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas**

Los compuestos según la invención pueden convertirse de la siguiente forma en preparaciones farmacéuticas:

**Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto según la invención, 100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. El gránulo se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (forma de los comprimidos, véase anteriormente). Como valor de consigna para la compresión se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

**Suspensión que puede administrarse por vía oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.



Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención se corresponde con 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

5 El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto según la invención se añade a la suspensión. Con agitación se realiza la adición del agua. Hasta terminar el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente 6 horas.

**Solución que puede administrarse por vía oral:**

Composición:

10 500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención se corresponde con 20 g de solución oral.

Preparación:

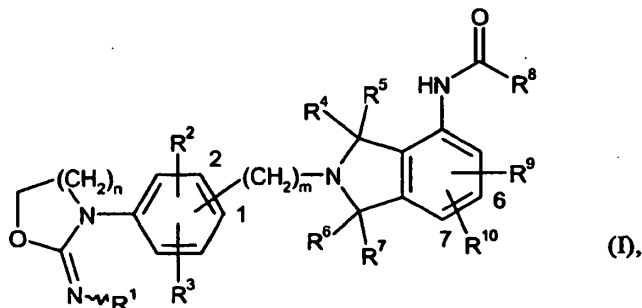
15 El compuesto según la invención se suspende con agitación en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato. El proceso de agitación continúa hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

**Solución i.v.:**

20 El compuesto según la invención se disuelve en un disolvente fisiológicamente compatible a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes de inyección estériles y libres de pirógenos.

## REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula



5 en la que

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 0, 1 ó 2, y el grupo  $(CH_2)_m$  está unido en la posición 1 ó 2 al anillo de fenilo,

10  $R^1$  representa hidrógeno, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_4$ , alquil  $C_1-C_4$ -carbonilo, cicloalquil  $C_3-C_6$ -carbonilo, fenilcarbonilo, heterociclilcarbonilo de 4 a 7 miembros o heteroarilcarbonilo de 5 ó 6 miembros,

$R^2$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -metilo, alquil  $C_1-C_4$ -amino, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , aminocarbonilo, alcoxi  $C_1-C_4$ -carbonilo o alquil  $C_1-C_4$ -aminocarbonilo,

15  $R^3$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -metilo, alquil  $C_1-C_4$ -amino, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , aminocarbonilo, alcoxi  $C_1-C_4$ -carbonilo o alquil  $C_1-C_4$ -aminocarbonilo,

$R^4$  y  $R^5$  representan hidrógeno,

y

20  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,  
o

$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

$R^6$  y  $R^7$  representan hidrógeno,

25 o

$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

$R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

$R^8$  representa fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o tienilo, estando fenilo,

piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo sustituidos con un sustituyente  $R^{11}$  y/o un sustituyente  $R^{12}$  o con dos sustituyentes  $R^{11}$  distintos o con dos sustituyentes  $R^{12}$  distintos, estando  $R^{11}$  unido a un átomo de carbono que no es vecino a un átomo de nitrógeno en el anillo y representando hidrógeno, flúor, cloro, ciano, etinilo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  
 estando  $R^{12}$  unido a un átomo de carbono que es vecino a un átomo de nitrógeno en el anillo y representando hidrógeno, amino, alquilo  $C_1-C_4$ , alquil  $C_1-C_4$ -amino o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,

y

estando tienilo sustituido con un sustituyente  $R^{13}$  y un sustituyente  $R^{14}$ ,  
 estando  $R^{13}$  unido a un átomo de carbono que es vecino al átomo de azufre en el anillo y representando hidrógeno, flúor, cloro, ciano, etinilo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  
 $R^{14}$  representa hidrógeno, flúor, cloro, amino, alquilo  $C_1-C_4$ , alquil  $C_1-C_4$ -amino o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,

$R^9$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alquil  $C_1-C_4$ -amino, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , aminocarbonilo, alcoxi  $C_1-C_4$ -carbonilo o alquil  $C_1-C_4$ -aminocarbonilo,

$R^{10}$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,

y

estando  $R^9$  unido en la posición 6 y  $R^{10}$  en la posición 7 del anillo de isoindolina, o  
 estando  $R^9$  unido en la posición 7 y  $R^{10}$  en la posición 6 del anillo de isoindolina, o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

2.- Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 0, 1 ó 2, y el grupo  $(CH_2)_m$  está unido en la posición 1 ó 2 al anillo de fenilo,

$R^1$  representa hidrógeno, ciano, hidroxilo o alquilo  $C_1-C_4$ ,

$R^2$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_4$  o alcoxi  $C_1-C_4$ ,

