



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 607**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 213/81** (2006.01)

**C07D 237/24** (2006.01)

**A61K 31/4402** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01958825 .0**

86 Fecha de presentación : **18.07.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1307444**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2003**

54 Título: **Amidas heterocíclicas sustituidas.**

30 Prioridad: **27.07.2000 US 221092 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2008**

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**  
**Lilly Corporate Center, Drop Code 1104**  
**Indianapolis, Indiana 46285, US**

72 Inventor/es: **Herron, David, Kent;**  
**Joseph, Sajan;**  
**Marquart, Angela, Lynn;**  
**Masters, John, Joseph;**  
**Mendel, David;**  
**Smith, Gerald, Floyd;**  
**Waid, Philip, Parker;**  
**Wiley, Michael, Robert y**  
**Yee, Ying, Kwong**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Amidas heterocíclicas sustituidas.

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense número 60/221.092, presentada el 27 de julio de 2000, incorporada al presente documento por referencia en su totalidad.

10 Esta invención se refiere a amidas heterocíclicas sustituidas anticoagulantes que demuestran actividad como inhibidores del factor Xa y, en consecuencia, que son antitrombóticos útiles en los mamíferos. En particular, se refiere a amidas heterocíclicas sustituidas que tienen alta actividad anticoagulante, y actividad antitrombótica. Por tanto, esta invención se refiere a nuevas amidas heterocíclicas sustituidas que son inhibidores del factor Xa, a composiciones farmacéuticas que contienen las amidas heterocíclicas sustituidas como principios activos, y al uso de las amidas heterocíclicas sustituidas como anticoagulantes para la profilaxis y el tratamiento de trastornos tromboembólicos tales como trombosis venosa, embolia pulmonar, trombosis arterial, en particular isquemia miocárdica, infarto de miocardio y trombosis cerebral, estados hipercoagulables generales y estados hipercoagulables locales, tales como tras operaciones de angioplastia y derivación coronaria, y lesión tisular generalizada según se refiere al proceso inflamatorio. Además, las amidas heterocíclicas sustituidas son útiles como anticoagulantes en aplicaciones *in vitro*.

20 El proceso de coagulación sanguínea, la trombosis, está desencadenado por una compleja cascada proteolítica que conduce a la formación de trombina. La trombina elimina proteolíticamente péptidos de activación de las cadenas A $\alpha$  y las cadenas B $\beta$  del fibrinógeno, que es soluble en el plasma sanguíneo, iniciando la formación de fibrina insoluble. La formación de trombina a partir de protrombina está catalizada por el factor Xa.

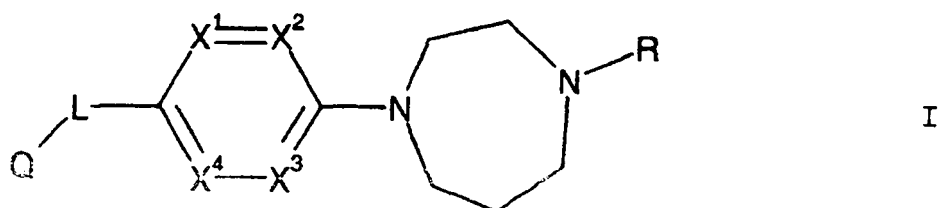
25 Actualmente, se obtiene anticoagulación mediante la administración de heparinas y cumarinas. El control farmacológico por vía parenteral de la coagulación y la trombosis se basa en la inhibición de la trombina mediante el uso de heparinas. Las heparinas actúan directamente sobre la trombina acelerando el efecto inhibidor de la antitrombina III endógena (el principal inhibidor fisiológico de la trombina). Debido a que los niveles de antitrombina III varían en plasma y dado que la trombina unida a coágulos parece ser resistente a este mecanismo indirecto, las heparinas pueden ser un tratamiento ineficaz. Debido a que se cree que los ensayos de coagulación están asociados con la eficacia y con la seguridad, deben controlarse los niveles de heparina con los ensayos de coagulación (particularmente el ensayo del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)). Las cumarinas impiden la generación de trombina bloqueando la gamma-carboxilación postraduccional en la síntesis de protrombina y otras proteínas de este tipo. Debido a su mecanismo de acción, el efecto de las cumarinas sólo puede desarrollarse lentamente, 6-24 horas después de la administración. Además, no son anticoagulantes selectivos. Las cumarinas también requieren control con ensayos de coagulación (particularmente el ensayo del tiempo de protrombina (TP)).

40 Recientemente, ha crecido el interés sobre pequeñas moléculas sintéticas que demuestran una potente inhibición directa de la trombina y el factor Xa. Véase, B. Y. Zhu; R. M. Scarborough Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary & Renal Investigational Drugs, (1999), 1(1), 63-88, Recent Advances in Inhibitors of factor Xa in the Prothrombinase Complex.

45 Aunque las heparinas y las cumarinas son anticoagulantes eficaces, todavía existe la necesidad de anticoagulantes que actúen selectivamente sobre el factor Xa o la trombina, y que, independientemente de la antitrombina III, ejerzan una acción inhibitoria poco después de su administración, preferiblemente mediante una vía oral, y no interfieren en la lisis de coágulos sanguíneos, tal como se requiere para mantener la hemostasia.

50 La presente invención se refiere al descubrimiento de que las amidas heterocíclicas sustituidas de la presente invención, tal como se definen a continuación, son potentes inhibidores del factor Xa que pueden tener una elevada biodisponibilidad tras la administración oral. El documento WO 99/38849 se refiere a derivados de fenilpiperazina como los antagonistas de la integrina  $\alpha v \beta 3$ . Los documentos WO 00/07980 y WO 00/07991 se refieren a derivados de fenilamida que son útiles como inhibidores de citocinas. Los documentos EP 385 351 y EP 385 350 se refieren a derivados del ácido nicotínico y derivados de amida de ácido piridincarboxílico, respectivamente, que pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades en el sistema cardiovascular. El documento WO 97/44334 se refiere a derivados novedosos de piperazina o homopiperazina, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y a un procedimiento para su preparación y a su uso para influir en el sistema nervioso central y neurotransmisor periférico.

Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I



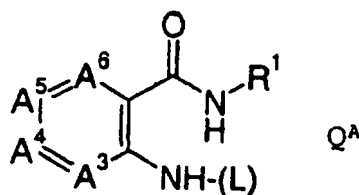
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

## ES 2 292 607 T3

L es carbonilo o metileno y Q (mostrando L en su punto de unión) es un resto de fórmula Q<sup>A</sup>,

5

10



en la que

15

A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup>, junto con los dos carbonos a los que están unidos, completan un benceno sustituido en el que A<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup>, y A<sup>6</sup> es CR<sup>6</sup>; en el que

R<sup>3</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxilo, hidroxilo o carboxilo;

20

uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, hidroximetilo, acilo (C<sub>1-3</sub>), R<sup>f</sup>O-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-, metiltio o R<sup>g</sup>NH-;

el otro de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno o metilo; y

25

R<sup>6</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o metoxilo;

en el que R<sup>f</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o bencilo; R<sup>g</sup> es hidrógeno, acilo (C<sub>1-3</sub>), trifluoroacetilo, metoxiacetilo, o R<sup>h</sup>SO<sub>h</sub>- (en el que h es 1 ó 2); y R<sup>h</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), trifluorometilo, fenilo, amino, metilamino o dimetilamino; o

30

A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup>, junto con los dos carbonos a los que están unidos, completan un anillo heteroaromático sustituido en el que uno de A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> es N, y cada uno de los otros es CR<sup>3</sup>, CR<sup>4</sup>, CR<sup>5</sup> o CR<sup>6</sup>, respectivamente; en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno o metilo, o uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> unido a un carbono que no está enlazado a un átomo de N es cloro y los otros son hidrógeno;

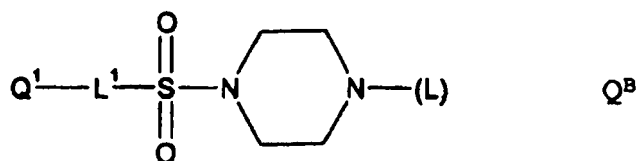
35

R<sup>1</sup> es 2-piridinilo (que puede portar un sustituyente metilo, metoxilo, metiltio, fluoro o cloro en la posición 5), o R<sup>1</sup> es 3-piridinilo (que puede portar un sustituyente metilo, fluoro o cloro en la posición 6), o R<sup>1</sup> es fenilo (que puede portar uno, dos o tres sustituyentes en la(s) posición/posiciones 3, 4 ó 5 seleccionados independientemente de halógeno, ciano, carbamoilo, metilo, metoxilo, difluorometoxilo, hidroximetilo, formilo, vinilo, amino, hidroxilo y 3,4-metilendioxi; y además el fenilo puede portar un sustituyente 2-cloro o 2-fluoro), o R<sup>1</sup> es 6-indolilo (que puede portar un sustituyente cloro o metilo en la posición 3); o

40

L es carbonilo y Q (mostrando L en su punto de unión) es un resto de fórmula Q<sup>B</sup>,

45



50

en la que:

Q<sup>1</sup> es fenilo, benzo[b]tiofen-2-ilo o naftalen-2-ilo, cualquiera de los cuales puede portar uno o más sustituyentes halógeno, trifluorometilo, metoxilo o metilo;

55

L<sup>1</sup> es un enlace directo, metileno, etileno o eten-1,2-diilo;

uno o dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es N; y cada uno de los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; y

60

R es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-3</sub>), acilo (C<sub>1-3</sub>), acetiloxiacetilo, aminoacetilo, hidroxiacetilo, {alcoxi (C<sub>1-4</sub>)}carbonilo, {alcoxi (C<sub>1-4</sub>)}carbonilmetilo, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-CO- o R<sup>j</sup>SO<sub>j</sub>-, en la que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1-3</sub>), o R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N- es 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, 4-morfolino o 4-tiomorfolino; j es 1 ó 2; y R<sup>j</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino.

65

Tal como se usa en el presente documento, la expresión un compuesto de fórmula I o la expresión un compuesto de la invención incluye el compuesto, así como una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

## ES 2 292 607 T3

Un compuesto de fórmula I particular es uno en el que

cuando Q es Q<sup>A</sup>,

5 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, hidroximetilo, acilo (C<sub>1-3</sub>), R<sup>f</sup>O-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-, metiltio o R<sup>g</sup>NH- en el que R<sup>g</sup> es hidrógeno, acilo (C<sub>1-3</sub>), o R<sup>h</sup>SO<sub>2</sub>-; y

10 R<sup>h</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino;

el otro de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno o metilo; y

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno; o

A<sup>6</sup> es N, y cada uno de los otros es CR<sup>3</sup>, CR<sup>4</sup> y CR<sup>6</sup>, respectivamente, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es cada uno hidrógeno y R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo; y

20 cuando Q es Q<sup>B</sup>, Q<sup>1</sup>L<sup>1</sup> es trans-estirilo (que puede portar uno o más sustituyentes halógeno, metoxilo o metilo en el anillo aromático), benzo[b]tiofen-2-ilo (que puede portar uno o más sustituyentes halógeno, metoxilo o metilo en la posición 5 y/o 6) o naftalen-2-ilo (que puede portar uno o más sustituyentes halógeno, metoxilo o metilo en la posición 6 y/o 7); y

25 R es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-3</sub>), acilo (C<sub>1-3</sub>), acetiloxiacetilo, hidroxiacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, {alcoxi (C<sub>1-4</sub>)} carbonilmetilo, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-CO- o R<sup>j</sup>SO<sub>2</sub>-, en el que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1-3</sub>), o R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N es 1-azetidínico, 1-pirrolidínico, 1-piperidínico, 4-morfolínico o 4-tiomorfolínico; y R<sup>j</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino.

30 Un compuesto más particular, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describió anteriormente es uno en el que cuando Q es Q<sup>A</sup>,

35 A<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup>, y A<sup>6</sup> es CR<sup>6</sup>; en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es fluoro, cloro, metilo, acetilo, metoxicarbonilo o carboxilo; o cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es metoxicarbonilo o carboxilo;

o cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno y cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es fluoro; o

40 A<sup>6</sup> es N, y cada uno de A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> es CH; y

R<sup>1</sup> es 2-piridinilo que porta un sustituyente fluoro, cloro o metilo en la posición 5; y

cuando Q es Q<sup>B</sup>,

45 Q<sup>B</sup> es 6-cloronaftalen-2-ilo; y L<sup>1</sup> es un enlace directo;

cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es N; y cada uno de X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> es N; y cada uno de X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

50 cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>4</sup> es N; y cada uno de X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

X<sup>1</sup> es N y cada uno de X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

55 X<sup>2</sup> es N y cada uno de X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; y

R es hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, acetiloxiacetilo, hidroxiacetilo, t-butoxicarbonilmetilo, metilsulfonilo o dimetilaminosulfonilo.

60 Un compuesto particular, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las descripciones anteriores, es uno en el que Q es Q<sup>A</sup>; y más particularmente en el que

L es carbonilo;

65 A<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup>, y A<sup>6</sup> es CR<sup>6</sup>; en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es fluoro, cloro, metilo, acetilo, metoxicarbonilo o carboxilo (particularmente en el que R<sup>5</sup> es fluoro); o cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es metoxicarbonilo o carboxilo;

## ES 2 292 607 T3

R<sup>1</sup> es 2-piridinilo que porta un sustituyente fluoro, cloro o metilo (particularmente un sustituyente cloro) en la posición 5; y

5 cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> es N; y cada uno de X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>4</sup> es N; y cada uno de X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

X<sup>1</sup> es N y cada uno de X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

10 X<sup>2</sup> es N y cada uno de X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; y

R es hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, acetoxiacetilo, hidroxiacetilo, metilsulfonilo o dimetilaminosulfonilo.

15 Un compuesto específico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es Q<sup>A</sup> es uno cualquiera de los proporcionados en los ejemplos, especialmente el del ejemplo 1, 14, 23, 25 ó 32.

Otro compuesto particular, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según las descripciones anteriores, es uno en el que Q es Q<sup>B</sup>; y más particularmente en el que cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es N y cada uno de X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH, y  
20 R es hidrógeno o metilo.

Para cualquier compuesto descrito en el presente documento según una fórmula que incluye los valores X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>, cuando uno de X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup> es N, un conjunto particular de valores para X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup> es que X<sup>1</sup> es N y cada uno de X<sup>2</sup>-X<sup>4</sup> es CH; y otro conjunto particular de valores para X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup> es que X<sup>2</sup> es N y cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup> es CH.  
25

Para cualquier compuesto descrito en el presente documento según una fórmula que incluye los valores X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>, cuando dos de X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup> son N, un conjunto particular de valores para X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup> es que cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> es N y cada uno de X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> es CH; otro conjunto particular de valores para X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup> es que cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>4</sup> es N y cada uno de X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es CH; y otro conjunto particular de valores para X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup> es que cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es N y cada uno de X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH.  
30

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención es una que es la sal de adición de ácido de un compuesto básico de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico que produce un anión fisiológicamente aceptable o que es la sal formada por un compuesto ácido de fórmula I con una base que produce un catión fisiológicamente aceptable y proporciona un aspecto particular de la invención. Se proporcionan a continuación en el presente documento ejemplos de tales ácidos y bases.  
35

Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) tal como se prevé en cualquiera de las descripciones del presente documento.  
40

Además, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable) tal como se describe en el presente documento como un principio activo en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto anticoagulante o antitrombótico.  
45

También, se proporciona un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable) que tiene cualquiera de las definiciones del presente documento para su uso como un agente antitrombótico.

Además, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I que tiene cualquiera de las definiciones del presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.  
50

Como característica adicional de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I tal como se prevé en cualquiera de las descripciones del presente documento.  
55

En esta memoria descriptiva, se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa lo contrario: halógeno es fluoro, cloro, bromo o yodo. Alquilo, alcoxilo, etc. indican tanto grupos lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como "propilo" abarca sólo el radical de cadena lineal ("normal"), indicándose específicamente un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo".  
60

Se enumeran a continuación valores particulares para radicales, sustituyentes e intervalos, sólo para ilustración, y no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes. Por tanto, un valor particular para halógeno es fluoro, cloro o bromo; para alquilo (C<sub>1-3</sub>) es metilo, etilo, propilo o isopropilo; para alquilo (C<sub>1-4</sub>) es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o t-butilo; para alcoxilo (C<sub>1-4</sub>) es metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo o t-butoxilo; y para acilo (C<sub>1-3</sub>) es formilo, acetilo o propionilo.  
65

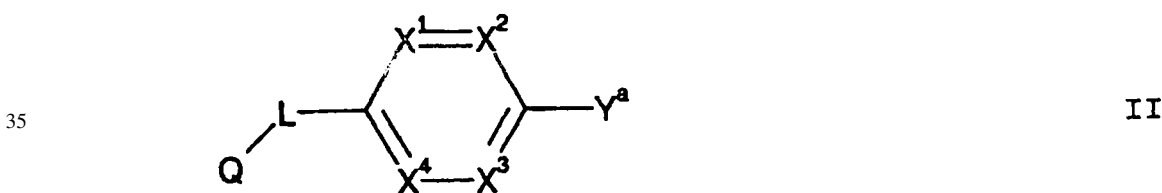
Se apreciará que determinados compuestos de fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables) pueden existir en, y aislarse en, formas isoméricas, incluyendo formas tautoméricas, isómeros cis o trans, así como formas ópticamente activas, racémicas o diastereoméricas. Ha de entenderse que la presente invención engloba un compuesto de fórmula I en cualquiera de las formas tautoméricas o como una mezcla de los mismos; o como una mezcla de diastereómeros, así como en la forma de un diastereómero individual, y que la presente invención engloba un compuesto de fórmula I como una mezcla de enantiómeros, así como en la forma de un enantiómero individual, teniendo cualquiera de las mezclas o formas propiedades inhibitorias frente al factor Xa, conociéndose bien en la técnica cómo preparar o aislar formas particulares y cómo determinar las propiedades inhibitorias frente al factor Xa mediante pruebas convencionales incluyendo las descritas a continuación.

Además, un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable) puede presentar polimorfismo o puede formar un solvato con agua o un disolvente orgánico. La presente invención también engloba cualquiera de tales formas polimórficas, cualquier solvato o cualquier mezcla de los mismos.

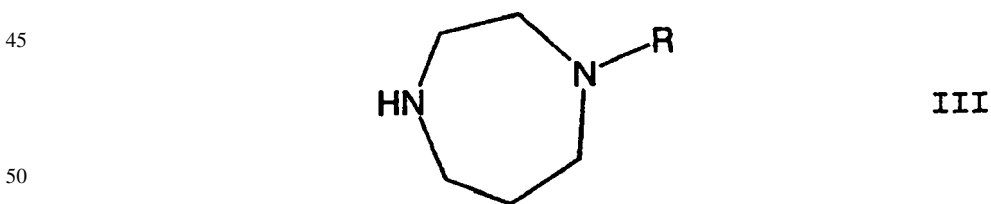
Puede prepararse un compuesto de fórmula I mediante procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en la técnica química para la producción de compuestos estructuralmente análogos o mediante un procedimiento novedoso descrito en el presente documento. Un procedimiento novedoso descrito en el presente documento proporciona otro aspecto de la invención. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y productos intermedios novedosos para la fabricación de un compuesto de fórmula I proporcionan además características de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que los significados de los radicales genéricos son tal como se definieron anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Se reconocerá que puede preferirse o ser necesario preparar un compuesto de fórmula I en el que se protege un grupo funcional usando un grupo protector convencional, luego eliminar el grupo protector para proporcionar el compuesto de fórmula I.