$R^3$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -metilo, ciclopropilo, aminocarbonilo, alcoxi  $C_1-C_4$ -carbonilo o alquil  $C_1-C_4$ -aminocarbonilo,

$R^4$  y  $R^5$  representan hidrógeno, y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,  
o

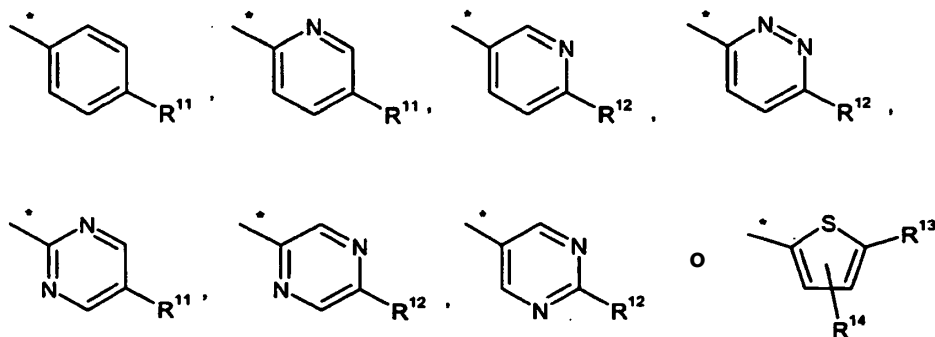
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,  
y

5 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan hidrógeno,

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,  
y

10 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,  
R<sup>8</sup> representa un grupo de fórmula



siendo \* el sitio de unión al grupo carbonilo,

15 R<sup>11</sup> representa flúor, cloro, etinilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

R<sup>12</sup> representa amino, metilo, metilamino o dimetilamino,

R<sup>13</sup> representa flúor, cloro, etinilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

y

R<sup>14</sup> representa hidrógeno,

20 R<sup>9</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo o metoxi,

y

o

25 estando R<sup>9</sup> unido en la posición 6 y R<sup>10</sup> en la posición 7 del anillo de isoindolina,

o

estando R<sup>9</sup> unido en la posición 7 y R<sup>10</sup> en la posición 6 del anillo de isoindolina.

3.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

30 n representa el número 1 ó 2,

m representa el número 1,

y el grupo  $(CH_2)_m$  está unido en la posición 1 ó 2 al anillo de fenilo,

$R^1$  representa hidrógeno,

$R^2$  representa hidrógeno,

5  $R^3$  representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi o metoximetilo,

$R^4$  y  $R^5$  representan hidrógeno,

y

$R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

10 o

$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

$R^6$  y  $R^7$  representan hidrógeno,

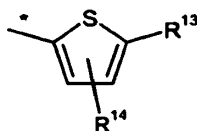
o

15  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

$R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

$R^8$  representa un grupo de fórmula



20 siendo \* el sitio de unión al grupo carbonilo,

$R^{13}$  representa flúor, cloro o metilo,

y

$R^{14}$  representa hidrógeno,

$R^9$  representa hidrógeno,

25  $R^{10}$  representa hidrógeno,

y

estando  $R^9$  unido en la posición 6 y  $R^{10}$  en la posición 7 del anillo de isoindolina, o

estando  $R^9$  unido en la posición 7 y  $R^{10}$  en la posición 6 del anillo de isoindolina.

4.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

30 n representa el número 1,

m representa el número 1, y el grupo  $(CH_2)_m$  está unido en la posición 1 ó 2 al anillo de fenilo,

$R^1$  representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano o metilo,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan hidrógeno,

y

5 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

10 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan hidrógeno,

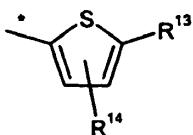
o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

R<sup>8</sup> representa un grupo de fórmula



15

siendo \* el sitio de unión al grupo carbonilo,

R<sup>13</sup> representa cloro,

y

R<sup>14</sup> representa hidrógeno,

20

R<sup>9</sup> representa hidrógeno,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno,

y

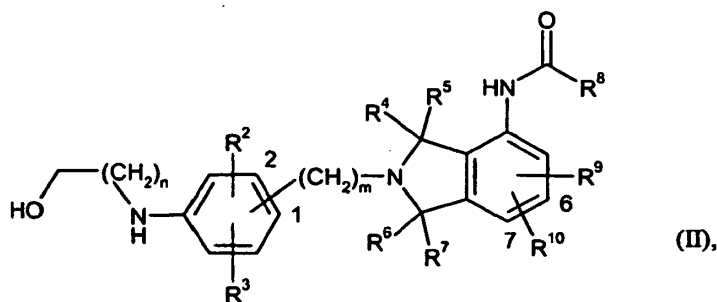
estando R<sup>9</sup> unido en la posición 6 y R<sup>10</sup> en la posición 7 del anillo de isoindolina, o

estando R<sup>9</sup> unido en la posición 7 y R<sup>10</sup> en la posición 6 del anillo de isoindolina.