Por tanto, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se prevé en cualquiera de las descripciones anteriores, que comprende:

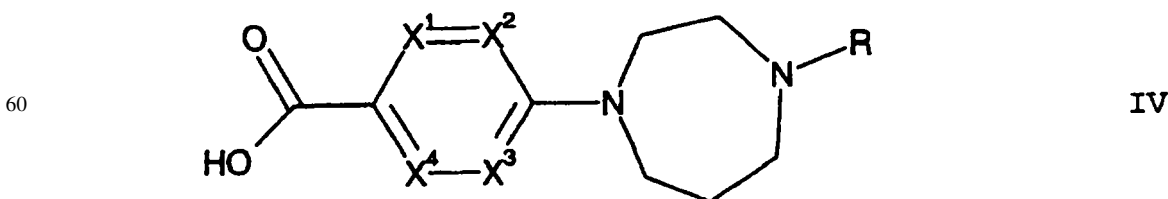
(A) sustituir el grupo Y<sup>a</sup> de un compuesto de fórmula II,



en la que Y<sup>a</sup> es fluoro, cloro, metoxilo, metilsulfonilo, p-toluilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo o las especies reactivas derivadas de tratar un alcohol con trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo y trietilamina, usando una amina de fórmula III;



(B) para un compuesto de fórmula I en la que L es carbonilo, acilar una amina de fórmula Q-H usando un ácido correspondiente de fórmula IV,



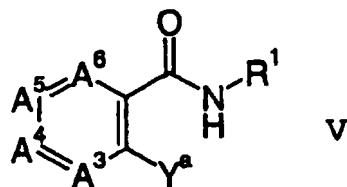
o un derivado activado del mismo;

ES 2 292 607 T3

(C) para un compuesto de fórmula I en la que R no es hidrógeno, sustituir el nitrógeno de un compuesto correspondiente en el que R es hidrógeno usando un procedimiento convencional;

5 (D) para un compuesto de fórmula I en la que L es metileno y Q es Q<sup>A</sup>, sustituir el grupo Y<sup>a</sup> de un compuesto de fórmula V

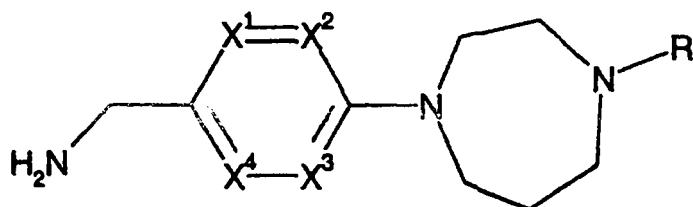
10



15

20 en la que Y<sup>a</sup> es un grupo saliente para la sustitución nucleófila aromática con una amina de fórmula VI; o

25

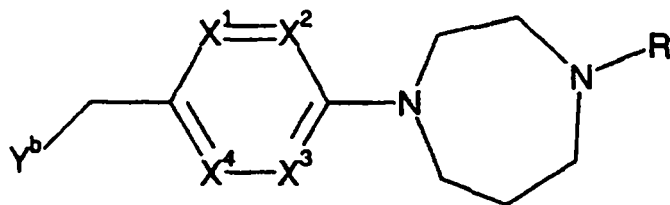


30

35

alquilar una amina de fórmula Q-H directamente, usando un compuesto de fórmula VII,

40

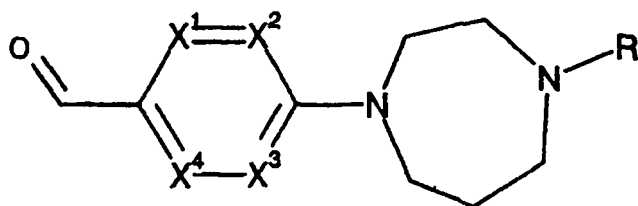


45

50

en la que Y<sup>b</sup> es cloro, bromo, yodo, metilsulfoniloxi, p-toluilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o las especies reactivas derivadas de tratar un alcohol con trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo y trietilamina, o indirectamente mediante alquilación reductora usando un aldehído de fórmula VIII;

55



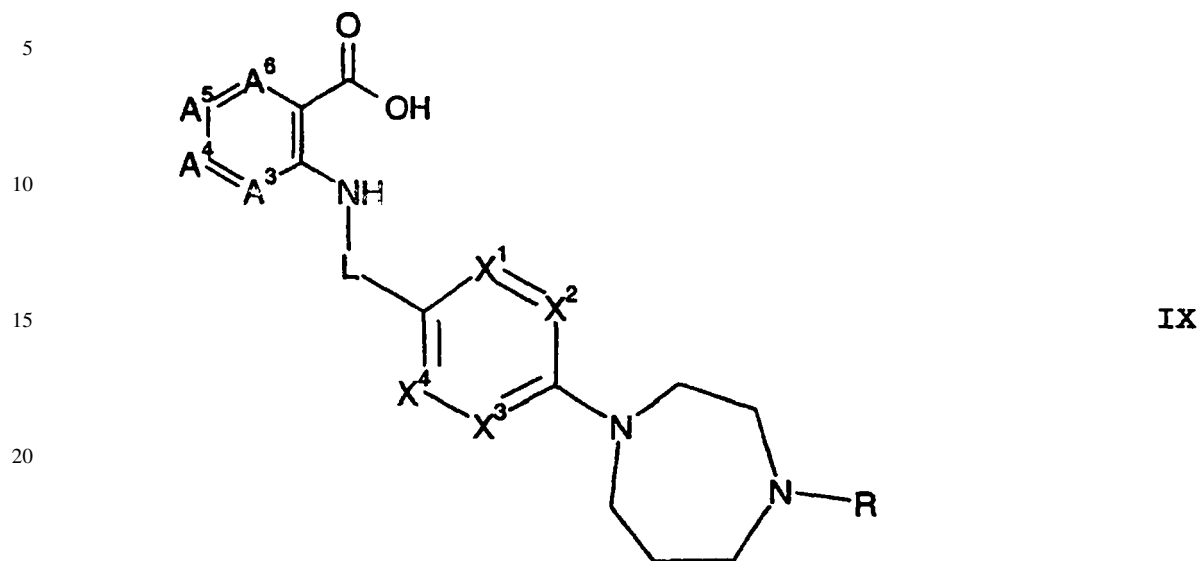
60

65

o

## ES 2 292 607 T3

(E) para un compuesto de fórmula I en la que Q es  $Q^A$ , acilar una amina de fórmula  $H_2N-R^1$ , o un derivado desprotonado de la misma, usando un ácido de fórmula IX o un derivado activado del mismo,



tras lo cual, para cualquiera de los procedimientos anteriores, cuando un grupo funcional de un material de partida se protege usando un grupo protector, eliminar el grupo protector;

tras lo cual, para cualquiera de los procedimientos anteriores, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, se obtiene haciendo reaccionar la forma básica de un compuesto básico de fórmula I con un ácido que produce un contraión fisiológicamente aceptable o la forma ácida de un compuesto ácido de fórmula I con una base que produce un contraión fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional;

y en el que, a menos que se especifique lo contrario, Q, L,  $X^1-X^4$ , y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las descripciones anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo saliente " $Y^a$ " es un resto que se desplaza en una reacción de sustitución nucleófila aromática (o heteroaromática), por ejemplo un grupo halógeno (tal como fluoro o cloro), un grupo alcoxi (tal como metoxilo), un grupo éster de sulfonato (tal como metilsulfonilo, p-toluil-sulfonilo o trifluorometilsulfonilo), o las especies reactivas derivadas de tratar un alcohol con trifenil-fosfina, azodicarboxilato de dietilo y trietilamina (en una reacción de Mitsunobu). La sustitución puede llevarse a cabo calentando una mezcla de los reactivos en un disolvente polar, por ejemplo en dimetilsulfóxido en un tubo sellado tal como se describe en el ejemplo P1 y el ejemplo 84-F.

Para un ácido carboxílico, un derivado activado típico incluye un éster (particularmente un éster de alquilo inferior tal como el éster metílico o etílico), un haluro de ácido (particularmente el cloruro de ácido), y un anhídrido o éster activado (incluyendo el éster de 4-nitrofenilo y un anhídrido o éster activado derivado de un agente de acoplamiento), así como (cuando el producto es una urea) el isocianato. Los procedimientos típicos incluyen los descritos para la preparación de compuestos intermedios en el producto intermedio A-1 y el ejemplo 84-E.

Para un compuesto de fórmula I en la que R es alquilo ( $C_{1-}$ ) o {alcoxi ( $C_{1-4}$ )}carbonilmetilo, un procedimiento convencional para sustituir el nitrógeno de un compuesto en el que R es hidrógeno comprende alquilar el nitrógeno, por ejemplo alquilando de manera reductora el nitrógeno con el aldehído o la cetona requeridos o alquilando el nitrógeno con un reactivo de fórmula  $R-Y^b$ , en la que  $Y^b$  es un grupo saliente para la sustitución nucleófila, por ejemplo tal como se describe en el ejemplo 79.

Para un compuesto de fórmula I en la que R es acilo ( $C_{1-3}$ ), acetiloxiacetilo, aminoacetilo, hidroxiacetilo, {alcoxi ( $C_{1-4}$ )}-carbonilo o  $R^aR^bN-CO-$ , un procedimiento convencional para sustituir el nitrógeno de un compuesto en el que R es hidrógeno comprende acilar el nitrógeno usando el ácido carboxílico requerido o derivado activado del mismo (en el que puede protegerse un grupo funcional), por ejemplo tal como se describe en el ejemplo 75 (y que puede estar seguido por la eliminación del grupo protector, por ejemplo como en el ejemplo 77).

Para un compuesto de fórmula I en la que R es  $R^jSO_j-$ , un procedimiento convencional para sustituir el nitrógeno de un compuesto en el que R es hidrógeno comprende tratar la amina con el haluro de sulfinilo o sulfonilo requerido, por ejemplo usando el cloruro de fórmula  $R^jSO_j-Cl$  tal como se describe en los ejemplos 82-83 para compuestos en los que j es 2.

## ES 2 292 607 T3

Tal como se usa en el presente documento, un grupo saliente "Y<sup>b</sup>" es un resto que se desplaza en una reacción de sustitución nucleófila, por ejemplo un grupo halógeno (tal como cloro, bromo o yodo), un grupo éster de sulfonato (tal como metilsulfoniloxi, p-toluilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi), o las especies reactivas derivadas de tratar un alcohol con trifenil-fosfina, azodicarboxilato de dietilo y trietilamina (en una reacción de Mitsunobu).

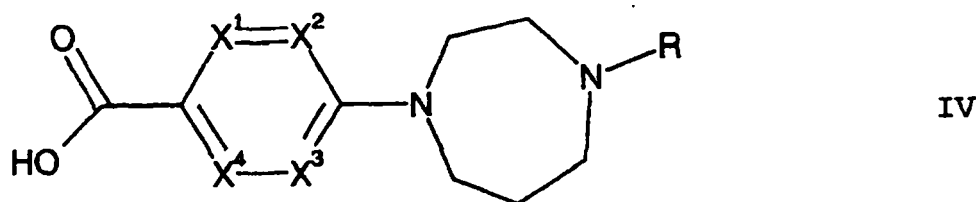
Un compuesto de material de partida o producto intermedio novedoso proporciona otro aspecto de la invención. Los diversos materiales de partida pueden prepararse mediante procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en la técnica química para la producción de compuestos estructuralmente análogos o mediante un procedimiento novedoso descrito en el presente documento o uno análogo al mismo.

Por tanto, un producto intermedio particular es un compuesto de fórmula II,



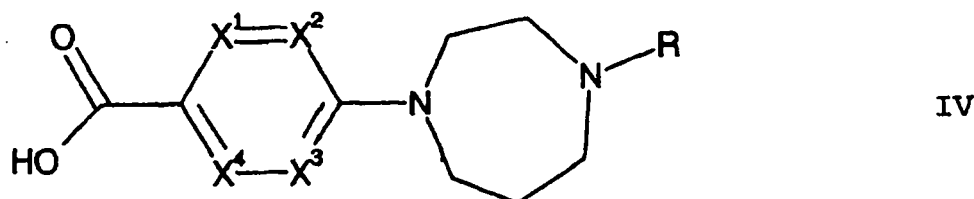
en la que Y<sup>a</sup> es fluoro, cloro, metoxilo, metilsulfoniloxi, p-toluilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o las especies reactivas derivadas de tratar un alcohol con trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo y trietilamina, y Q, L, X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>, y R tienen cualquiera de los valores definidos en una cualquiera de las descripciones anteriores.

Otro producto intermedio es un ácido de fórmula IV,



o un derivado activado del mismo; en la que X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>, y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las descripciones anteriores y en el que el derivado activado es el éster metílico o etílico, un haluro de ácido o el éster de 4-nitrofenilo; siempre que el derivado activado no sea 6-(1-homopiperazinil)nicotinato de metilo o 6-(4-metil-1-homopiperazinil)-nicotinato de metilo.

Otro producto intermedio es un ácido de fórmula IV

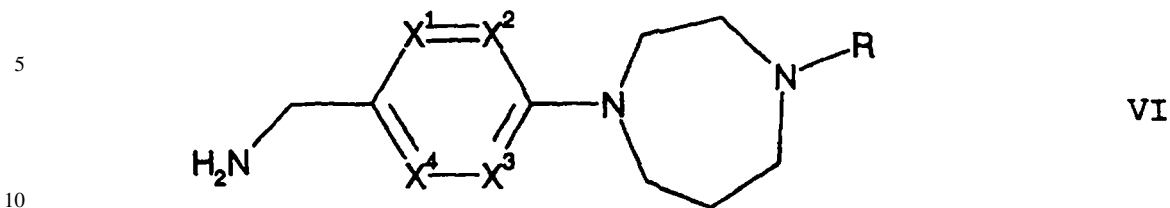


o un derivado activado del mismo, o una sal del ácido o derivado activado, en la que

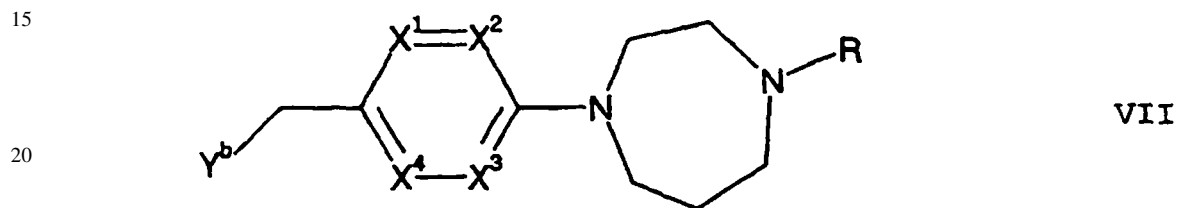
dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son N; y cada uno de los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH tal como se definieron en cualquiera de las descripciones anteriores; y

R tiene cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las descripciones anteriores; y en el que el derivado activado es el éster metílico o etílico, un haluro de ácido o el éster de 4-nitrofenilo.

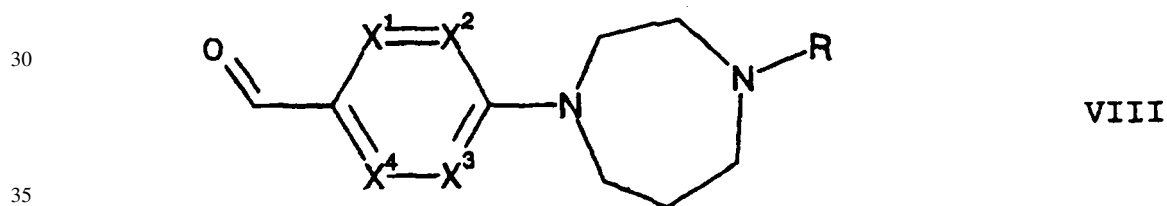
Otro producto intermedio es una amina de fórmula VI, o una sal de la misma;



un compuesto de fórmula VII,

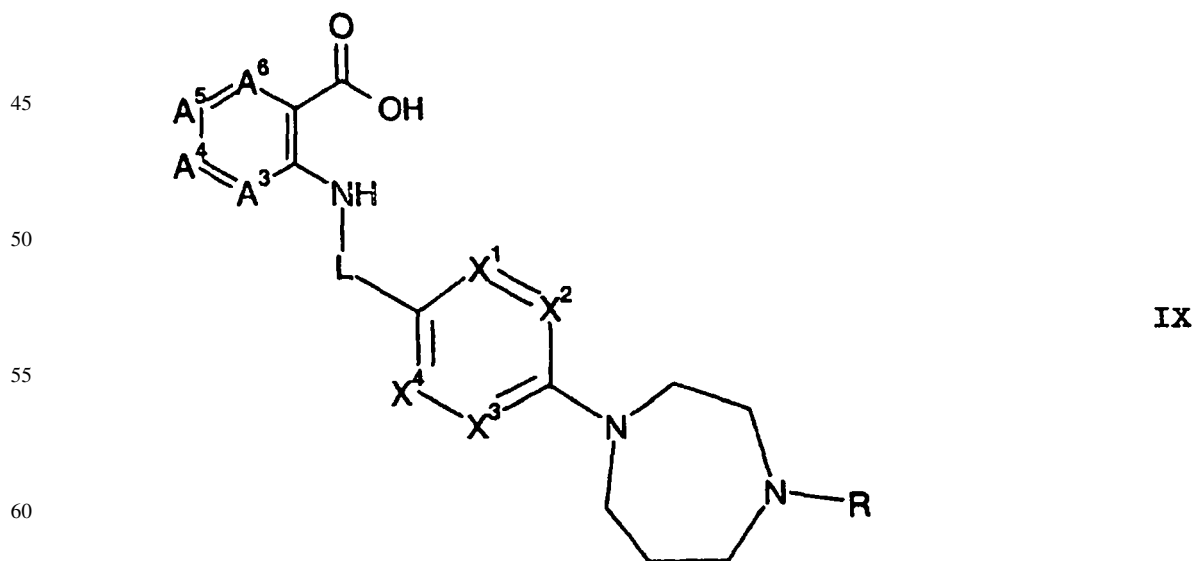


25 en la que Y<sup>b</sup> es cloro, bromo, yodo, metilsulfonilo, p-tolilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo o las especies reactivas derivadas de tratar un alcohol con trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo y trietilamina, o un aldehído de fórmula VIII;



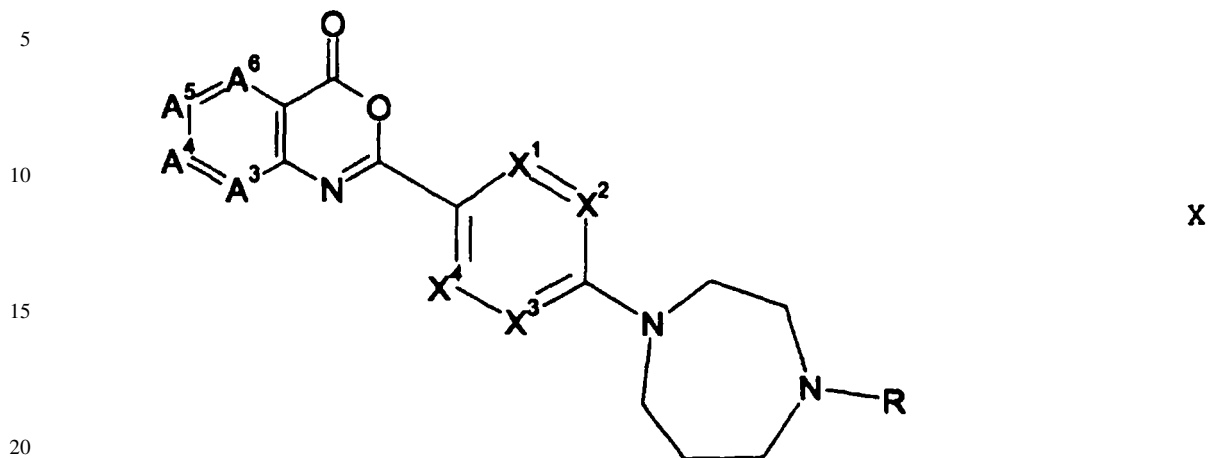
en la que X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>, y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las descripciones anteriores.

Otro producto intermedio es un ácido de fórmula IX,



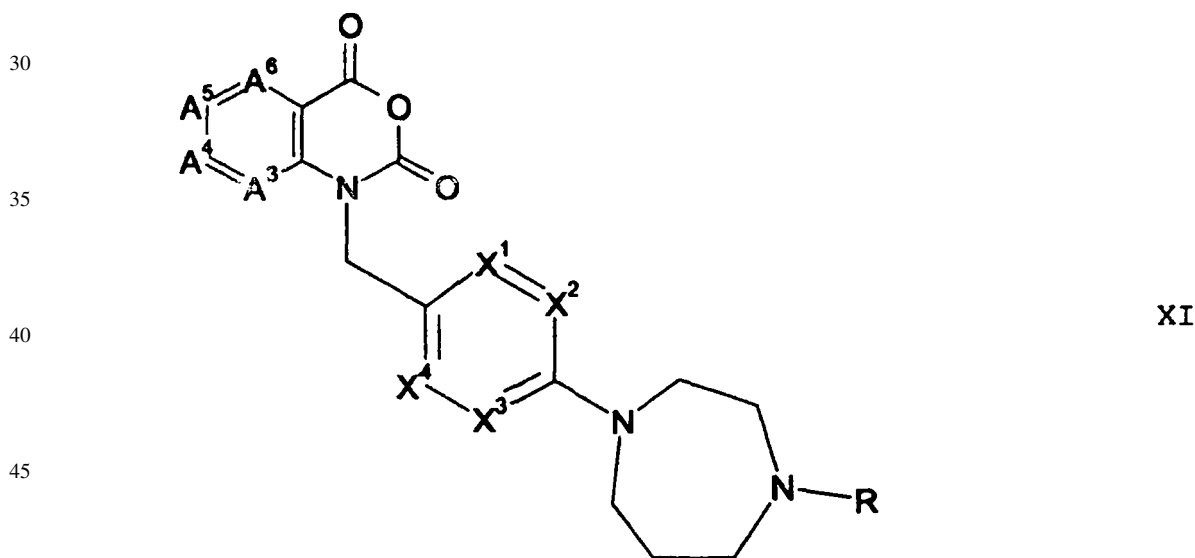
65 o un derivado activado del mismo, en la que A<sup>3</sup>-A<sup>6</sup>, L, X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>, y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las descripciones anteriores, y más particularmente, el ácido de fórmula IX en la que L es carbonilo.

Para un ácido de fórmula IX en la que L es carbonilo, un derivado activado particular es un compuesto de fórmula X,



en la que A<sup>3</sup>-A<sup>6</sup>, X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>, y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las descripciones anteriores.

25 Para un ácido de fórmula IX en la que L es metileno, un derivado activado particular es un compuesto de fórmula XI,



50 en la que A<sup>3</sup>-A<sup>6</sup>, X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>, y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las descripciones anteriores, o un derivado del mismo en el que se protege un grupo funcional distinto al derivado activado del grupo carboxilo usando un grupo protector.

55 Como otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula II, IV, VI, VII, VIII, IX, X o XI como material de partida en la preparación de un inhibidor del factor Xa.

60 Tal como se mencionó anteriormente, un compuesto correspondiente a un compuesto de fórmula I, pero en el que se protege un grupo funcional, puede servir como producto intermedio para un compuesto de fórmula I. En consecuencia, tal producto intermedio protegido para un compuesto novedoso de fórmula I proporciona otro aspecto de la invención. Por tanto, como un aspecto particular de la invención, se proporciona un compuesto correspondiente a un compuesto novedoso de fórmula I, tal como se definió anteriormente, en el que hay un hidroxilo, pero en el que el sustituyente correspondiente es -OPP en lugar de hidroxilo, en el que PP es un grupo protector de fenol distinto de metilo. Los grupos protectores de fenol se conocen bien en la técnica, por ejemplo tal como se describe en T.W. Green y P.G.M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis" (1991). Además, PP puede indicar una resina funcionalizada, por

65 ejemplo tal como se describe en H.V. Meyers, *et al.*, Molecular Diversity, (1995), 1, 13-20.

Tal como se mencionó anteriormente, la invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que inhibe el factor Xa definido por la fórmula I anterior. Un compuesto básico de esta invención tiene uno o más grupos funcionales suficientemente básicos como para reaccionar con cualquiera de varios ácidos orgánicos e inorgánicos que producen un contraión fisiológicamente aceptable para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ácidos empleados comúnmente para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromobenzen-sulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Los ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables, por tanto, son el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilensulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metansulfonato, propansulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato, y similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico.

Si no está disponible comercialmente, puede prepararse un material de partida necesario para la preparación de un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento que se selecciona de técnicas convencionales de la química orgánica, incluyendo transformación y sustitución aromática y heteroaromática, a partir de técnicas que son análogas a las síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares, y técnicas que son análogas a los procedimientos descritos anteriormente o los procedimientos descritos en los ejemplos. Estará claro para un experto en la técnica que se dispone de una variedad de secuencias para la preparación de los materiales de partida. Los materiales de partida que son novedosos proporcionan otro aspecto de la invención.

Se conocen bien en la técnica procedimientos selectivos de sustitución, protección y desprotección para la preparación de un compuesto tal como uno de fórmula II.

Generalmente, un compuesto básico de la invención se aísla mejor en la forma de una sal de adición de ácido. Una sal de un compuesto de fórmula I formada con un ácido tal como uno de los mencionados anteriormente es útil como una sal farmacéuticamente aceptable para la administración del agente antitrombótico y para la preparación de una formulación del agente. Pueden prepararse otras sales de adición de ácido y usarse en el aislamiento y la purificación de los compuestos.

Tal como se indicó anteriormente, los diastereómeros e isómeros ópticamente activos de los compuestos de fórmula I también se consideran parte de esta invención. Tales isómeros ópticamente activos pueden prepararse a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o resolviendo las mezclas racémicas. Esta resolución puede llevarse a cabo mediante la derivatización con un reactivo quiral seguido por cromatografía o mediante cristalización repetida. La eliminación del agente auxiliar quiral mediante procedimientos convencionales produce isómeros de manera sustancial ópticamente puros de los compuestos de la presente invención o sus precursores. Pueden obtenerse otros detalles referentes a las resoluciones en Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons, 1981.

Se cree que los compuestos de la invención inhiben selectivamente el factor Xa con respecto a otras proteinasas y proteínas no enzimáticas implicadas en la coagulación sanguínea sin interferencia apreciable con la capacidad natural de lisis de coágulos del cuerpo (los compuestos tienen un bajo efecto inhibitorio sobre la fibrinólisis). Además, se cree que tal selectividad permite su uso con agentes trombolíticos sin interferencia sustancial con la trombólisis y la fibrinólisis.

En uno de sus aspectos, la invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno tromboembólico.

La invención, en otro de sus aspectos, proporciona un uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para inhibir la coagulación en un mamífero.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles en mamíferos, incluyendo el hombre, en el tratamiento o la profilaxis de la trombosis e hipercoagulabilidad en la sangre y los tejidos. Los trastornos en los que los compuestos tienen una posible utilidad son en el tratamiento o la profilaxis de la trombosis e hipercoagulabilidad en la sangre y los tejidos. Los trastornos en los que los compuestos tienen una posible utilidad, en el tratamiento y/o la profilaxis, incluyen trombosis venosa y embolia pulmonar, trombosis arterial, tales como en isquemia miocárdica, infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular ocasionado por trombosis y trombosis arterial periférica. Además, los compuestos tienen una utilidad esperada en el tratamiento o la profilaxis de trastornos (enfermedades) ateroscleróticos tales como enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de arteria cerebral y enfermedad de arteria periférica. Además, se espera que los compuestos sean útiles junto con trombolíticos en el infarto de miocardio. Además, los compuestos tienen una utilidad esperada en la profilaxis para la reoclusión tras trombólisis, angioplastia transluminal percutánea (PTCA) y operaciones de derivación coronaria. Además, los compuestos tienen una utilidad esperada en la prevención de una nueva trombosis tras microcirugía. Además, se espera que los compuestos sean útiles en el trata-

miento anticoagulante en relación con órganos artificiales, incluyendo artroplastia, y válvulas cardíacas. Además, los compuestos tienen una utilidad esperada en el tratamiento anticoagulante en hemodiálisis y coagulación intravascular diseminada. Además, los compuestos pueden ser útiles en la reducción del aumento de la generación de trombina que se produce en las vías respiratorias de pacientes con asma; véase, E.C. Gabazza, *et al.*, *Lung*, (1999), 177(4), 253-262. Otra utilidad esperada es en el aclarado o recubrimiento de catéteres y dispositivos mecánicos usados en pacientes *in vivo*, y como un anticoagulante para la conservación de sangre, plasma y otros productos sanguíneos *in vitro*. Todavía más, los compuestos tienen una utilidad esperada en otras enfermedades en las que la coagulación sanguínea podría ser un proceso contribuyente fundamental o una fuente de patología secundaria, tal como cáncer, incluyendo metástasis, enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis, y diabetes. El compuesto anticoagulante se administra por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo mediante infusión intravenosa (i.v.), inyección intramuscular (i.m.) o por vía subcutánea (s.c.).

La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención para obtener efectos terapéuticos y/o profilácticos estará determinada, naturalmente, por las circunstancias particulares que rodean al caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la velocidad de administración, la vía de administración y el estado que se está tratando.

Una dosis diaria típica para cada una de las utilidades anteriores está entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 1000 mg/kg. El régimen de dosificación puede variar, por ejemplo para uso profiláctico, puede administrarse una dosis diaria única o pueden ser apropiadas múltiples dosis tales como 3 ó 5 veces al día. En situaciones de cuidados críticos, se administra un compuesto de la invención mediante infusión i.v. a una velocidad entre aproximadamente 0,01 mg/kg/h y aproximadamente 20 mg/kg/h y preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg/kg/h y aproximadamente 5 mg/kg/h.

El uso de esta invención también se pone en práctica junto con un agente para la lisis de coágulos, por ejemplo el activador del plasminógeno tisular (t-PA), t-PA modificado, estreptoquinasa o uroquinasa. En los casos cuando se ha producido la formación de un coágulo y está bloqueada una arteria o una vena, parcial o bien totalmente, normalmente se emplea un agente para la lisis del coágulo. Puede administrarse un compuesto de la invención antes de o junto con el agente de lisis o después de su uso, y preferiblemente además se administra junto con aspirina para prevenir la nueva aparición de formación del coágulo.

El uso de esta invención también se pone en práctica junto con un antagonista de los receptores plaquetarios de glucoproteínas (IIb/IIIa), que inhibe la agregación plaquetaria. Puede administrarse un compuesto de la invención antes de o junto con el antagonista de IIb/IIIa o después de su uso para prevenir la aparición o nueva aparición de formación del coágulo.

El uso de esta invención también se pone en práctica junto con aspirina. Puede administrarse un compuesto de la invención antes de o junto con aspirina o después de su uso para prevenir la aparición o nueva aparición de formación del coágulo. Tal como se estableció anteriormente, se administra preferiblemente un compuesto de la presente invención junto con un agente de lisis de coágulos y aspirina.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el uso descrito anteriormente. Una composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad inhibidora del factor Xa eficaz de un compuesto de fórmula I junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El principio activo en tales formulaciones comprende desde el 0,1% hasta el 99,9% en peso de la formulación. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás componentes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

Para la administración oral, el compuesto antitrombótico se formula en cápsulas de gelatina o comprimidos que pueden contener que excipientes tales como aglutinantes, lubricantes, agentes de disgregación y similares. Para la administración parenteral, el antitrombótico se formula en un diluyente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, solución salina fisiológica (al 0,9%), dextrosa al 5%, disolución de Ringer y similares.

El compuesto de la presente invención puede formularse en formulaciones de dosificación unitaria que comprenden una dosis entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg. Preferiblemente, el compuesto está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, la sal de sulfato, sal de acetato o una sal de fosfato. Un ejemplo de una formulación de dosificación unitaria comprende 5 mg de un compuesto de la presente invención como una sal farmacéuticamente aceptable en una ampolla de vidrio estéril de 10 ml. Otro ejemplo de una formulación de dosificación unitaria comprende aproximadamente 10 mg de un compuesto de la presente invención como una sal farmacéuticamente aceptable en 20 ml de solución salina isotónica contenida en una ampolla estéril.

Los compuestos pueden administrarse a través de una variedad de vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente antes de su administración.

Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles. Las composiciones de esta invención pueden formularse de modo que

## ES 2 292 607 T3

proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica. En la preparación de las composiciones de la presente invención, normalmente se mezclará el principio activo con un vehículo, o se diluirá mediante un vehículo, o se incluirá dentro de un vehículo que puede estar en la forma de una cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles, (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles, polvos envasados estériles y similares.

Los siguientes ejemplos de formulación son sólo ilustrativos. Naturalmente, "principio activo" significa un compuesto según la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Formulación 1: se preparan cápsulas de gelatina dura usando los siguientes componentes:

	<b>Cantidad</b>
	<b>(mg/cápsula)</b>
Principio activo	250
Almidón, secado	200
Estearato de magnesio	10
<b>Total</b>	<b>460 mg</b>

Formulación 2: se prepara un comprimido usando los componentes de a continuación:

	<b>Cantidad</b>
	<b>(mg/comprimido)</b>
Principio activo	250
Celulosa, microcristalina	400
Dióxido de silicio, pirogénico	10
Ácido esteárico	5
<b>Total</b>	<b>665 mg</b>

Se mezclan y comprimen los componentes para formar comprimidos, que pesan cada uno 665 mg.

Formulación 3: se prepara una disolución en aerosol que contiene los siguientes componentes:

	<b>Peso</b>
Principio activo	0,25
Etanol	29,75
Propulsor 22 (clorodifluorometano)	70,00
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

Se mezcla el compuesto activo con etanol y se añade la mezcla a una parte del propulsor 22, se enfría hasta -30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. Entonces se alimenta la cantidad requerida a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propulsor. Entonces se ajustan las unidades de válvula al recipiente.

## ES 2 292 607 T3

Formulación 4: se preparan comprimidos, que contienen cada uno 60 mg de principio activo, tal como sigue:

5	Principio activo	60 mg
	Almidón	45 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
10	Polivinilpirrolidona (como una disolución al 10% en agua)	4 mg
	Carboximetilalmidón sódico	4,5 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
15	Talco	1 mg
	Total	150 mg

20

Se hacen pasar el principio activo, el almidón y la celulosa a través de un tamiz U.S. de malla nº 45 y se mezclan meticulosamente. Se mezcla la disolución acuosa que contiene polivinilpirrolidona con el polvo resultante y entonces se hace pasar la mezcla a través de un tamiz U.S. de malla nº 14. Se secan los gránulos así producidos a 50°C y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 18. Entonces se añaden el carboximetilalmidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, que se hicieron pasar previamente a través de un tamiz U.S. de malla nº 60, a los gránulos que, tras mezclado, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos que pesan cada uno 150 mg.

30

Formulación 5: se preparan cápsulas, que contienen cada una 80 mg de principio activo, tal como sigue:

35	Principio activo	80 mg
	Almidón	59 mg
	Celulosa microcristalina	59 mg
40	Estearato de magnesio	2 mg
	Total	200 mg

45

Se combinan el principio activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio, se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 45, y se llenan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 200 mg.

50

Formulación 6: se preparan supositorios, que contienen cada uno 225 mg de principio activo, tal como sigue:

55	Principio activo	225 mg
	Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000 mg
	Total	2.225 mg

60

Se hace pasar el principio activo a través de un tamiz U.S. de malla nº 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados fundidos previamente usando el mínimo calor necesario. Entonces se vierte la mezcla en un molde de supositorios de capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

65

## ES 2 292 607 T3

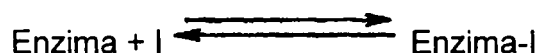
Formulación 7: se preparan suspensiones, que contienen cada una 50 mg de principio activo por dosis de 5 ml, tal como sigue:

5	Principio activo	50 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	50 mg
	Jarabe	1,25 ml
10	Disolución de ácido benzoico	0,10 ml
	Aroma	q.v.
	Color	g.v.
15	Agua purificada hasta el total	5 ml

20 Se hace pasar el principio activo a través de un tamiz U.S. de malla n° 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa sódica y el jarabe para formar una pasta suave. Se diluyen la disolución de ácido benzoico, el aroma y el color con una parte del agua y se añaden, con agitación. Entonces, se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

25 Puede evaluarse la capacidad de un compuesto de la presente invención para ser un inhibidor del factor Xa eficaz y activo por vía oral en uno o más de los siguientes ensayos o en otros ensayos convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

30 Se determina *in vitro* la inhibición por un compuesto de la inhibición de una serina proteasa del sistema de coagulación sanguínea o del sistema fibrinolítico humanos, así como de tripsina, para la enzima particular midiendo su afinidad de unión al inhibidor en un ensayo en el que la enzima hidroliza un sustrato cromogénico particular, por ejemplo, tal como se describe en Smith, G.F.; Gifford-Moore, D.; Craft, T.J.; Chirgadze, N.; Ruterbories, K.J.; Lindstrom, T.D.; Satterwhite, J.H. *Efgatran: A New Cardiovascular Anticoagulant. New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient*; Pifarre, R., Ed.; Hanley & Belfus, Inc.: Filadelfia, 1997; págs. 265-300. Se mide la afinidad de unión al inhibidor como la constante de disociación aparente  $K_{ass}$  que es la constante de equilibrio hipotética para la reacción entre la enzima y el compuesto (I) inhibidor de prueba.



$$K_{ass} = \frac{[\text{Enzima} - \text{I}]}{([\text{Enzima}] \times [\text{I}])}$$

45 De forma conveniente, la cinética de inhibición enzimática se realiza en un protocolo de gran volumen usando diluciones automatizadas de los inhibidores (n=3 para cada uno de cuatro a ocho concentraciones de inhibidor) en placas de poliestireno de 96 pocillos y se determinan las velocidades de reacción a partir de la velocidad de hidrólisis de sustratos de p-nitroanilida apropiados a 405 nm usando un lector de placas Thermomax de Molecular Devices (San Francisco, CA). Se sigue el mismo protocolo general para todas las enzimas estudiadas: en cada pocillo se ponen 50  $\mu\text{l}$  de tampón (Tris 0,06 M, NaCl 0,3 M, pH 7,4), seguido por 25  $\mu\text{l}$  de disolución de inhibidor (en metanol al 100%) y 25  $\mu\text{l}$  de disolución de enzima (por ejemplo, factor Xa humano, 32 nM en Tris 0,03 M, NaCl 0,15 M, HAS 1 mg/ml); finalmente, en el plazo de dos minutos, se añaden 150  $\mu\text{l}$  de disolución acuosa del sustrato cromogénico (por ejemplo, BzIle-Glu-Gly-Arg-pNA 0,3 mM) para iniciar la reacción enzimática. La concentración final de factor Xa es de 3,2 nM. Las velocidades de las reacciones de hidrólisis del sustrato cromogénico proporcionan una relación lineal con las enzimas estudiadas, de tal manera que puede cuantificarse la enzima libre en las mezclas de reacción. Los datos se analizan directamente como velocidades mediante el programa Softmax para producir cálculos [enzima libre] para determinaciones de  $K_{ass}$  de unión estrecha. Para determinaciones de  $K_{ass}$  aparente, se usa factor Xa humano para hidrolizar BzIle-Glu-Gly-Arg-pNA; se usa trombina humana 5,9 nM para hidrolizar BzPhe-Val-Arg-pNA 0,2 mM; se usa plasmina humana 3,4 nM con HD-Val-Leu-Lys-pNA 0,5 mM; se usa nt-PA humano 1,2 nM con HD-Ile-Pro-Arg-pNA 0,8 mM; y se usa uroquinasa 0,4 nM con piro-Glu-Gly-Arg-pNA 0,4 mM.

65 Se calcula  $K_{ass}$  para un intervalo de concentraciones de los compuestos de prueba que producen inhibición de la hidrólisis de entre el 20% y el 80% del control y se notifica el valor medio en unidades de litro por mol mole. En general, compuesto de fórmula I inhibidor del factor Xa de la presente invención, tal como se ejemplifica en el presente documento, muestra una  $K_{ass}$  de  $10 \times 10^6$  l/mol o muy superior.

## ES 2 292 607 T3

El inhibidor del factor Xa preferiblemente debe reducir la fibrinólisis inducida por uroquinasa, activador del plasminógeno tisular (t-PA) y estreptoquinasa. Esto sería importante para el uso terapéutico de un agente de este tipo como un complemento para el tratamiento trombolítico con estreptoquinasa, t-PA o uroquinasa y para el uso de un agente de este tipo como agente antitrombótico endógeno reductor de la fibrinólisis (con respecto a t-PA y uroquinasa). Además de la falta de interferencia con la actividad amidasa de las proteasas fibrinolíticas, puede estudiarse tal reducción del sistema fibrinolítico mediante el uso de coágulos de plasma humano y sus lisis por los activadores del plasminógeno fibrinolíticos respectivos.

### *Materiales*

Se obtiene plasma canino de perros de caza mestizos conscientes (de cualquier sexo, Butler Farms, Clyde, Nueva York, EE.UU.) mediante venopunción en citrato al 3,8%. Se prepara fibrinógeno a partir de plasma canino fresco y se prepara fibrinógeno humano a partir de sangre humana tratada con ACD no caducada en la fracción I-2 según procedimientos y especificaciones anteriores. Smith, *Biochem. J.*, 185, 1-11 (1980); y Smith, *et al.*, *Biochemistry*, 11, 2958-2967, (1972). El fibrinógeno humano (puro al 98%/libre de plasmina) es de American Diagnostica, Greenwich, Connecticut. Se realiza el radiomarcado de las preparaciones de fibrinógeno I-2 tal como se notificó anteriormente. Smith, *et al.*, *Biochemistry*, 11, 2958-2967, (1972). Se adquiere la uroquinasa de Leo Pharmaceuticals, Dinamarca, como 2200 unidades Ploug/vial. Se adquiere la estreptoquinasa de Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Somerville, Nueva Jersey.

### *Usos - Efectos sobre la lisis de coágulos de plasma humano por t-PA*

Se forman coágulos de plasma humano en microtubos de ensayo añadiendo 50  $\mu$ l de trombina (73 unidades NIH/ml) a 100  $\mu$ l de plasma humano que contiene 0,0229  $\mu$ Ci de fibrinógeno marcado con yodo 125. Se estudia la lisis de coágulos recubriendo los coágulos con 50  $\mu$ l de uroquinasa o estreptoquinasa (50, 100 o 1000 unidades/ml) e incubando durante 20 horas a temperatura ambiente. Tras la incubación, se centrifugan los tubos en una centrífuga Beckman Microfuge. Se añaden 25  $\mu$ l de sobrenadante a un volumen de 1,0 ml de tampón de tris 0,03 M/NaCl 0,15 M para el recuento gamma. Se obtienen controles de recuento del 100% de lisis omitiendo la trombina (y sustituyendo el tampón). Se evalúan los inhibidores del factor Xa para determinar la posible interferencia con la fibrinólisis incluyendo los compuestos en las disoluciones de recubrimiento a concentraciones de 1, 5 y 10  $\mu$ g/ml. Se estiman aproximaciones brutas de los valores de  $CI_{50}$  mediante extrapolaciones lineales de los puntos de datos hasta un valor que representaría el 50% de lisis para esa concentración particular de agente fibrinolítico.

### *Actividad anticoagulante*

#### *Materiales*

Se obtienen plasma canino y plasma de rata de perros de caza mestizos conscientes (de cualquier sexo, Butler Farms, Clyde, Nueva York, EE.UU.) o de ratas Sprague-Dawley macho anestesiadas (Harlan Sprague-Dawley, Inc., Indianapolis, Indiana, EE.UU.) mediante venopunción en citrato al 3,8%. Se prepara fibrinógeno a partir de plasma canino fresco y se prepara fibrinógeno humano a partir de sangre humana tratada con ACD no caducada en la fracción I-2 según procedimientos y especificaciones anteriores. Smith, *Biochem. J.*, 185, 1-11 (1980); y Smith, *et al.*, *Biochemistry*, 11, 2958-2967 (1972). También se adquiere fibrinógeno humano como puro al 98%/libre de plasmina de American Diagnostica, Greenwich, Connecticut. Los reactivos de coagulación actina, tromboplastina, Innovin y plasma humano son de Baxter Healthcare Corp., Dade Division, Miami, Florida. Se usa la trombina bovina de Parke-Davis (Detroit, Michigan) para ensayos de coagulación en plasma.

#### *Usos*

#### *Determinaciones de anticoagulación*

Los procedimientos de ensayos de coagulación son tal como se describieron previamente. Smith, *et al.*, *Thrombosis Research*, 50, 163-174 (1988). Se usa un instrumento de coagulación CoAScreener (American LABOR, Inc.) para todas las mediciones de los ensayos de coagulación. Se mide el tiempo de protrombina (TP) añadiendo 0,05 ml de solución salina y 0,05 ml de reactivo de tromboplastina-C o reactivo de factor tisular humano recombinante (Innovin) a 0,05 ml de plasma de prueba. Se mide el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) mediante incubación de 0,05 ml de plasma de prueba con 0,05 ml de reactivo de actina durante 120 segundos seguido por 0,05 ml de  $CaCl_2$  (0,02 M). Se mide el tiempo de trombina (TT) añadiendo 0,05 ml de solución salina y 0,05 ml de trombina (10 unidades NIH/ml) a 0,05 ml de plasma de prueba. Se añaden los compuestos de fórmula I a plasma humano o animal en un amplio intervalo de concentraciones para determinar los efectos de prolongación sobre los ensayos de TTPA, TP y TT. Se realizan extrapolaciones lineales para estimar las concentraciones requeridas para que el tiempo de coagulación sea doble para cada ensayo. Los compuestos de la presente invención extendieron de forma potente los tiempos de prolongación en los ensayos de TTPA y TP, por ejemplo en algunos casos, siendo las concentraciones de ensayo necesarias para doblar el APPT o el TP inferiores a 1  $\mu$ M.

## ES 2 292 607 T3

### Animales

Se anestesian ratas Sprague Dawley macho (350-425 g, Harlan Sprague Dawley Inc., Indianapolis, IN) con xilazina (20 mg/kg, s.c.) y ketamina (120 mg/kg, s.c.) o preferiblemente se anestesian usando anestesia de isoflurano (al 2-3%, de forma conveniente al 2,5%, para cirugía; 1,5-2,5%, de forma conveniente al 2,5%, para mantenimiento; se mantuvo el caudal al 0,5% todo el tiempo) y se mantuvieron sobre una manta de agua calentada (37°C). Se canuló/canularon la(s) vena(s) yugular(es) para permitir las infusiones.

### Modelo de derivación arteriovenosa

Se canulan la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha con longitudes de 20 cm de tubos de polietileno PE 60. Se ajusta por fricción una sección central de 6 cm de tubo mayor (PE 190) con hilo de algodón (5 cm) en la luz, entre las secciones más largas para completar el circuito de derivación arteriovenosa. Se hace circular sangre a través de la derivación durante 15 min. antes de que se retire cuidadosamente el hilo y se pese. Se resta el peso de un hilo húmedo del peso total del hilo y el trombo (véase J.R. Smith, Br J Pharmacol, 77:29, 1982).