25

5.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales según la reivindicación 1, caracterizado porque

[A] un compuesto de fórmula

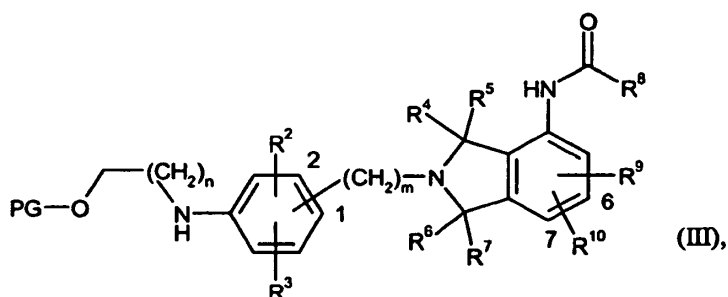


en la que  $n$ ,  $m$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de un ácido con bromuro de cianógeno para dar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa hidrógeno,

o

[B] un compuesto de fórmula

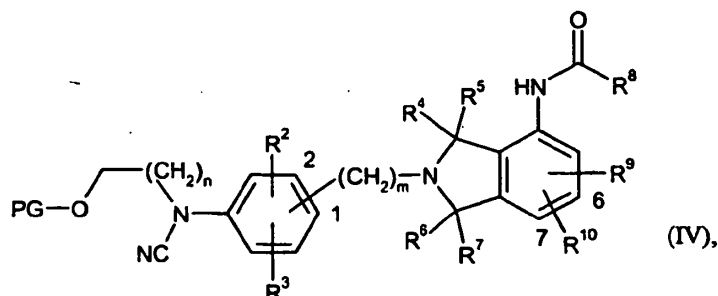


en la que  $n$ ,  $m$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado en la reivindicación 1, y

PG representa un grupo protector de hidroxilo, preferiblemente representa trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo,

se hace reaccionar en un procedimiento de tres etapas primero en un disolvente inerte con bromuro de cianógeno, preferiblemente en presencia de una base, para dar un compuesto

de fórmula

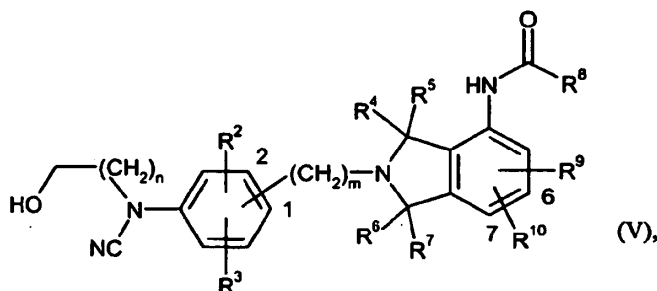


en la que  $n$ ,  $m$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  tienen el significado especificado en la

reivindicación 1, y

PG representa un grupo protector de hidroxilo, preferiblemente representa trimetilsililo o *terc*-butildimetilsililo,

y a continuación mediante disociación del grupo protector PG para dar un compuesto de fórmula

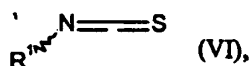


en la que n, m, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado especificado en la reivindicación 1,

y en la tercera etapa el compuesto de fórmula (V) se cicla en un disolvente inerte en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

o

[C] el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en la primera etapa con un compuesto de fórmula

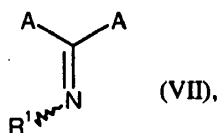


en la que

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, fenilcarbonilo, heterociclicarbonilo de 4 a 7 miembros o heteroarilcarbonilo de 5 ó 6 miembros,

y en la segunda etapa se cicla, o

[D] el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

A representa un grupo saliente, preferiblemente fenoxi o metiltio,



o

[E] el compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa hidrógeno se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina para dar compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa hidroxilo.

- 5 6.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 7.- Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 8.- Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
- 10 9.- Fármaco que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 10.- Fármaco que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con otro principio activo.
- 15 11.- Fármaco según la reivindicación 9 ó 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.