### Modelo con FeCl<sub>3</sub> de lesión arterial

Se aislaron las arterias carótidas a través de una incisión cervical ventral en la línea media. Se coloca un termopar debajo de cada arteria y se registra la temperatura del vaso de manera continua en un registrador de banda. Se coloca un manguito de tubo (silicona de calidad médica de d.i. de 0,058 x d.e. de 0,077 x 4 mm, de Baxter), cortado longitudinalmente, alrededor de cada carótida directamente por encima del termopar. Se disuelve FeCl<sub>3</sub> hexahidratado en agua y se expresa la concentración (20%) en términos del peso real de FeCl<sub>3</sub> sólo. Para lesionar la arteria e inducir trombosis, se pipetea 2,85 µl en el manguito para mojar la arteria por encima de la sonda del termopar. La oclusión arterial está indicada por una rápida disminución de la temperatura. Se notifica el tiempo hasta la oclusión en minutos y representa el tiempo transcurrido entre la aplicación de FeCl<sub>3</sub> y la rápida disminución en la temperatura del vaso (véase K.D. Kurz, Thromb. Res., 60:269, 1990).

### Parámetros de coagulación *ex vivo*

Se miden el tiempo de trombina (TT), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) en plasma *ex vivo* con un fibrómetro. Se toman muestras de sangre desde un catéter yugular y se recogen en una jeringa que contiene citrato de sodio (al 3,8%, 1 parte con respecto a 9 partes de sangre). Para medir TT, se mezcla plasma de rata (0,1 ml) con solución salina isotónica (0,1 ml) y trombina bovina (0,1 ml, 30 U/ml en tampón TRIS; Parke Davis) a 37°C. Para TP, a plasma (0,1 ml) mezclado con solución salina isotónica (0,1 ml) se añade reactivo de TP (0,1 ml, Dade, tromboplastina-C); y se encendió el fibrómetro inmediatamente después de la adición del reactivo final. Para TTPA, se incuban plasma (0,1 ml) y disolución de TTPA (0,1 ml, Organon Teknika) durante 5 minutos (37°C); y se añade CaCl<sub>2</sub> (0,1 ml, 0,025 M) para iniciar la coagulación. Los ensayos se realizan por duplicado y se promedian.

### Índice de biodisponibilidad

Pueden llevarse a cabo estudios de biodisponibilidad tal como sigue. Se administran los compuestos como disoluciones acuosas, o como disoluciones en PEG 200 al 5%, a ratas Fisher macho, por vía intravenosa (i.v.) a 5 mg/kg mediante inyección en la vena de la cola y por vía oral (v.o.) como disoluciones acuosas, o como una suspensión en goma arábiga al 5%, a animales en estado de ayuno a 20 mg/kg mediante sonda nasogástrica. Se obtienen muestras de sangre en serie a los 5, 30, 120 y 240 minutos después de la dosis tras administración intravenosa y a las 1, 2, 4 y 6 horas después de la dosificación oral. Se analiza el plasma para determinar la concentración de fármaco usando un procedimiento de HPLC que implica cartuchos C8 Bond Elute (Varian) para la preparación de las muestras y un gradiente de metanol/tampón acetato de amonio 30 mM (pH 4) optimizado para cada compuesto. Se calcula el % de biodisponibilidad oral mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de biodisponibilidad oral} = \frac{\text{AUC v.o.}}{\text{AUC i.v.}} \times \frac{\text{dosis i.v.}}{\text{dosis v.o.}} \times 100$$

en la que AUC es el área bajo la curva calculada a partir del nivel en plasma del compuesto durante el transcurso de tiempo del experimento tras dosificación oral (AUC v.o.) e intravenosa (AUC i.v.).

### Compuestos

Para determinaciones orales, el compuesto puede administrarse por vía oral, mediante sonda nasogástrica, como una suspensión en goma arábiga al 5% a ratas en estado de ayuno conscientes. Se selecciona el tiempo de pretratamiento antes de que se establezca el flujo a través de la derivación basándose en la concentración plasmática pico aparente registrada en los experimentos preliminares de transcurso de tiempo que siguen la pista de la concentración de fármaco aparente en plasma tras la administración oral a ratas en estado de ayuno conscientes, y normalmente varía

## ES 2 292 607 T3

entre 1 y 5 horas. Se anestesian los animales usados en experimentos de eficacia antitrombótica tal como se describió 15 minutos antes del tiempo de pretratamiento predeterminado para permitir la preparación quirúrgica de los animales. Se preparan las disoluciones de compuesto de nuevo cada día en solución salina normal o en PEG200 al 5% en agua para las determinaciones i.v. y se inyectan como un bolo o se infunden empezando 15 minutos antes y continuando en  
5 toda la alteración experimental que es 15 minutos en el modelo de derivación arteriovenosa y 60 minutos en el modelo con FeCl<sub>3</sub> de lesión arterial y en el modelo de trombólisis espontánea. Normalmente, el volumen de inyección en bolo es de 1 ml/kg para i.v., y 5 ml/kg para v.o., y el volumen de infusión es de 3 ml/h. Para un procedimiento similar llevado a cabo en el conejo anestesiado, por ejemplo, se usó una velocidad de infusión de 6,8 ml/h para un compuesto infundido en PEG200 al 5% en agua.

10

### *Estadística*

Se expresan los resultados como medias +/- EEM. Se usa un análisis de la varianza de un factor para detectar diferencias estadísticamente significativas y entonces se aplica la prueba de Dunnett para determinar qué medias son  
15 diferentes. El nivel de significación para el rechazo de la hipótesis nula de medias iguales es  $P < 0,05$ .

### *Animales*

Se someten a ayuno durante la noche perros macho (Beagles; 18 meses - 2 años; 12-13 kg, Marshall Farms, North  
20 Rose, Nueva York 14516) y se alimentan con la dieta de prescripción certificada de Purina (Purina Mills, St. Louis, Missouri) 240 minutos después de la dosificación. Se dispone de agua a voluntad. Se mantiene la temperatura ambiente entre 19°C-23°C; humedad relativa del 45%-50%; e iluminado desde 06:00-18:00 horas.

### *Modelo farmacocinético*

25

Se formula el compuesto de prueba inmediatamente antes de la dosificación preparando una suspensión en una “granulación en húmedo” (povidona, 0,85 mg/ml; lactosa, 15,0 mg/ml; y polisorbato 80, 65  $\mu$ l en 250 ml de agua). Se administra a los perros una dosis única de 20 mg/kg (en 25 ml de granulación en húmedo) del compuesto de prueba mediante sonda nasogástrica. Se toman muestras de sangre (4,5 ml) de la vena cefálica a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4 y  
30 6 horas después de la dosificación. Se recogen las muestras en tubos en Vacutainer con citrato y se mantienen en hielo antes de la reducción a plasma mediante centrifugación. Se analizan las muestra de plasma mediante HPLC-EM. Se registra la concentración plasmática del compuesto de prueba y se usa para calcular los parámetros farmacocinéticos: constante de velocidad de eliminación, Ke; aclaramiento total, Clt; volumen de distribución, V<sub>D</sub>; tiempo de concentración plasmática máxima del compuesto de prueba, Tmax; concentración máxima del compuesto de prueba de Tmax, Cmax; semivida plasmática, t<sub>0,5</sub>; y área bajo la curva, A.U.C.; fracción del compuesto de prueba absorbido, F.

35

### *Modelo canino de trombosis de la arteria coronaria*

Se someten a ayuno durante la noche perros macho (Beagles, tal como se describió anteriormente) y se dosifican  
40 con el compuesto de prueba que se formula inmediatamente antes de la dosificación preparando una suspensión en una “granulación en húmedo” tal como se describió anteriormente. Se les administra a los perros una dosis única de 5, 10 ó 20 mg/kg (en 25 ml de granulación en húmedo) del compuesto de prueba mediante sonda nasogástrica. Basándose en la farmacocinética del compuesto de prueba, se dosifican los perros 1 o bien 2 horas antes de la anestesia. Se anestesian los perros con pentobarbital sódico (30 mg/kg por vía intravenosa, i.v.), se intuban, y se conectan a respiración con  
45 aire ambiente. Se ajustan el volumen corriente y las frecuencias respiratorias para mantener PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, y pH en sangre dentro de los límites normales. Se insertan electrodos de aguja subdérmicos para el registro de un ECG de II derivaciones.

Se aíslan la vena yugular izquierda y la arteria carótida común a través de una incisión mediolateral en la parte  
50 izquierda del cuello. Se mide de manera continua la tensión arterial (TA) con un transductor Millar calibrado previamente (modelo MPC-500, Millar Instruments, Houston, TX, EE.UU.) insertado en la arteria carótida. Se canula la vena yugular para la toma de muestras de sangre durante el experimento. Además, se canulan las venas femorales de ambas patas traseras para la administración del compuesto de prueba.

Se realiza una toracotomía izquierda en el quinto espacio intercostal, y se suspende el corazón en un soporte  
55 pericárdico. Se aísla un segmento de 1 cm a 2 cm de la arteria coronaria circunfleja izquierda (LCX) de manera proximal a la primera rama ventricular diagonal mayor. Se inserta un electrodo anódico de hilo metálico de punta de aguja de calibre 26 (hilo de cobre plateado de calibre 30, recubierto con Teflon) de 3 mm-4 mm de largo en la LCX y se pone en contacto con la superficie de la íntima de la arteria (confirmado al final del experimento).  
60 Se completa el circuito de estimulación colocando el cátodo en un lugar subcutáneo (s.c.). Se coloca el oclisor de plástico ajustable alrededor de la LCX, sobre la región del electrodo. Se coloca una sonda de flujo electromagnético calibrada previamente (Carolina Medical Electronics, King, NC, EE.UU.) alrededor de la LCX proximal al ánodo para la medición del flujo sanguíneo coronario (FSC). Se ajusta el oclisor para producir una inhibición del 40%-50% de la respuesta de flujo sanguíneo hiperémico observada tras una oclusión mecánica de 10 s de la LCX. Se registran y  
65 analizan todas las mediciones hemodinámicas y de ECG con un sistema de adquisición de datos (sistema de análisis de datos Notochord HEM, Croissy, Francia).

## ES 2 292 607 T3

### *Formación de trombos y regímenes de administración de compuestos*

Se produce la lesión electrofisiológica de la íntima de la LCX aplicando corriente continua (CC) de 100  $\mu$ A al ánodo. Se mantiene la corriente durante 60 min. y luego se interrumpe se haya ocluido el vaso o no. La formación de trombos continúa espontáneamente hasta que la LCX está totalmente ocluida (determinado como FSC cero y un aumento en el segmento S-T durante un mínimo de 30 minutos). Se sigue la preparación durante 4 horas, momento en el cual se sacrifica el animal y se disecciona el trombo de la LCX y se pesa.

### *Determinaciones de hematología, tiempo normalizado de hemorragia y coagulación*

Se extrae sangre con citrato (3 ml, 1 parte de citrato al 3,8%: 9 partes de sangre) antes de la administración del fármaco, a los 60 min. después de la administración, a los 60 min. después del inicio de la lesión del vaso y justo antes del final del experimento. Se determinan los valores de hemograma completo, hemoglobina y hematocrito en una muestra de 40  $\mu$ l de la sangre completa con citrato con un analizador de hematología (Cell-Dyn 900, Sequoia-Turner, Mount View, CA, EE.UU.). Se centrifugó el resto de la sangre a 3.000 g durante 5 min. para preparar plasma libre de células. Se realizaron los tiempos de coagulación, tiempo de protrombina (TP) y tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPA) en plasma usando reactivos de Dade y el dispositivo de coagulación Coa-Screener (American Labor, Largo, FL) convencionales. Se determinan los tiempos normalizados de hemorragia gingival con un dispositivo para el tiempo de hemorragia Simplate II (Organon Teknika Durham, N.C., EE.UU.). Se usa el dispositivo para practicar 2 incisiones horizontales en la encía de la parte izquierda de la mandíbula superior o bien inferior del perro. Cada incisión tiene 3 mm de anchura x 2 mm de profundidad. Se practican las incisiones, y se usa un cronómetro para determinar durante cuánto tiempo se produce hemorragia. Se usa un hisopo de algodón para empapar la sangre a medida que sale de la incisión. El tiempo normalizado de hemorragia es el tiempo desde que se practica la incisión hasta que se detiene la hemorragia. Los tiempos de hemorragia se toman justo antes de la administración del compuesto de prueba (0 min.), 60 min. en infusión, a la conclusión de la administración del compuesto de prueba (120 min.) y al final del experimento.

Se analizan todos los datos mediante un análisis de la varianza de un factor (ANOVA) seguido por la prueba de la t de comparaciones múltiples *a posteriori* de Dunnet para determinar el nivel de significación. Se utilizan medidas repetidas de ANOVA para determinar diferencias significativas entre puntos de tiempo durante los experimentos. Se determinan los valores que van a ser estadísticamente diferentes al menos al nivel de  $p < 0,05$ . Todos los valores son la media  $\pm$  EEM. Se llevan a cabo todos los estudios según los principios orientativos de la Sociedad Fisiológica Americana. Se describen otros detalles referentes a los procedimientos en Jackson, *et al.*, J. Cardiovasc. Pharmacol., (1993), 21, 587-599.

Los compuestos de la presente invención son potentes agentes anticoagulantes y antitrombóticos que muestran una exposición plasmática particularmente buena tras la administración oral, así como propiedades deseables de selectividad tisular y volumen de distribución, tal como se evidencia mediante ensayos farmacocinéticos/farmacodinámicos y de flujo cerebral convencionales.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para describir adicionalmente la invención.

Las abreviaturas, símbolos y términos usados en los ejemplos tienen los siguientes significados.

Ac = acetilo

Análisis = análisis elemental

Ac. = acuoso

Boc = t-butiloxicarbonilo

Calc. = calculado

Conc. = concentrado

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

MeOH = metanol

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

## ES 2 292 607 T3

IR = espectro infrarrojo

EM-APCI = espectro de masas con ionización química a presión atmosférica

5 EM-ESI (o EM-ES) = espectro de masas con ionización por electropulverización

EM-FD = espectro de masas con desorción por campo

10 EM-IS = espectro de masas con pulverización iónica

RMN = resonancia magnética nuclear

RPHPLC = cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa

15 TR (o  $t_R$ ) = tiempo de retención

Sat. = saturado

20 SCX = fuerte intercambio catiónico (resina)

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

25

A menos que se indique lo contrario, los ajustes del pH y el tratamiento final son con disoluciones acuosas de ácido o base. RMN de  $^1\text{H}$  indica que se obtuvo un espectro de RMN de protón satisfactorio para el compuesto descrito. IR indica que se obtuvo un espectro infrarrojo satisfactorio para el compuesto descrito.

30 El procedimiento de HPLC analítica fue un gradiente lineal de 90/10 a 50/50 (TFA al 0,1% en agua/TFA al 0,1% en acetonitrilo) durante 40 minutos con un caudal de 1 ml/min.

### Preparación de productos intermedios de nitro-amida (NA)

35

Procedimiento general NA-A

#### 2-Nitro-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

40 A una disolución con agitación de 2-amino-5-metilpiridina (3,1 g, 29 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió piridina (7,3 ml, 90 mmol) seguido por cloruro de 2-nitrobenzoilo (5,7 g, 30 mmol). Tras 4 h, se eliminó el disolvente a vacío y se repartió el resto entre acetato de etilo (500 ml) y agua (250 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua, salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró, y entonces se concentró a vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 ml (se observó precipitado). Entonces se sonicó la mezcla y se dejó reposar durante la noche, luego se filtró. Entonces se  
45 lavó el sólido recogido con dietil éter, se filtró y se secó a vacío proporcionando 3,9 g (52%) del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

50

EM-FD, m/e 256,9 ( $\text{M}^+$ ).

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ :

55

Calc: C, 60,70; H, 4,31; N, 16,33;  
Hallado: C, 61,21; H, 4,32; N, 16,63.

Procedimiento general NA-B

#### 60 4-Cloro-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-nitrobenzamida

A una suspensión con agitación de ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico (20 g, 99 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadieron unas cuantas gotas de DMF, seguido por cloruro de oxalilo (15,1 g, 119 mmol). Tras 1 h, se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el resto en diclorometano (500 ml). A esta disolución con agitación se añadió piridina  
65 (24 ml, 297 mmol) seguido por 2-amino-5-cloropiridina (12,7 g, 99 mmol). Tras agitar durante la noche, se eliminaron los disolventes a vacío y se agitó el resto vigorosamente con acetato de etilo y agua durante varias horas. Se filtró la mezcla proporcionando un sólido blanco, que se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío proporcionando 23 g (74%) del compuesto del título. Entonces se lavaron los lavados combinados de acetato de etilo y el extracto dos veces con

## ES 2 292 607 T3

ácido cítrico 1 M, una vez con salmuera, dos veces con bicarbonato de sodio ac. saturado, y de nuevo con salmuera. Entonces se secó la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Entonces se suspendió el sólido en dietil éter, se sonicó y se filtró proporcionando una segunda producción del compuesto del título como un sólido blanco (5,79 g, 19%).

5 RMN de  $^1\text{H}$

EM-IS, m/e 312,0 (M+1)

10 Análisis para  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2$ :

Calc.: C, 46,18; H, 2,26; N, 13,46;

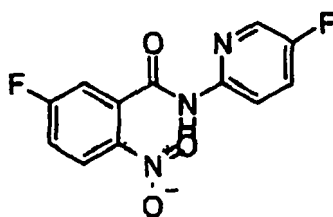
Hallado: C, 46,24; H, 2,37; N, 13,43.

### 15 Preparación de los productos intermedios NA-1-NA-12

Se prepararon los siguientes productos intermedios de nitro-amida a modo de ejemplo usando un procedimiento convencional tal como el del procedimiento general NA-A o el procedimiento general NA-B, o como se describa si no.

Producto intermedio NA-1

25 *5-Fluoro-2-nitro-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida*



40 RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 278,09 (M-1).

Se prepara el ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico de partida a partir de 5-fluoro-2-nitrotolueno usando un procedimiento similar a aquel para la preparación de 4-fluoro-2-nitroácido benzoico que sigue:

45 A una disolución con agitación de  $\text{KMnO}_4$  (76 g, 483 mmol) en agua (1 l) se añadió 4-fluoro-2-nitrotolueno y se calentó la disolución hasta reflujo. Tras 4 h, se filtró la mezcla caliente y se enfrió el filtrado con hielo, se lavó con dietil éter, se acidificó con  $\text{HCl}$  conc., y entonces se extrajo dos veces con dietil éter. Se lavaron los extractos de éter combinados con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 12,07 g (34%) de un sólido blanco.

50 RMN de  $^1\text{H}$

EM-IS, m/e 184,0 (M-1).

55 Análisis para  $\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_4\text{F}$ :

Calc.: C, 45,42; H, 2,18; N, 7,57;

60 Hallado: C, 45,63; H, 2,30; N, 7,61.

65

## ES 2 292 607 T3

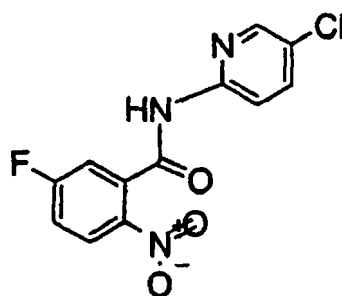
Producto intermedio NA-2

*5-Fluoro-2-nitro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

5

10

15



20

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 296,22 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClFN}_3\text{O}_3$ :

25

Calc.: C, 48,75; H, 2,39; N, 14,21;

Hallado: C, 48,57; H, 2,37; N, 14,19.

30

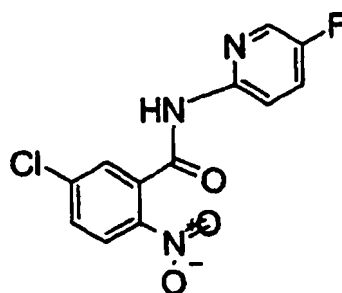
Producto intermedio NA-3

*5-Cloro-2-nitro-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida*

35

40

45



RMN de  $^1\text{H}$

50

EM-ESI, m/e 296,24 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClFN}_3\text{O}_3$ :

55

Calc.: C, 48,75; H, 2,39; N, 14,21;

Hallado: C, 48,97; H, 2,61; N, 14,13.

RMN de  $^1\text{H}$

60

EM-IS, m/e 184,0 (M-1).

Análisis para  $\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_4\text{F}$ :

65

Calc.: C, 45,42; H, 2,18; N, 7,57;

Hallado: C, 45,63; H, 2,30; N, 7,61.

ES 2 292 607 T3

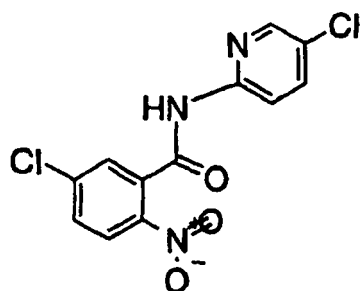
Producto intermedio NA-4

*5-Cloro-2-nitro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

5

10

15



20 RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 311,96 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ :

25

Calc.: C, 46,18; H, 2,26; N, 13,46;

Hallado: C, 46,24; H, 2,22; N, 13,29.

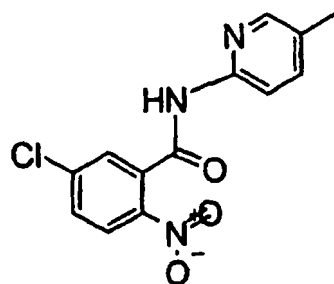
30 Producto intermedio NA-5

*5-Cloro-2-nitro-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida*

35

40

45



50 RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 291,97 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$ :

55

Calc.: C, 53,53; H, 3,46; N, 14,41;

Hallado: C, 53,76; H, 3,41; N, 14,35.

60

65

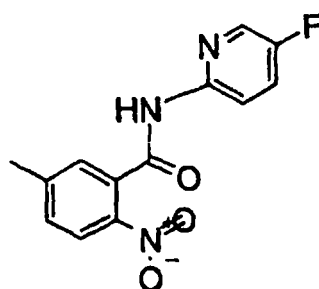
Producto intermedio NA-6

*5-Metil-2-nitro-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida*

5

10

15



RMN de  $^1\text{H}$

EM-APCI, m/e 276 (M+1).

20

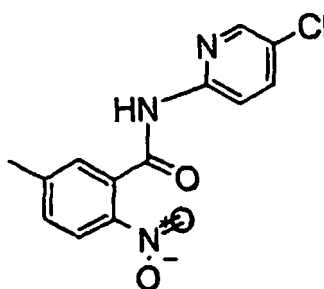
Producto intermedio NA-7

*5-Metil-2-nitro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

25

30

35



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 292 (M+1).

40

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$ :

Calc.: C, 53,53; H, 3,46; N, 14,41;

Hallado: C, 53,52; H, 3,56; N, 14,49.

45

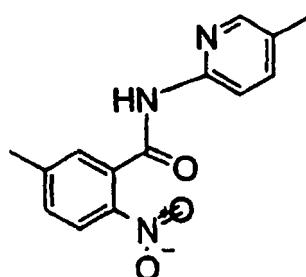
Producto intermedio NA-8

*5-Metil-2-nitro-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida*

50

55

60



65

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 272,37 (M+1).

ES 2 292 607 T3

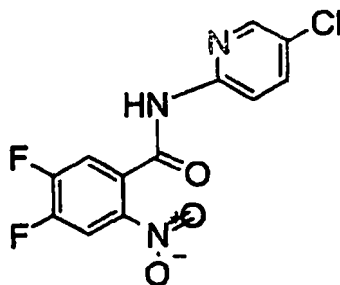
Producto intermedio NA-9

*4,5-Difluoro-2-nitro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

5

10

15



RMN de  $^1\text{H}$

20

EM-ESI, m/e 313,95 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ :

25

Calc.: C, 45,95; H, 1,93; N, 13,40;

Hallado: C, 45,77; H, 2,00; N, 13,43.

30 Producto intermedio NA-10

[Compuesto AA-10 preparado a través de 4-amino-3-yodoacetofenona.]

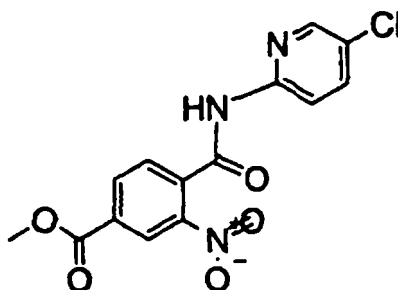
35 Producto intermedio NA-11

*4-Metoxicarbonil-2-nitro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

40

45

50



RMN de  $^1\text{H}$

55

EM-ESI, m/e 336,09 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_5$ :

60

Calc.: C, 50,09; H, 3,00; N, 12,52;

Hallado: C, 49,83; H, 3,08; N, 12,25.

65

## ES 2 292 607 T3

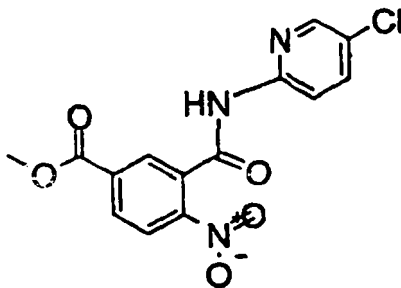
Producto intermedio NA-12

*5-Metoxycarbonil-2-nitro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

5

10

15



20

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 336,07 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_5$ :

25

Calc.: C, 50,09; H, 3,00; N, 12,52;

Hallado: C, 50,37; H, 3,08; N, 12,52.

30

*Preparación de productos intermedios de amino-amida (AA)*

Procedimiento general AA-A

35

*N-(5-Metilpiridin-2-il)-2-aminobenzamida*

40

A una disolución con agitación de N-(5-metilpiridin-2-il)-2-nitrobenzamida (1,5 g, 5,8 mmol) y  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2,9 g, 11,7 mmol) en THF (20 ml) y metanol (40 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió, en pequeñas porciones, borohidruro de sodio (0,88 g, 23,2 mmol). Tras la adición completa y otros 5 min., se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el resto entre acetato de etilo (200 ml) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  conc. al 50% (200 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó de nuevo con  $\text{NH}_4\text{OH}$  conc. al 50%, seguido por salmuera, entonces se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando 1,25 g (95%) de un sólido amarillo claro.

45

RMN de  $^1\text{H}$

EM-FD, m/e 227,1 ( $\text{M}^+$ ).

Procedimiento general AA-B

50

*N-(5-Cloropiridin-2-il)-2-aminobenzamida*

55

A una disolución de N-(5-cloropiridin-2-il)-2-nitrobenzamida (2 g, 7,2 mmol) en THF (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) se añadió Ni Raney (0,2 g) y se puso la mezcla bajo hidrógeno (4,1 bar) en un aparato a alta presión. Tras agitar durante la noche, se filtró la mezcla y se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida proporcionando 1,5 g (83%) de un sólido color crema.

RMN de  $^1\text{H}$

60

*Preparación de los productos intermedios AA-1-AA-14*

Se prepararon los siguientes productos intermedios de amino-amida a modo de ejemplo usando un procedimiento convencional tal como el del procedimiento general AA-A o el procedimiento general AA-B, o como se describa si no.

65

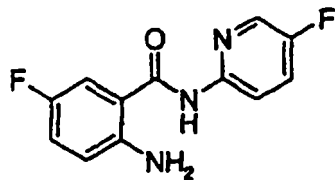
ES 2 292 607 T3

Producto intermedio AA-1

*2-Amino-5-fluoro-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida*

5

10



15

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 248 (M-1)

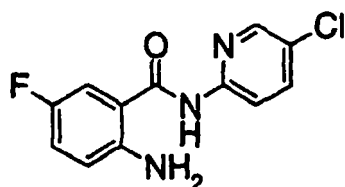
20

Producto intermedio AA-2

*2-Amino-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

25

30



35

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 264,17 (M-1).

40

Análisis para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}$ :

Calc.: C, 54,25; H, 3,41; N, 15,82;

Hallado: C, 53,96; H, 3,43; N, 15,54.

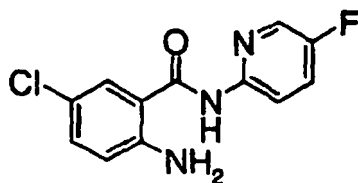
45

Producto intermedio AA-3

*2-Amino-5-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida*

50

55



60

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 264,13 (M-1).

65

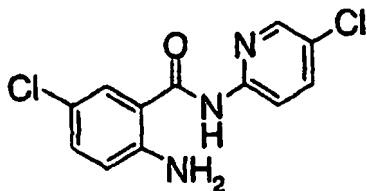
ES 2 292 607 T3

Producto intermedio AA-4

2-Amino-5-cloro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10



15 RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 281,12 (M-1).

Análisis para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ :

20

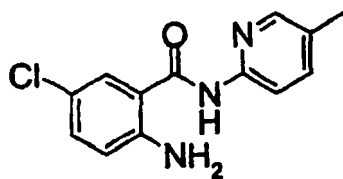
Calc.: C, 51,09; H, 3,22; N, 14,89;  
Hallado: C, 51,19; H, 3,33; N, 14,61.

25 Producto intermedio AA-5

2-Amino-5-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

30

35



40 RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 260,02 (M-1).

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$ :

45

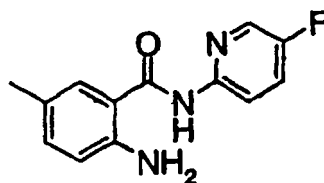
Calc.: C, 59,66; H, 4,62; N, 16,06;  
Hallado: C, 59,89; H, 4,57; N, 15,99.

50 Producto intermedio AA-6

2-Amino-5-metil-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida

55

60



65 RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 244,41 (M-1).

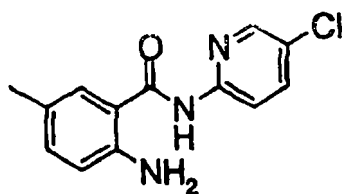
ES 2 292 607 T3

Producto intermedio AA-7

*2-Amino-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

5

10



15 RMN de  $^1\text{H}$

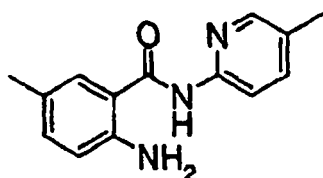
EM-ESI, m/e 260,01 (M-1).

20 Producto intermedio AA-8

*2-Amino-5-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida*

25

30



RMN de  $^1\text{H}$

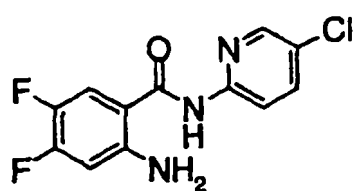
35 EM-ESI, m/e 240,15 (M-1).

Producto intermedio AA-9

40 *2-Amino-4,5-difluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

45

50



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 282,12 (M-1).

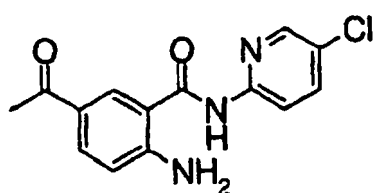
55

Producto intermedio AA-10

*5-Acetil-2-amino-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

60

65



## ES 2 292 607 T3

A una disolución con agitación de 4-aminoacetofenona (50 g, 370 mmol) en etanol (1 l) y diclorometano (750 ml) a 0°C, se añadió yodo (94 g, 370 mmol) y sulfato de plata (116 g, 370 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 min. y entonces a temperatura ambiente durante 4 h, se filtró y se concentró. Se repartió el resto resultante entre diclorometano y hidróxido de sodio 5 N. Se secó (sulfato de magnesio) la fase orgánica, se filtró, y se concentró a vacío. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente escalonado desde diclorometano hasta acetato de etilo al 10% en diclorometano, proporcionando 38,2 g (40%) de 4-amino-3-yodoacetofenona como un aceite amarillo.

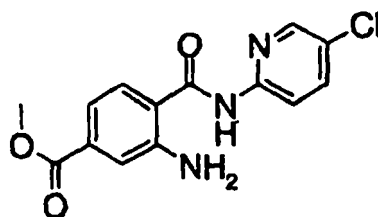
Se agitó una mezcla de 4-amino-3-yodoacetofenona (5,0 g, 19,2 mmol), 2-amino-5-cloropiridina (7,4 g, 54,5 mmol), acetato de paladio (431 mg, 1,92 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (2,37 g, 5,75 mmol), trietilamina (5,4 ml, 38,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) bajo una atmósfera de monóxido de carbono (54,4 bar) durante 16 h. Se filtró la mezcla bruta a través de tierra de diatomeas, y se separó el filtrado casi hasta sequedad y se trituró con etil éter para eliminar la 2-amino-5-cloropiridina en exceso. Se aisló el producto mediante una columna SCX, entonces se sometió a cromatografía de resolución rápida usando acetonitrilo al 10% en cloroformo. Esto produjo 1,17 g (21%) del producto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 288,1 (M-1).

Producto intermedio AA-11

*2-Amino-4-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

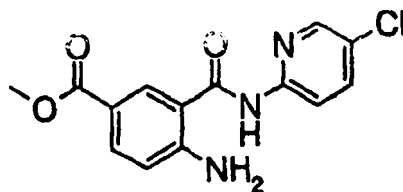


RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 304,09 (M-1).

Producto intermedio AA-12

*2-Amino-5-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*



RMN de  $^1\text{H}$

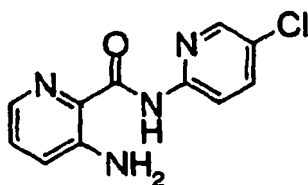
EM-ESI, m/e 304 (M-1).

## ES 2 292 607 T3

Producto intermedio AA-13

*3-Amino-N-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2-carboxamida*

5



10

RMN de  $^1\text{H}$

15

EM-ESI, m/e 247,19 (M-1).

Se preparó la amina usando un procedimiento similar al siguiente:

20

Se cargó un aparato a presión (Parr) con 3-amino-2-cloropiridina (500 mg, 3,89 mmol), 2-amino-5-cloropiridina (1,00 g, 7,78 mmol), acetato de paladio (88 mg, 0,39 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (483 mg, 1,17 mmol) y trietilamina (590 mg, 5,84 mmol). La mezcla se puso bajo una atmósfera de monóxido de carbono (4,1 bar) y se calentó a 100°C. Tras 72 h, se filtró la mezcla, se concentró y se purificó el resto mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ : EtOAc a del 0 al 5% en cloruro de metileno) produciendo 550 mg (57%) del compuesto del título.

25

RMN de  $^1\text{H}$ , IR

EM-IS, m/e 249 (M+1).

30

Análisis para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ :

Calc.: C, 53,13; H, 3,65; N, 22,53;

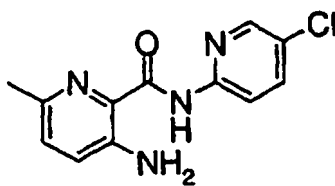
Hallado: C, 53,40; H, 3,66; N, 22,45.

35

Producto intermedio AA-14

*3-Amino-N-(5-cloropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida*

40



45

50

Usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos anteriormente para el producto intermedio AA-13, se preparó 3-amino-N-(5-cloropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida (16 g, 46%) a partir de 3-amino-2-cloro-6-metilpiridina y 2-amino-5-cloropiridina.

55

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 263,1 (M+1).

60

*Preparación de los productos intermedios A-1-A-12*

Se prepararon los siguientes productos intermedios mediante la acilación de la amina requerida usando cloruro de 5-cloropirazin-2-carbonilo y un procedimiento similar al descrito para la preparación del producto intermedio A-1, o como se describa si no.

65

## ES 2 292 607 T3

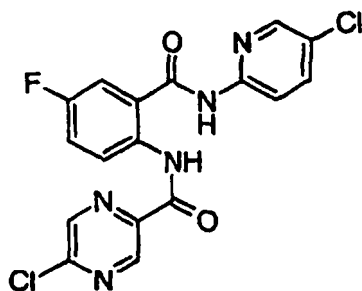
### Producto intermedio A-1

#### 2-(5-Cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15



20

A una mezcla agitada de cloruro de tionilo (75 ml), tolueno (25 ml) y DMF (0,2 ml) se añadió ácido 5-hidroxipirazin-2-carboxílico (8 g, 57 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 3,5 h. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el cloruro de ácido sólido que se disolvió en cloruro de metileno (100 ml).

25

A una suspensión enfriada (0°C) de 2-amino-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida (13,815 g, 52 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) y piridina (5,86 g, 6 ml, 74 mmol) se añadió gota a gota la disolución de cloruro de ácido de la etapa 1 anterior durante un periodo de 15-30 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml), y se agitó la mezcla durante 30 min. antes de que se filtraran los sólidos. Se lavaron los sólidos con agua (100 ml) y se secaron a vacío. Se suspendieron los sólidos en éter (100 ml), se sonicaron durante 15 min., se filtraron y se secaron.

30

Rendimiento = 19,6 g.

35

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  9,13 (d, J = 1,1 Hz), 8,97 (d, J = 1,1 Hz), 8,55 (dd, J = 9,1 Hz, y 5,1 Hz), 8,47 (d, J = 2,6 Hz), 8,11 (d, J = 8,8 Hz), 8,01 (dd, J = 9,1 Hz, y 2,6 Hz), 7,82 (dd, J = 9,5 Hz, y 2,9 Hz) 7,5-7,6 (m).

EM-ESI, m/e 406,3 (M+1).

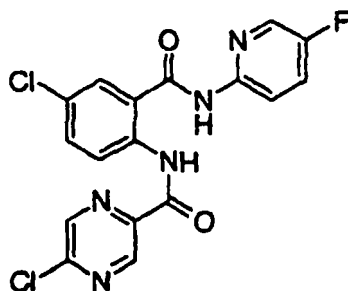
### Producto intermedio A-2

40

#### 5-Cloro-2-(5-cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida

45

50



55

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 404,1 (M-1).

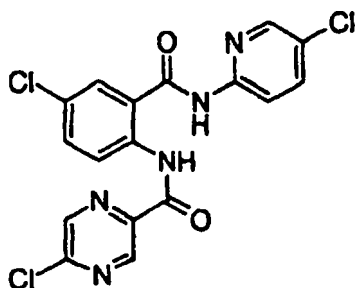
60

65

## ES 2 292 607 T3

### Producto intermedio A-3

#### 5-Cloro-2-[5-cloropirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,25 (d,  $J = 1,1$  Hz), 8,83 (d,  $J = 9,1$  Hz), 8,71 (d,  $J = 1,1$  Hz), 8,62 (a, s), 8,23-8,30 (m), 7,8-7,72 (m), 7,59 (dd,  $J = 8,8$  Hz y 2,6 Hz).

EM-FIA, m/e 423,49 (M+1).

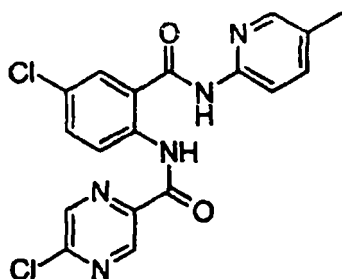
Análisis para  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ :

Calc.: C, 48,31; H, 2,38; N, 16,57;

Hallado: C, 47,87; H, 2,31; N, 16,39.

### Producto intermedio A-4

#### 5-Cloro-2-[5-cloropirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

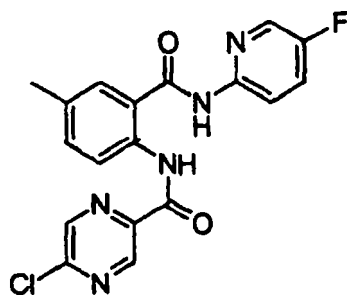


RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  9,13 (d,  $J = 1,1$  Hz), 8,98 (d,  $J = 1,1$  Hz), 8,62 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,25 (a, s), 8,03 (d,  $J = 2,6$  Hz), 7,96 (d,  $J = 8,4$  Hz), 7,71 (dd,  $J = 10,5$  Hz y 2,2 Hz), 2,30 (s).

EM-ESI, m/e 402,17 (M+1).

### Producto intermedio A-5

#### 2-[5-Cloropirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 384,1 (M-1).

ES 2 292 607 T3

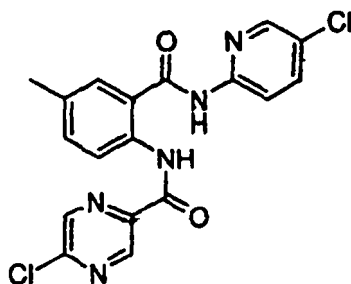
Producto intermedio A-6

2-(5-Cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  9,12 (d, J = 1,5 Hz), 8,97 (d, J = 1,5 Hz), 8,29-8,46 (m), 8,12 (d, J = 8,4 Hz), 8,00 (dd, J = 9,1 Hz y 2,6 Hz), 7,82 (d, J = 1,5 Hz), 7,46 (dd, J = 8,4 Hz y 1,8 Hz), 2,36 (s).

20

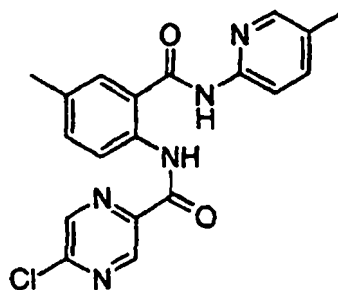
EM-ESI, m/e 402,2 (M+1).

Producto intermedio A-7

25 2-(5-Cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-5-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida.

30

35



40

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  9,14 (d, J = 1,5 Hz), 8,99 (d, J = 1,2), 8,51 (d, J = 8,5 Hz), 8,25 (d, a, J = 1,5), 8,00 (d, J = 8,2 Hz), 7,84 (d, J = 1,5 Hz), 7,71 (dd, J = 9,4 Hz y 2,1 Hz), 7,46 (dd, J = 10 Hz y 1,4 Hz), 2,37 (s), 2,31 (s).

EM-ESI, m/e 380,33 (M-1).

45

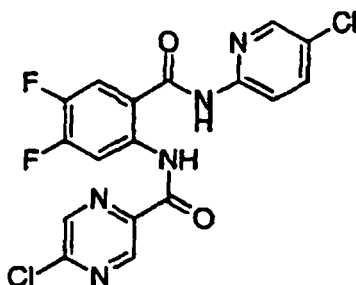
Producto intermedio A-8

2-(5-Cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-4,5-difluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

50

55

60



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  9,14 (d, J = 1,5 Hz), 8,98 (d, J = 1,1 Hz), 8,59-8,66 (m), 8,48 (d, J = 2,6 Hz), 8,08-8,19 (m), 8,01 (dd, J = 9,0 Hz y 2,4 Hz).

65

EM-ESI, m/e 424,04 (M+1).

## ES 2 292 607 T3

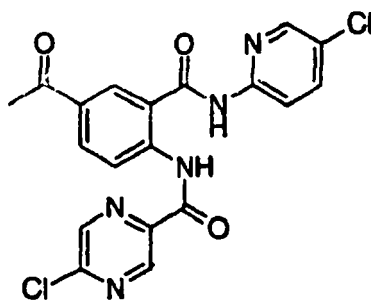
Análisis para  $C_{17}H_9Cl_2F_2N_5O_2$ :

Calc.: C, 48,14; H, 2,14; N, 16,51;

Hallado: C, 47,65; H, 2,26; N, 16,04.

Producto intermedio A-9

5-Acetil-2-(5-cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1H$  (DMSO)  $\delta$  9,16 (d, J = 1,3 Hz), 9,00 (d, J = 1,3 Hz), 8,76 (d, J = 8,8 Hz), 8,54 (d, J = 2,0 Hz), 8,50 (d, J = 2,0 Hz), 8,12-8,23 (m), 8,03 (dd, J = 8,9 Hz y 2,6 Hz), 2,66 (s).

EM-ESI, m/e 430,18 (M+1).

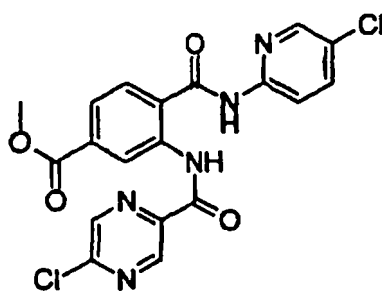
Análisis para  $C_{19}H_{13}Cl_2N_5O_3$ :

Calc.: C, 53,04; H, 3,04; N, 16,28;

Hallado: C, 53,07; H, 3,07; N, 15,96.

Producto intermedio A-10

2-(5-Cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-4-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1H$  (DMSO)  $\delta$  9,16 (dd, J = 3,7 Hz y 1,5 Hz), 8,98 (d, J = 1,5 Hz), 8,48 (d, J = 2,2 Hz), 8,01-8,15 (m), 7,82 (dd, J = 8,1 Hz y 1,6 Hz), 3,39 (s).

EM-ESI, m/e 446,08 (M+1).

Análisis para  $C_{19}H_{13}Cl_2N_5O_4$ :

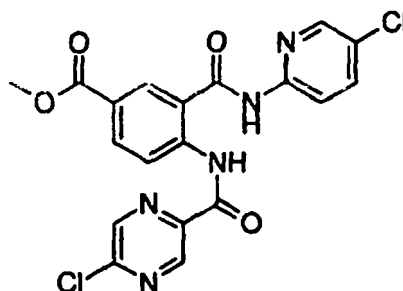
Calc.: C, 51,14; H, 2,94; N, 15,69;

Hallado: C, 50,83; H, 2,89; N, 15,17.

## ES 2 292 607 T3

Producto intermedio A-11

*2-(5-Cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-5-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  9,16 (d,  $J = 1,5$  Hz), 9,00 (d,  $J = 1,1$  Hz), 8,74 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,50 (dd,  $J = 6,8$  Hz y 2,4 Hz), 8,21 (dd,  $J = 8,8$  Hz y 1,8 Hz), 8,13 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,02 (dd,  $J = 8,8$  Hz y 2,6 Hz), 3,90 (s).

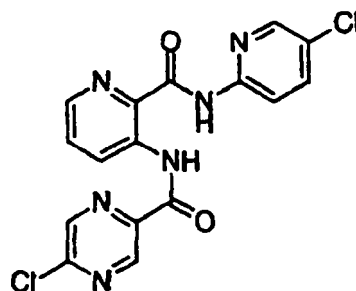
EM-FD, m/e 445,62 (M-1).

Análisis para  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ :

Calc.: C, 51,14; H, 2,94; N, 15,69;  
Hallado: C, 50,84; H, 2,80; N, 15,40.

Producto intermedio A-12

*3-(5-Cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-N-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2-carboxamida*



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  9,28 (dd,  $J = 8,4$  Hz y 1,0 Hz), 9,19 (d,  $J = 1,1$  Hz), 9,07 (d,  $J = 1,1$  Hz), 8,48-8,54 (m), 8,26 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,10 (dd,  $J = 8,8$  Hz y 2,6 Hz), 7,81-7,86 (m). EM-ESI, m/e 389,10 (M+1).

*Preparación de los productos intermedios B-1-B-8*

Se prepararon los siguientes productos intermedios mediante acilación de la amina requerida usando cloruro de 6-cloropiridin-3-carbonilo y un procedimiento similar al descrito para la preparación del producto intermedio A-1, o como se describa si no.

Se prepara el cloruro de 6-cloropiridin-3-carbonilo de forma conveniente mediante procedimientos convencionales tal como sigue (Referencia: J. Chem. Soc. 1948 2195-2198).

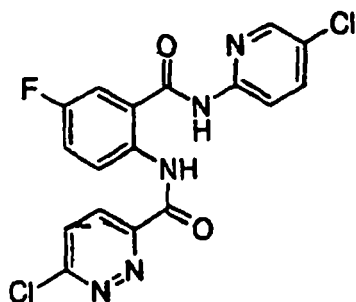
A una disolución agitada de 3-cloro-6-metilpiridazina (11 g, 86 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100 ml) a  $45^\circ\text{C}$  se añadió  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  en porciones (30,3 g). Se agitó la reacción a  $45^\circ\text{C}$  durante 4 h. Se vertió la mezcla sobre hielo y se extrajo la disolución acuosa resultante con etil éter hasta que no se obtuvo más producto (aproximadamente 4 l). Se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) los extractos, se filtraron y se eliminó el disolvente. Se disolvió el resto resultante en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y se trituró con hexanos. Esto produjo 5,1 g (32,2 mmol, rendimiento del 37%) de ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico como un sólido blanco.

A una disolución del ácido (951 mg, 6,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió piridina (0,64 ml, 7,9 mmol) y DMF (2 gotas) seguido por cloruro de oxalilo (3,3 ml de una disolución 2 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 6,6 mmol). Esto se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min., entonces a temperatura ambiente durante 1 h. Este material se usó sin purificación.

## ES 2 292 607 T3

### Producto intermedio B-1

*2-(6-Cloropiridazin-3-ilcarbonilamino)-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

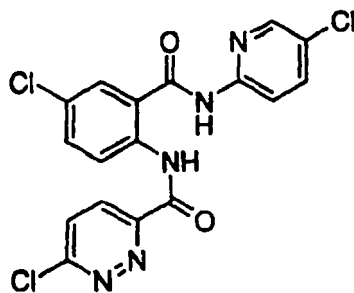


RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,83-8,87 (m), 8,64 (s, a), 8,44 (d,  $J = 9,1$  Hz), 8,34 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,27 (s, a), 7,72-7,79 (m), 7,48 (dd,  $J = 8,7$  Hz y  $2,7$  Hz), 7,32-7,38 (m).

EM-ESI, m/e 406,35 (M+1).

### Producto intermedio B-2

*5-Cloro-2-(6-cloropiridazin-3-ilcarbonilamino)-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

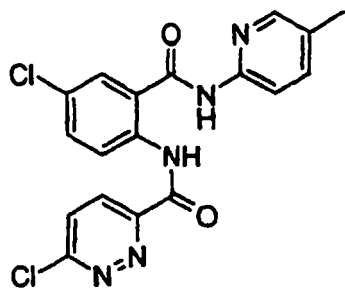


RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,62 (s, a), 8,43 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,34 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,28 (s, a), 7,78 (d,  $J = 2,2$  Hz), 7,72-7,75 (m), 7,57-7,61 (2d,  $J_1 = 2,2$  Hz,  $J_2 = 2,6$  Hz).

EM-ESI, m/e 421,94 (M+1).

### Producto intermedio B-3

*5-Cloro-2-(6-cloropiridazin-3-ilcarbonilamino)-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida*



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (d,  $J = 9,1$  Hz), 8,36 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,24 (s, a), 8,17 (d,  $J = 8,8$  Hz), 8,00-8,05 (m), 7,71 (dd,  $J = 9,0$  Hz y  $2,4$  Hz), 2,30 (s).

EM-ESI, m/e 402,17 (M+1).

## ES 2 292 607 T3

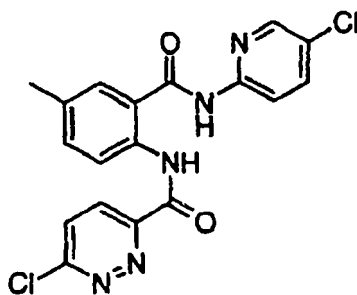
Análisis para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Calc.: C, 53,75; H, 3,26; N, 17,41;

Hallado: C, 53,66; H, 3,30; N, 17,18.

Producto intermedio B-4

2-(6-Cloropiridazin-3-ilcarbonilamino)-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

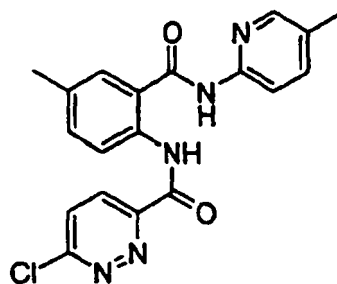


RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) δ 8,46-8,49 (m), 8,35 (d, J = 8,8 Hz), 8,15-8,21 (m), 8,00 (d, J = 8,8 Hz y 2,6 Hz), 7,84 (d, J = 1,5 Hz), 7,47 (d, J = 8,4 Hz), 2,37 (s).

EM-ESI, m/e 402,13 (M+1).

Producto intermedio B-5

2-(6-Cloropiridazin-3-ilcarbonilamino)-5-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida



RMN de <sup>1</sup>H (DMSO) δ 8,50 (d, J = 8,4 Hz), 8,35 (d, J = 8,8 Hz), 8,23 (s, a), 8,16 (d, J = 8,8 Hz), 8,04 (d, J = 8,4 Hz), 7,85 (s), 7,70 (dd, J = 8,4 Hz y 1,8 Hz), 7,45 (d, J = 8,4 Hz), 2,37 (s), 2,29 (s).

EM-ESI, m/e 382,24 (M+1).

Análisis para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>:

Calc.: C, 59,77 H, 4,22 N, 18,34

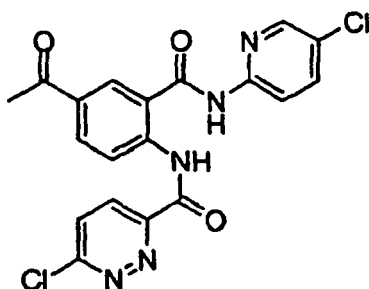
Hallado: C, 59,72 H, 4,26 N, 18,13

ES 2 292 607 T3

Producto intermedio B-6

5-Acetil-2-(3-Cloropiridazin-6-ilcarbonilamino)-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5



10

15

RMN de  $^1\text{H}$

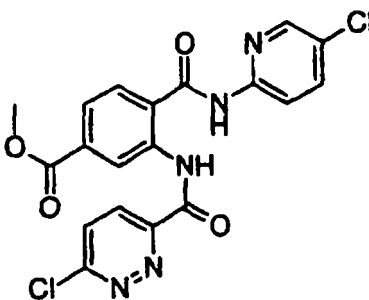
20

EM-ESI, m/e 430,09 (M+1).

Producto intermedio B-7

2-(6-Cloropiridazin-3-ilcarbonilamino)-4-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

25



30

35

40

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  9,16 (d, J = 1,5 Hz), 8,48 (d, J = 2,6 Hz), 8,38 (d, J = 8,8 Hz), 8,19 (d, J = 8,8 Hz), 8,00-8,10 (m), 7,84 (dd, J = 8,4 Hz y 1,5 Hz), 3,93 (s).

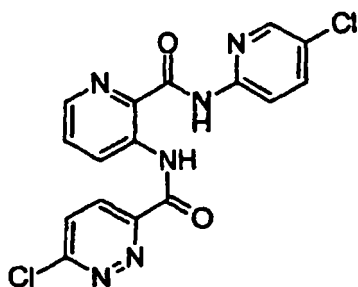
EM-ESI, m/e 446,08 (M+1).

45

Producto intermedio B-8

3-(6-Cloropiridazin-3-ilcarbonilamino)-N-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2-carboxamida

50



55

60

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,36 (dd, J = 8,8 Hz y 1,5 Hz), 8,53 (d, J = 8,8 Hz), 8,32-8,41 (m), 7,72-7,77 (m), 7,57-7,61 (m).

65

EM-ESI, m/e 388,61 (M+1).

## ES 2 292 607 T3

### Preparación de los productos intermedios C-1-C-3

Se prepararon los siguientes productos intermedios mediante acilación de la amina requerida usando cloruro de 5-fluoropirimidin-2-carbonilo y un procedimiento similar al descrito para la preparación del producto intermedio A-1, o como se describa si no.

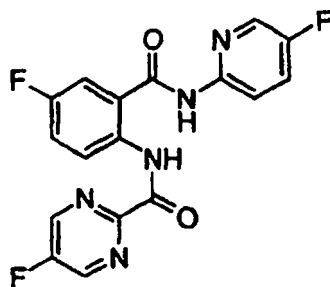
Se prepara el cloruro de 5-fluoropirimidin-2-carbonilo de forma conveniente mediante procedimientos convencionales tal como sigue (Referencia: Organic Preparations and Procedures Int., Vol. 27, No. 5, 1995, 600-602).

En un matraz de tres cuellos de 2 l equipado con un condensador de reflujo y un agitador elevado se puso THF (500 ml), 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (20 g, 120 mmol) y zinc (23,5 g, 360 mmol). Se agitó esta mezcla vigorosamente y se calentó hasta reflujo. A esto se añadió ácido acético durante un periodo de 1 h. Se agitó la reacción a reflujo y se controló mediante EM/GC hasta la finalización. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, entonces se vertió en una disolución de sal tetrasódica del ácido etilendiaminatetracético en H<sub>2</sub>O. Esto se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió tierra de diatomeas, y se filtró la mezcla con lavado de éter. Se lavó la disolución de éter con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se eliminó el disolvente, produciendo 5,1 g (38,5 mmol, rendimiento del 32%) de 2-cloro-5-fluoropirimidina.

Usando procedimientos similares a los descritos a continuación para la preparación de cloruro de 5-fluoropirimidin-2-carbonilo a partir de 2-bromo-5-fluoropirimidina, se transformó 2-cloro-5-fluoropirimidina en cloruro de 5-fluoropirimidin-2-carbonilo.

### Producto intermedio C-1

*5-Fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-ilcarbonilamino)-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida*

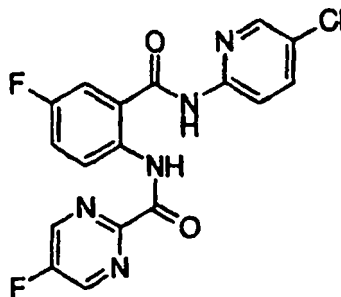


RMN de <sup>1</sup>H

EM-ESI, m/e 372,07 (M-1).

### Producto intermedio C-2

*5-Fluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-ilcarbonilamino)-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*



RMN de <sup>1</sup>H

EM-ESI, m/e 388 (M-1).

Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>:

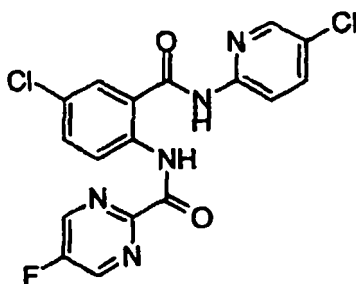
Calc.: C, 52,39; H, 2,59; N, 17,97;

Hallado: C, 52,44; H, 2,44; N, 17,77.

## ES 2 292 607 T3

Producto intermedio C-3

2-(5-Fluoropiridin-2-ilcarbonilamino)-5-cloro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 403,9 (M-1).

Análisis para  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ :

Calc.: C, 50,27; H, 2,48; N, 17,24;  
Hallado: C, 50,32; H, 2,22; N, 16,79.

### Preparación de los productos intermedios D-1-D-6

Se prepararon los siguientes productos intermedios mediante acilación de la amina requerida usando cloruro de 5-fluoropiridin-2-carbonilo y un procedimiento similar al descrito para la preparación del producto intermedio A-1, o como se describa si no.

Se prepara el cloruro de 5-fluoropiridin-2-carbonilo de forma conveniente mediante procedimientos convencionales tal como sigue (Referencia: Org. Syn. Collective Vol. 3, 136).

A HBr (222 ml, 48%, 1,96 M) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió en porciones durante 10 min. 2-amino-5-fluoropiridina (50 g, 446 mmol) seguido por la adición gota a gota de  $\text{Br}_2$  (67 ml, 1,32 mol) durante 20 min. Se añadió una disolución de  $\text{NaNO}_2$  (77,5 g, 1,12 mol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml) gota a gota durante 1 h, manteniendo la temperatura a  $0^\circ\text{C}$ . Esto se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min., y se añadió gota a gota una disolución de NaOH (168 g, 4,2 mol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (168 ml) manteniendo la temperatura por debajo de  $10^\circ\text{C}$ . Entonces se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Se extrajo la mezcla con éter (6 X 500 ml). Se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) los extractos, se filtraron y se eliminó el disolvente. La cromatografía de resolución rápida con acetato de etilo al 3%-10% en hexanos produjo 72,5 g, 412 mmoles, (rendimiento del 92%) de 2-bromo-5-fluoropiridina como un aceite rojo oscuro.

Se agitó una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridina (72,5 g, 412 mmol), acetato de paladio(II) (2,5 g, 11,2 mmol), 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno (11,9 g, 21,5 mmol), trietilamina (100 ml),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (350 ml), y DMF (350 ml) en un aparato a presión a  $80^\circ\text{C}$  bajo 4,1 bar (60 psig,  $4,1 \times 10^5$  Pa) de monóxido de carbono durante la noche. Se diluyó la mezcla bruta con éter (3 l) y se filtró a través de tierra de diatomeas. Se lavó el filtrado con salmuera (3X500 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se eliminó el disolvente. La cromatografía de resolución rápida, usando acetato de etilo al 10-25% en hexanos, produjo 26,2 g (169 mmol, rendimiento del 41%) de 5-fluoropiridin-2-carboxilato de metilo.

A una disolución del éster (5,7 g, 36,8 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (100 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución de hidróxido de litio en  $\text{H}_2\text{O}$  1 M (40,4 ml). Esto se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (200 ml) y se lavó con éter. Se acidificó la disolución acuosa con HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo (5 X 200 ml). Se lavaron los extractos con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se eliminó el disolvente produciendo 4,73 g (33,5 mmol, rendimiento del 91%) de ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico.

Se transformó el ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico en el cloruro de 5-fluoropiridin-2-carbonilo usando un procedimiento similar al descrito anteriormente para la preparación de cloruro de 6-cloropiridin-3-carbonilo.

ES 2 292 607 T3

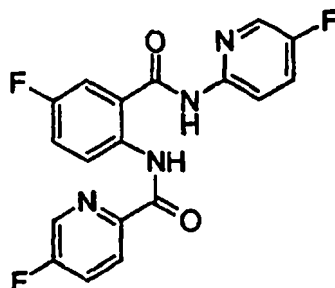
Producto intermedio D-1

5-Fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-ilcarbonilamino)-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida

5

10

15



RMN de  $^1\text{H}$

20

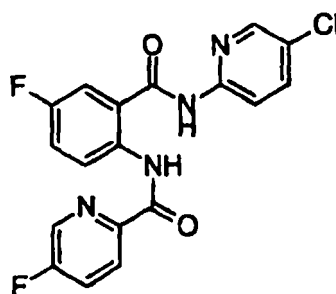
EM-ESI, m/e 373,09 (M+1).

Producto intermedio D-2

25 5-Fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-ilcarbonilamino)-N-(5-cloro-piridin-2-il)benzamida

30

35



40

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz)  $\delta$  8,76 (d, J = 2,7 Hz), 8,56-8,62 (m), 8,49 (d, J = 2,7 Hz), 8,24-8,29 (m), 8,16 (d, J = 8,8 Hz), 7,95-8,05 (m), 7,80 (dd, J = 9,2 Hz y 3,1 Hz), 7,49-7,57 (m).

EM-ESI, m/e 389,15 (M+1).

45

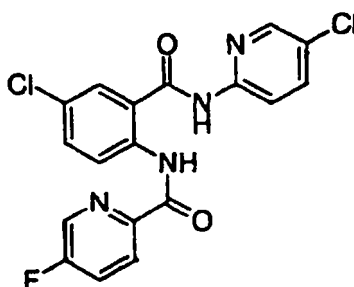
Producto intermedio D-3

5-Cloro-2-(5-fluoropiridin-2-ilcarbonilamino)-N-(5-cloro-piridin-2-il)benzamida

50

55

60



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz)  $\delta$  7,77 (d, J = 3,1 Hz), 8,62 (d, J = 9,2 Hz), 8,49 (d, J = 2,7 Hz), 8,24-8,29 (m), 8,15 (d, J = 8,4 Hz), 7,95-8,05 (m), 7,71 (dd, J = 8,8 Hz y 2,4 Hz).

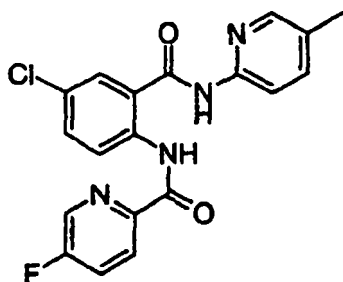
65

EM-FD, m/e 405,5 (M+1).

## ES 2 292 607 T3

Producto intermedio D-4

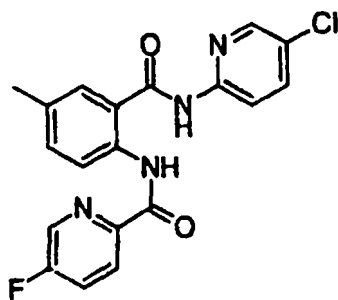
5-Cloro-2-(5-fluoropiridin-2-ilcarbonilamino)-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz)  $\delta$  8,82 (d, J = 2,7 Hz), 8,71 (d, J = 8,8 Hz), 8,29-8,34 (m), 8,01-8,08 (m), 7,73-7,80 (m), 2,36 (s). EM-ESI, m/e 385,08 (M+1).

20 Producto intermedio D-5

2-(5-Fluoropiridin-2-ilcarbonilamino)-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz)  $\delta$  8,76 (d, J = 3,0), 8,53 (s), 8,47-8,49 (m), 8,23-8,28 (m), 8,16 (d, J = 8,8 Hz), 7,94-8,08 (m), 7,79 (d, J = 1,5 Hz), 7,46 (dd), 2,37 (s).

EM-ESI, m/e 385,08 (M+1).

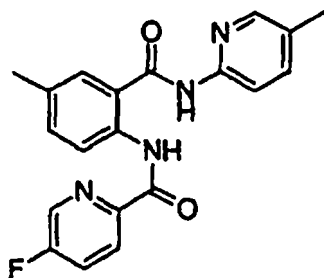
Análisis para  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ :

Calc.: C, 59,31; H, 3,67; N, 14,56;

Hallado: C, 59,17; H, 3,42; N, 14,48.

Producto intermedio D-6

2-(5-Fluoropiridin-2-ilcarbonilamino)-5-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 365,2 (M+1).

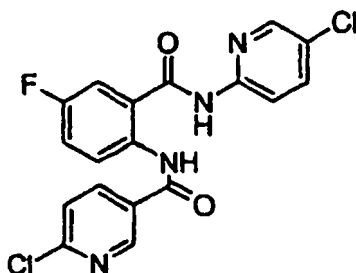
## ES 2 292 607 T3

### Preparación de los productos intermedios E-1-E-5

Se prepararon los siguientes productos intermedios mediante acilación de la amina requerida usando cloruro de 6-cloropiridin-3-carbonilo y un procedimiento similar al descrito para la preparación del producto intermedio A-1, o como se describa si no.

#### Producto intermedio E-1

2-(6-Cloropiridin-3-ilcarbonilamino)-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

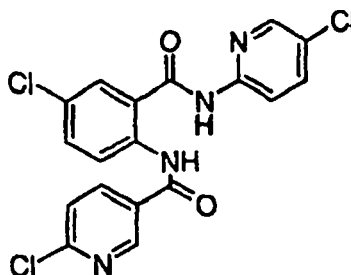


RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz)  $\delta$  8,89 (d, J = 2,4 Hz), 8,43 (d, J = 2,7 Hz), 8,25-8,30 (m), 8,14 (d, J = 8,8 Hz), 7,92-7,98 (m), 7,64-7,74 (m), 7,45-7,53 (m).

EM-ESI, m/e 405,24 (M+1).

#### Producto intermedio E-2

5-Cloro-2-(6-cloropiridin-3-ilcarbonilamino)-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

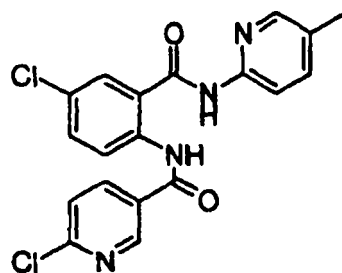


RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO, 250 MHz)  $\delta$  8,89 (d, J = 2,1), 8,44 (d, J = 2,1 Hz), 8,28 (dd, J = 8,2 Hz y 2,4 Hz), 8,14 (d, J = 9,1 Hz), 7,94-8,03 (m), 7,88 (d, J = 2,4), 7,76-7,75 (m).

EM-ESI, m/e 420,93 (M+1).

#### Producto intermedio E-3

5-Cloro-2-(6-cloropiridin-3-ilcarbonilamino)-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  8,88 (d, J = 2,6 Hz), 8,12-8,29 (m), 7,92-7,99 (m), 7,64-7,73 (m), 2,27 (s).

EM-ESI, m/e 401,07 (M+1).

## ES 2 292 607 T3

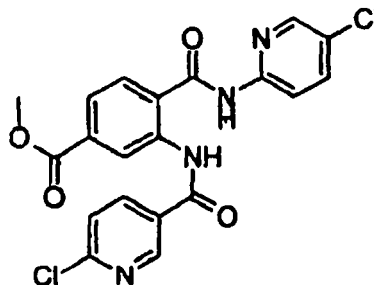
Producto intermedio E-4

*2-(6-Cloropiridin-3-ilcarbonilamino)-4-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

5

10

15



20

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 443,17 (M-1).

25

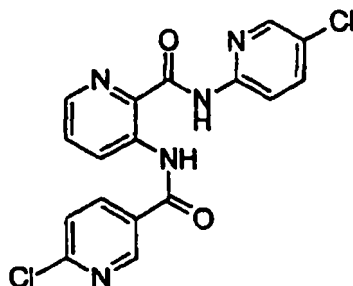
Producto intermedio E-5

*3-[6-Cloropiridin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2-carboxamida*

30

35

40



45

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$  9,08 (d, J = 8,4 Hz), 9,00 (s, a), 8,49-8,54 (m), 8,37 (d, J = 8,4 Hz), 8,28 (d, J = 8,4 Hz), 8,06 (d, J = 8,8 Hz), 7,83 (d, J = 8,1 Hz).

EM-ESI, m/e 386,13 (M-1).

50

*Preparación de los ejemplos P1-P31*

55

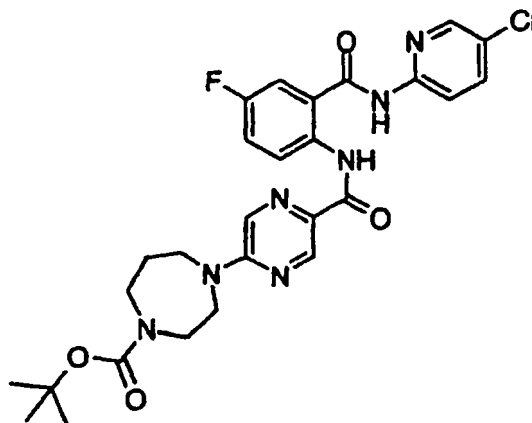
Se prepararon los siguientes ejemplos protegidos usando 1-t-butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepina y el producto intermedio requerido y un procedimiento similar al descrito para la preparación del ejemplo P1, o como se describa si no.

60

65

## Ejemplo P1

2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida



A una disolución (o suspensión) de 2-(5-cloropirazin-2-ilcarbonilamino)-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida (producto intermedio A-1, 10 g, 24,62 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió 1-Boc-hexahidro-1,4-diazepina (9,86 g, 49,23 mmol) y piridina (2,4 ml, 30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente antes de calentarse en un tubo sellado a 75°C-80°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (800 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de ácido cítrico (3 x 200 ml), agua (200 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 200 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. Se añadió carbón activado (3 g) para quitar el color del producto. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó 13,9 g de producto bruto. Se añadió éter (150 ml) a este sólido, se sonicó la mezcla 20 min., y se filtraron los sólidos y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido que era analíticamente puro. Rendimiento = 12,6 g.

RMN de <sup>1</sup>H

EM-ESI, m/e 570,36 (M+1).

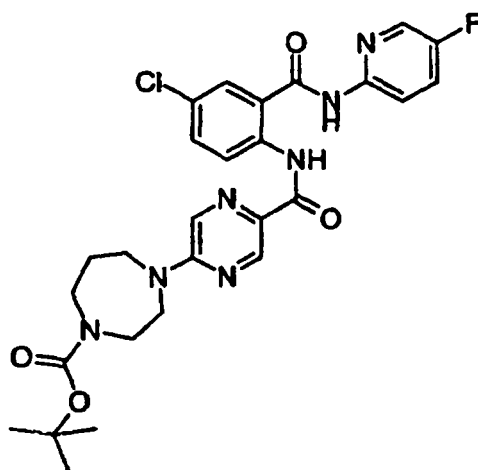
Análisis para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>:

Calc.: C, 56,89; H, 5,13; N, 17,20;

Hallado: C, 56,76; H, 5,14; N, 16,88.

## Ejemplo P2

2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)-benzamida



ES 2 292 607 T3

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 570,35 (M+1).

5 Análisis para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClFN}_7\text{O}_4$ :

Calc.: C, 56,89; H, 5,13; N, 17,20;

Hallado: C, 56,57; H, 5,07; N, 16,97.

10

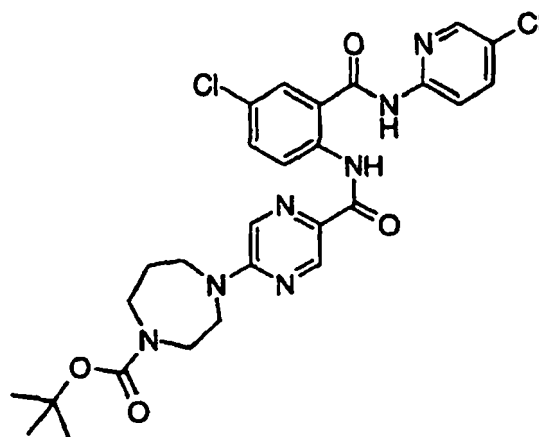
Ejemplo P3

15 2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-cloro-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

20

25

30



35

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 586,24 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4$ :

40

Calc.: C, 55,30; H, 4,98; N, 16,72;

Hallado: C, 55,13; H, 5,09; N, 16,86.

45

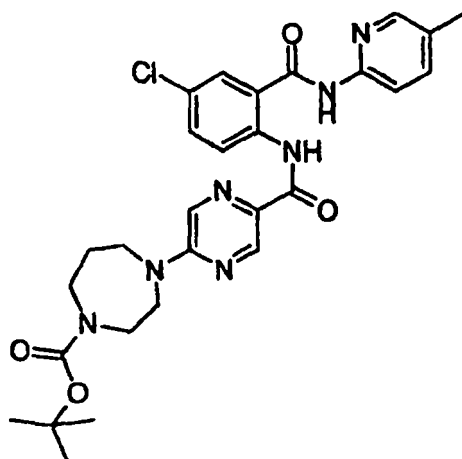
Ejemplo P4

50 2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida

55

60

65



# ES 2 292 607 T3

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 566,54 (M+1).

5 Análisis para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_4$ :

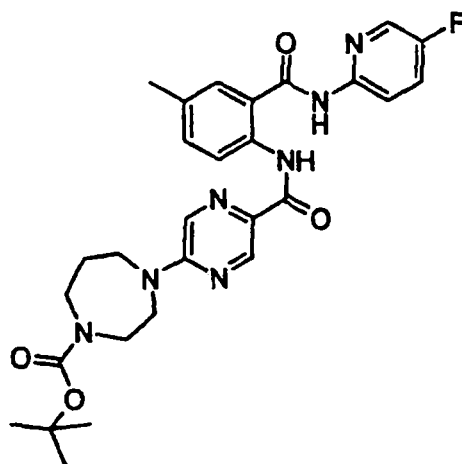
Calc.: C, 59,41; H, 5,70; N, 17,32;

Hallado: C, 59,30; H, 5,49; N, 17,22.

10

Ejemplo P5

15 *2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-fluoropiridin-2-il)-benzamida*



20

25

30

35

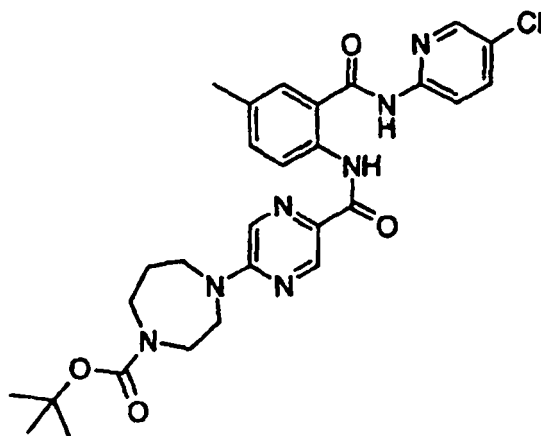
RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 550,36 (M+1).

40

Ejemplo P6

45 *2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida*



45

50

55

60

RMN de  $^1\text{H}$

65

EM-ESI, m/e 566,53 (M+1).

Ejemplo P7

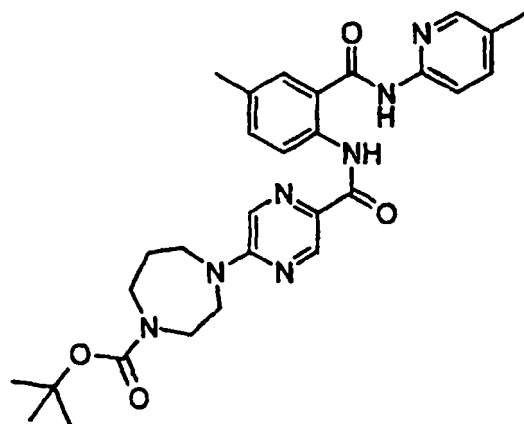
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-*N*-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 546,22 (M+1).

30

Ejemplo P8

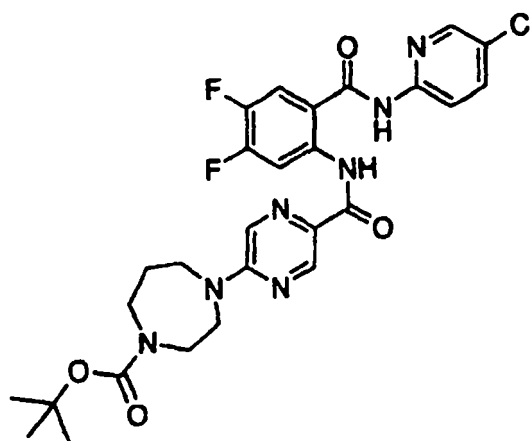
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-4,5-difluoro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

35

40

45

50



55

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 586,1 (M-1).

60

65

## Ejemplo P9

5-Acetil-2-[5-(4-*t*-butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-*N*-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

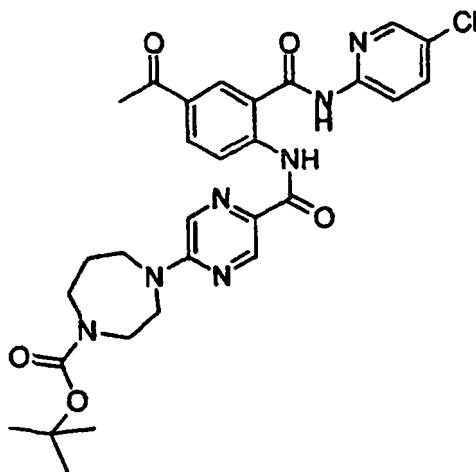
5

10

15

20

25

RMN de  $^1\text{H}$ 

EM-ESI, m/e 594,47 (M+1).

30

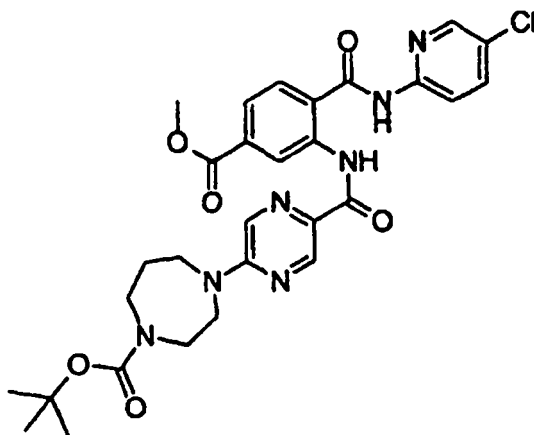
## Ejemplo P10

35 2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-4-metoxicarbonil-*N*-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

40

45

50



55

RMN de  $^1\text{H}$ 

EM-ESI, m/e 610,19 (M+1).

60

65

## Ejemplo P11

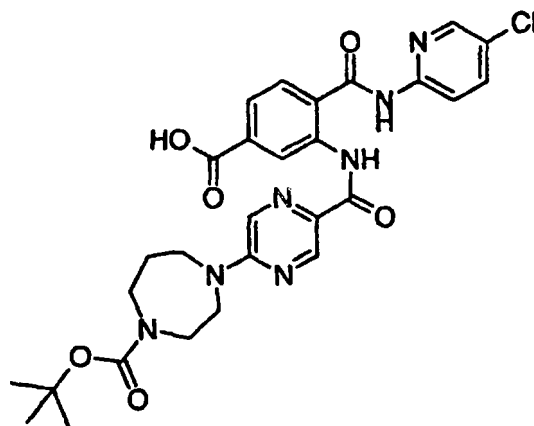
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-4-carboxi-*N*-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20



25

A una disolución de 2-[5-(4-*t*-butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-4-metoxicarbonil-*N*-(5-cloropiridin-2-il)benzamida (ejemplo P10, 0,610 g, 1 mmol) en THF (6 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (0,240 g), y se agitó la disolución durante la noche. Se eliminó por evaporación el THF a vacío, y se acidificó la fase acuosa restante hasta pH 2 con HCl 0,1 N antes de extraerse con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. Se usó este producto bruto como tal para la desprotección en la siguiente etapa. Rendimiento = 0,47 g.

30

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 596,37 (M+1).

35

## Ejemplo P12

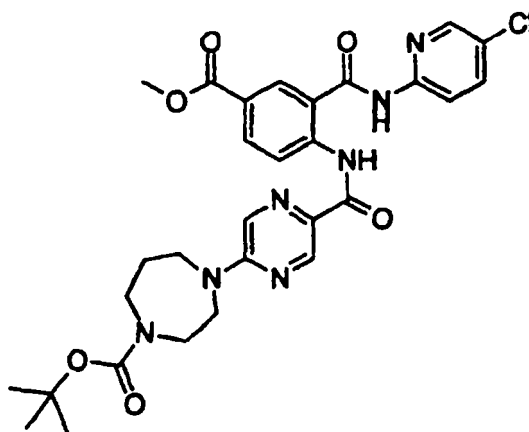
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metoxicarbonil-*N*-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

40

45

50

55



60

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 610,19 (M+1).

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo P13

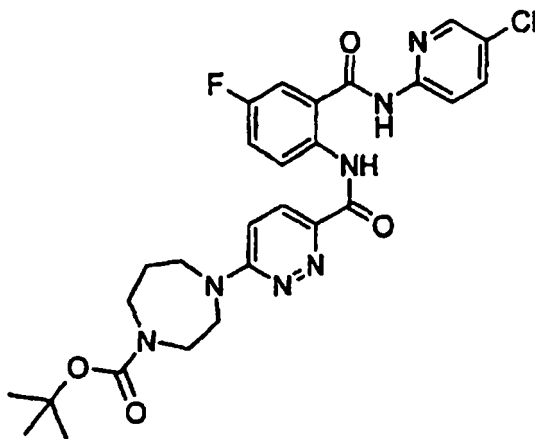
2-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-5-fluoro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 570,41 (M+1).

30

Análisis para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClFN}_7\text{O}_4$ :

Calc.: C, 56,89; H, 5,13; N, 17,20;

Hallado: C, 56,62; H, 4,98; N, 17,00.

35

Ejemplo P14

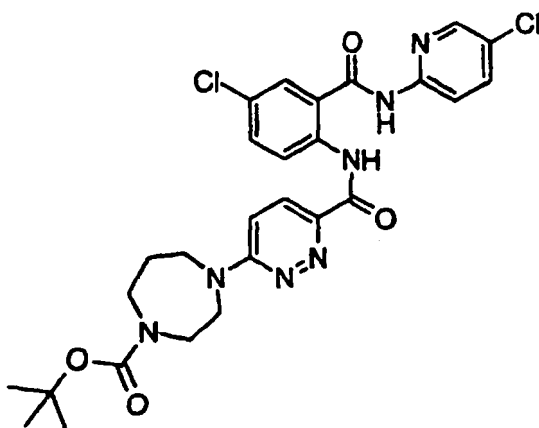
2-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-5-cloro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

40

45

50

55



60

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 586,23 (M+1).

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo P15

2-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-5-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida

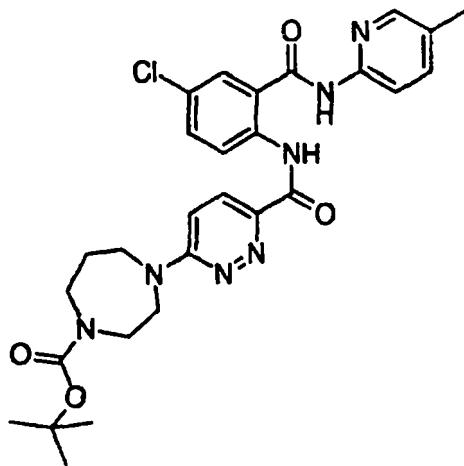
5

10

15

20

25



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 566,54 (M+1).

30

Análisis para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_4$ :

Calc.: C, 59,41; H, 5,70; N, 17,32;

Hallado: C, 58,91; H, 5,62; N, 16,97.

35

Ejemplo P16

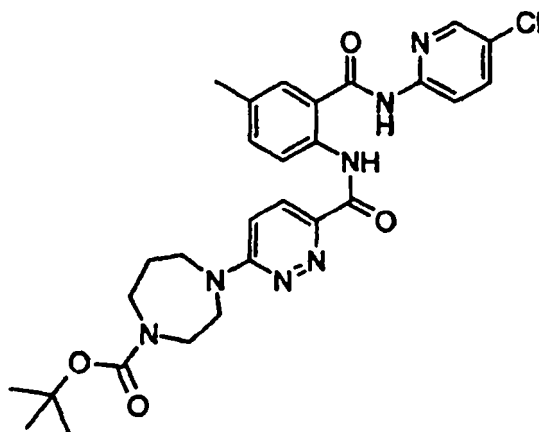
2-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

40

45

50

55



60

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 566,53 (M+1).

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo P17

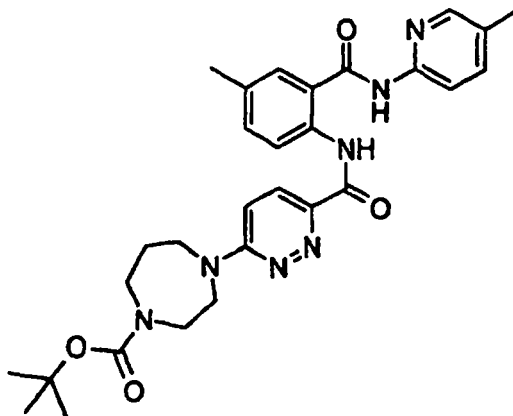
2-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-5-metil-*N*-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 546,20 (M+1).

30

Análisis para  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4$ :

Calc.: C, 63,84; H, 6,47; N, 17,97;

Hallado: C, 63,35; H, 6,57; N, 17,70.

35

Ejemplo P18

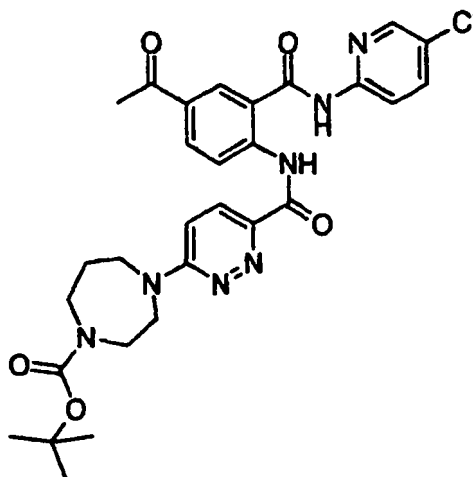
5-Acetil-2-[6-(4-*t*-butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-*N*-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

40

45

50

55



60

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 592,54 (M-1).

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo P19

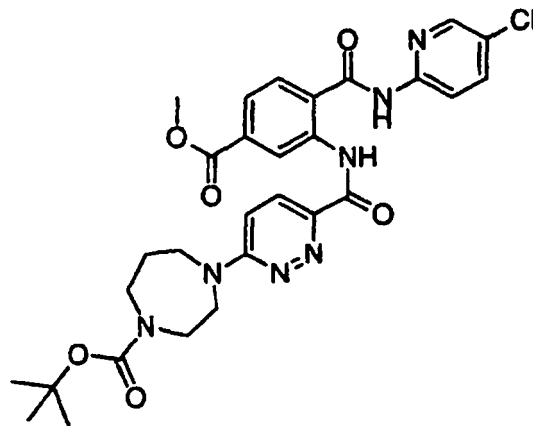
2-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-4-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 610,26 (M+1).

30

Ejemplo P20

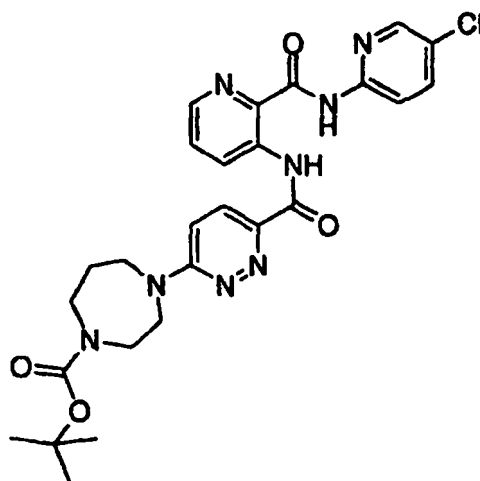
3-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-6-olcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2-carboxamida

35

40

45

50



55

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 553,29 (M+1).

60

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo P21

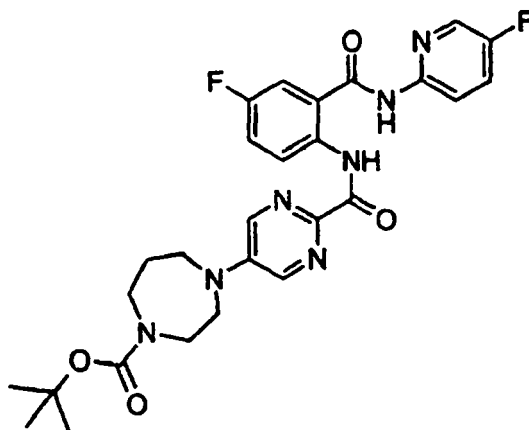
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-pirimidin-2-ilcarbonilamino]-5-fluoro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 552,3 (M-1).

30

Ejemplo P22

2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirimidin-2-ilcarbonilamino]-5-fluoro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

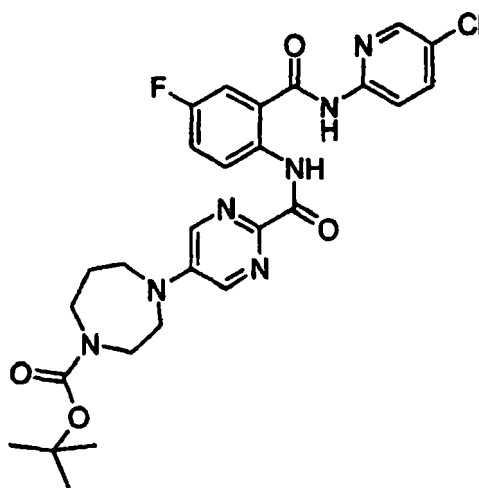
35

40

45

50

55



60

RMN de  $^1\text{H}$

ES+-MS, m/e 568,25 (M-1).

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo P23

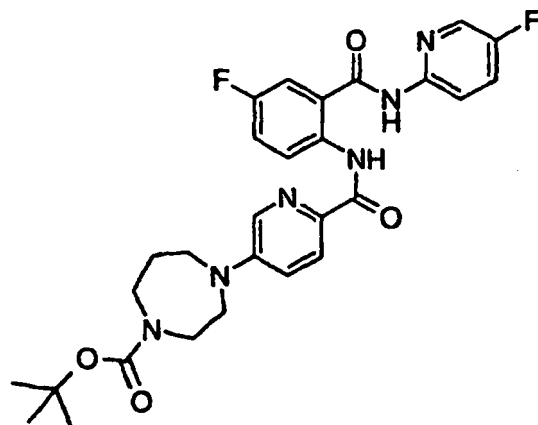
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-5-fluoro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 551,27 (M-1).

Análisis para  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$ :

30

Calc.: C, 60,86; H, 5,47; N, 15,20;

Hallado: C, 60,91; H, 5,46; N, 15,02.

Ejemplo P24

35

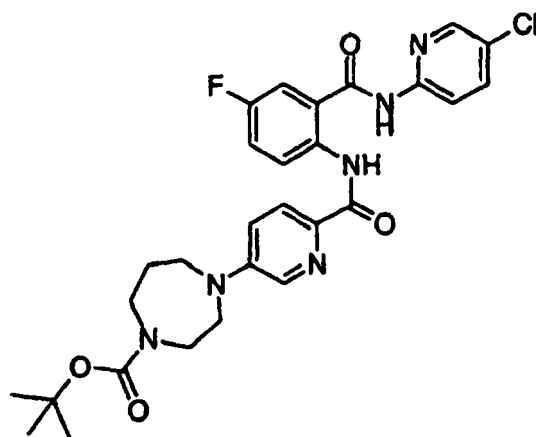
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-5-fluoro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

40

45

50

55



RMN de  $^1\text{H}$

60

EM-ESI, m/e 567,52 (M-1).

Análisis para  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClFN}_6\text{O}_4$ :

Calc.: C, 59,10; H, 5,31; N, 14,77;

Hallado: C, 58,86; H, 5,21; N, 14,56.

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo P25

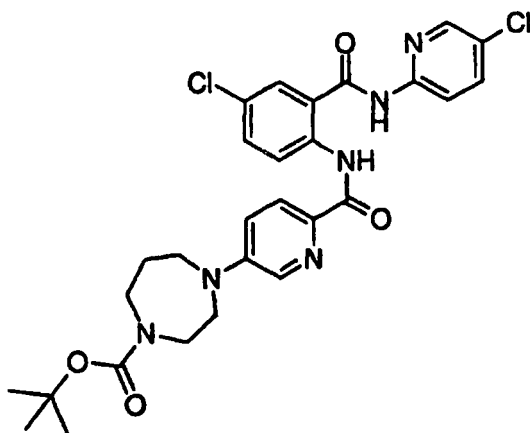
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-5-cloro-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20



RMN de <sup>1</sup>H

25

EM-ESI, m/e 584,9 (M<sup>+</sup>).

Análisis para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>:

30

Calc.: C, 57,44; H, 5,17; N, 14,35;

Hallado: C, 57,16; H, 5,22; N, 14,25.

Ejemplo P26

35

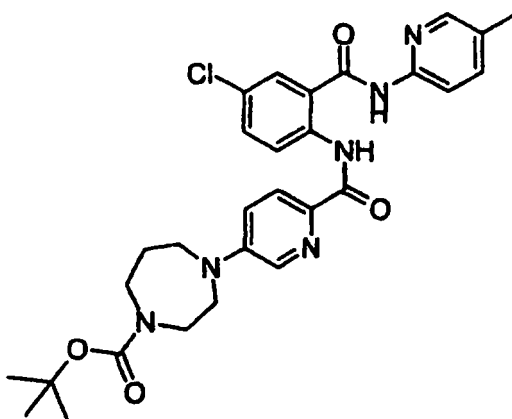
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-5-cloro-N-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida

40

45

50

55



RMN de <sup>1</sup>H

60

EM-ESI, m/e 565,50 (M+1).

Análisis para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>:

Calc.: C, 61,64; H, 5,89; N, 14,87;

Hallado: C, 61,57; H, 5,91; N, 14,58.

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo P27

2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

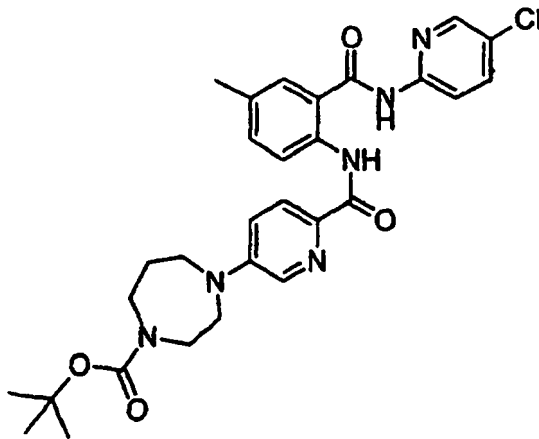
5

10

15

20

25



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 563,45 (M-1).

30

Ejemplo P28

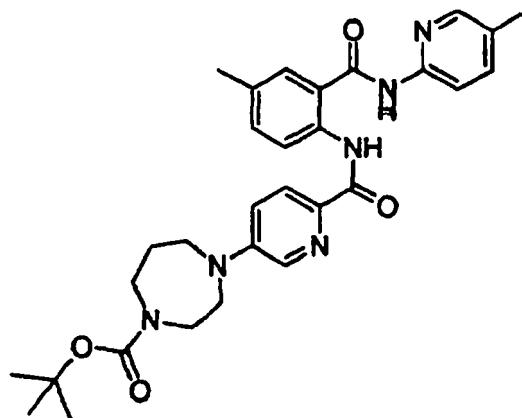
2-[5-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida

35

40

45

50



55

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 545,33 (M+1).

60

Análisis para  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$ :

Calc.: C, 66,16; H, 6,66; N, 15,43;

Hallado: C, 66,24; H, 6,40; N, 15,06.

65

## Ejemplo P29

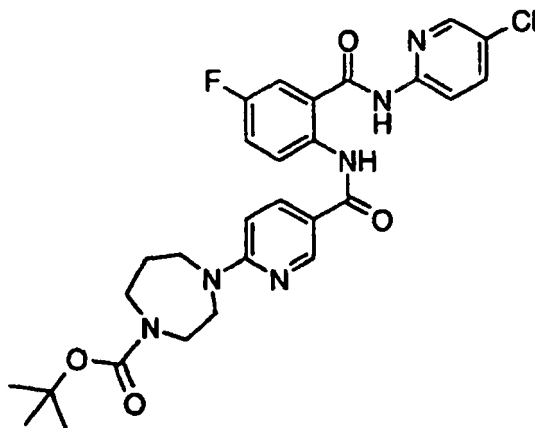
2-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonilamino]-5-fluoro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$ 

EM-ESI, m/e 569,38 (M+1).

30

## Ejemplo P30

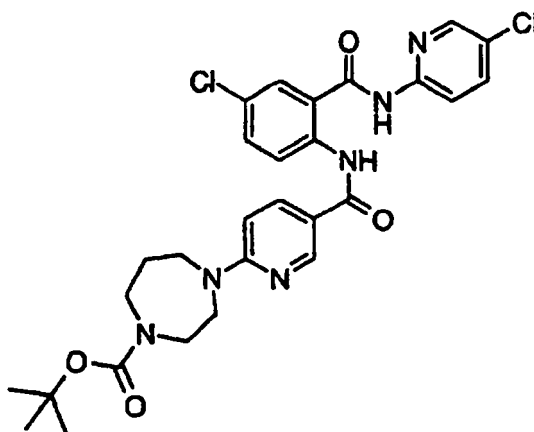
2-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonilamino]-5-cloro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

35

40

45

50



55

RMN de  $^1\text{H}$ 

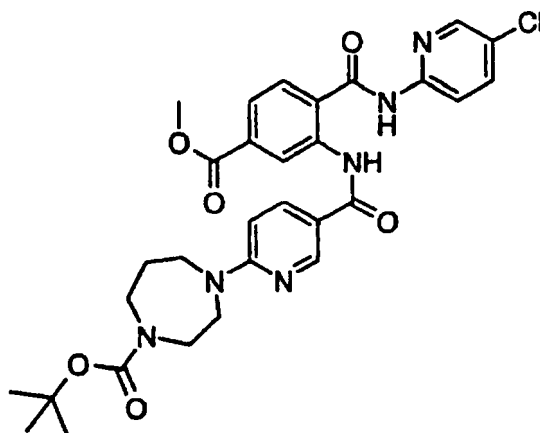
EM-ESI, m/e 585,13 (M+1).

60

65

## Ejemplo P31

2-[6-(4-*t*-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonilamino]-4-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 609,17 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_6$ :

Calc.:	C, 59,16;	H, 5,46;	N, 13,80;
Hallado:	C, 58,80;	H, 5,53;	N, 13,49.

*Preparación de los ejemplos 1-33*

Se prepararon los siguientes ejemplos usando la hexahidro-1,4-diazepina protegida con 1-*t*-butoxicarbonilo descrita anteriormente y un procedimiento similar al descrito para la preparación del ejemplo 1, o como se describa si no.

*Preparación de las sales*

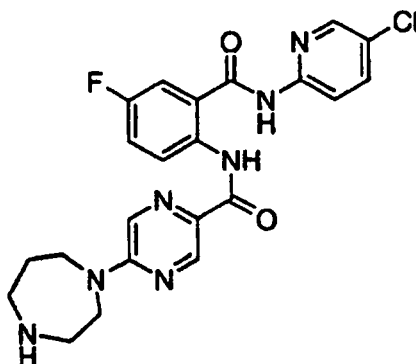
Se obtuvieron sales de TFA eliminando el disolvente después de la desprotección del nitrógeno en cloruro de metileno y TFA.

Se prepararon monoclorhidratos tratando las bases libres suspendidas en mezcla de cloruro de metileno, metanol (4:1) con un equivalente de HCl en éter y sonicando durante cinco minutos y eliminando por evaporación el disolvente.

Se prepararon los policlorhidratos de manera similar tratando con exceso de HCl en éter.

Ejemplo 1

5-Fluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



## ES 2 292 607 T3

A una suspensión de 2-[5-(4-t-butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida (ejemplo P1, 11,4 g) en cloruro de metileno (30 ml) y anisol (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente antes de que se evaporase el disolvente. Se purificó el resto usando una columna de SCX. Rendimiento 8,1 g.

5

RMN de  $^1\text{H}$

EM-FD, m/e 470,20 ( $\text{M}^+$ ).

10

También se prepararon las sales de clorhidrato y diclorhidrato.

### Ejemplo 2

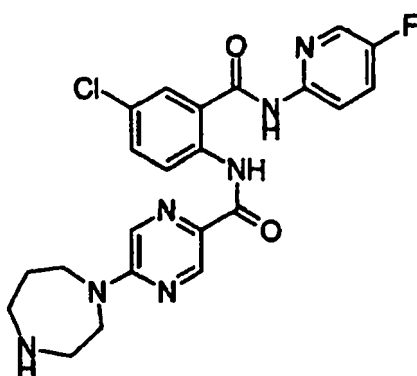
15

*5-Cloro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)-pirazin-2-il-carbonilamino]-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida*

20

25

30



35

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 470,15 ( $\text{M}+1$ ).

40

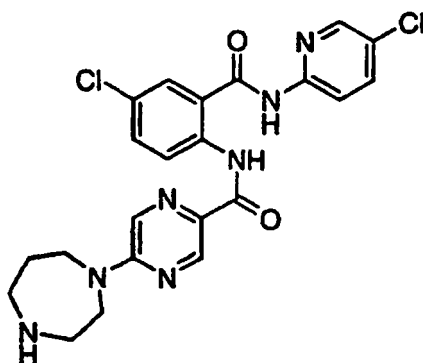
### Ejemplo 3

*5-Cloro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

45

50

55



60

RMN de  $^1\text{H}$

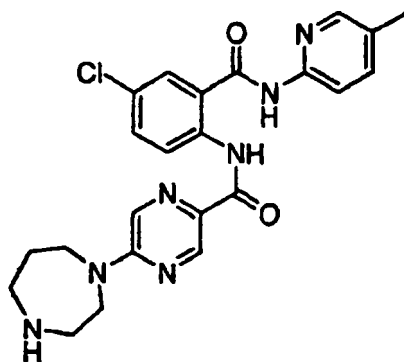
EM-ESI, m/e 484,36 ( $\text{M}-1$ ).

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo 4

5-Cloro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)-pirazin-2-il-carbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

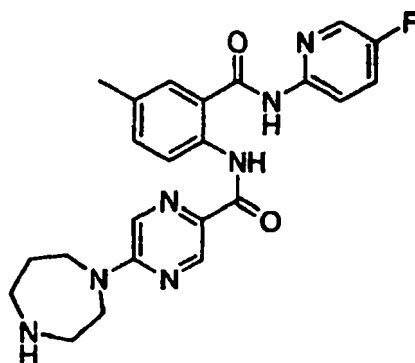


RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 466,19 (M+1).

Ejemplo 5

2-[5-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)-pirazin-2-il-carbonilamino]-5-metil-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida

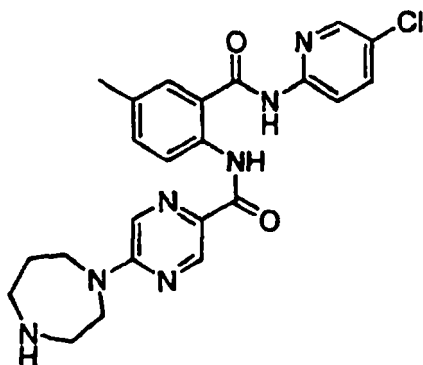


RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 450,11 (M+1).

Ejemplo 6

2-[5-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)-pirazin-2-il-carbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 466,29 (M+1).

ES 2 292 607 T3

Ejemplo 7

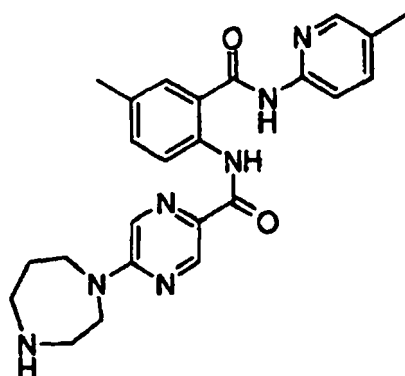
2-[5-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 446,20 (M+1).

Ejemplo 8

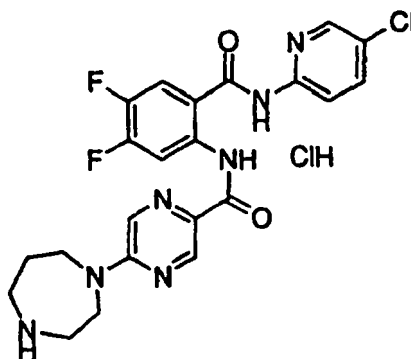
30

Clorhidrato de 4,5-difluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

35

40

45



50

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 486,45 (M-1).

Análisis para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ :

55

Calc.: C, 50,39; H, 4,04; N, 18,69;  
Hallado: C, 50,31; H, 3,83; N, 18,12.

60

65

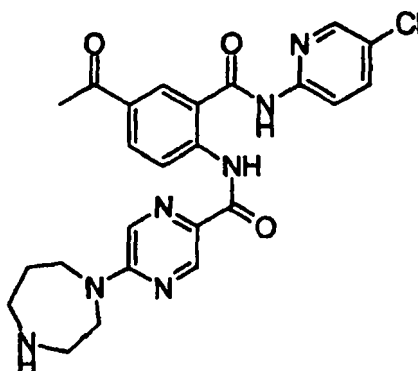
Ejemplo 9

5-Acetil-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15



20

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 494,46 (M+1).

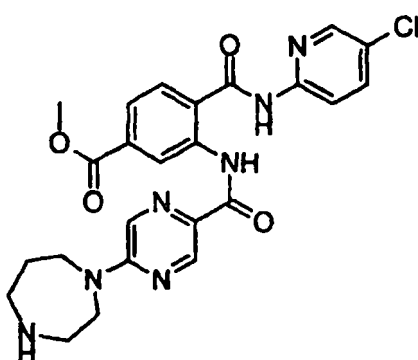
25 Ejemplo 10

2-[5-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-5-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

30

35

40



45

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 510,26 (M+1).

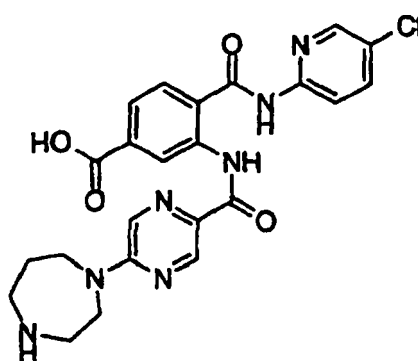
Ejemplo 11

50 4-Carboxi-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

55

60

65



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 494,31 (M-1).

## Ejemplo 12

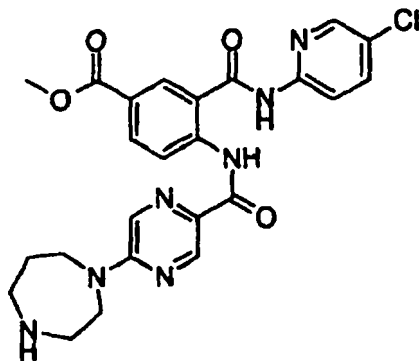
2-[5-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 510,31 (M+1).

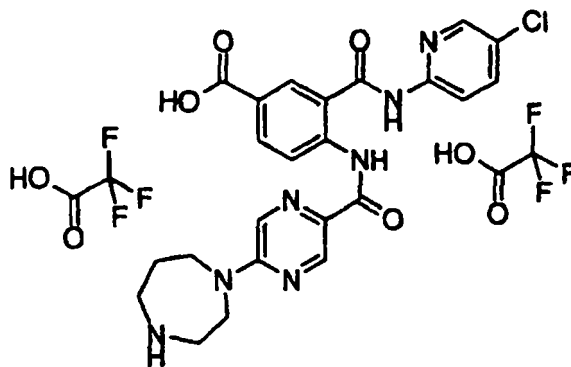
## Ejemplo 13

30 *Bis(trifluoroaceato) de 5-carboxi-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

35

40

45



50

Se preparó el ácido N-protégido a partir del éster N-protégido del ejemplo P12 usando un procedimiento similar al del ejemplo P11 antes de que se eliminase el grupo N-protector.

55

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 496,17 (M+1).

60

65

# ES 2 292 607 T3

## Ejemplo 14

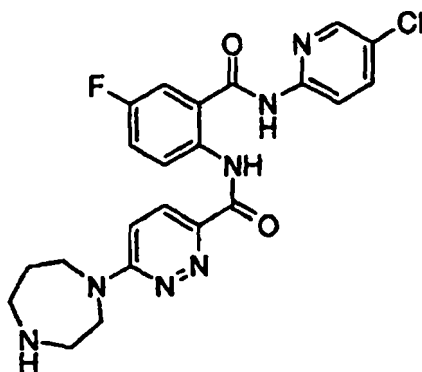
5-Fluoro-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 470,16 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClFN}_7\text{O}_2$ :

30

Calc.: C, 56,23; H, 4,50; N, 20,87;

Hallado: C, 55,73; H, 4,23; N, 20,70.

## Ejemplo 14a

35

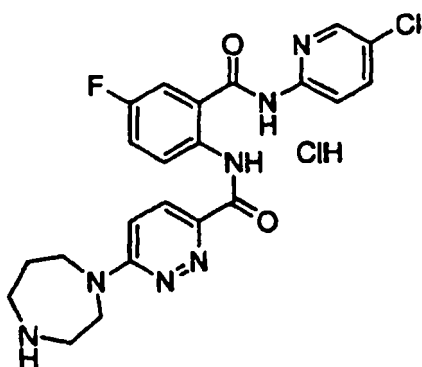
Clorhidrato de 5-fluoro-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

40

45

50

55



RMN de  $^1\text{H}$

60

EM-ESI, m/e 468,18 (M-1).

65

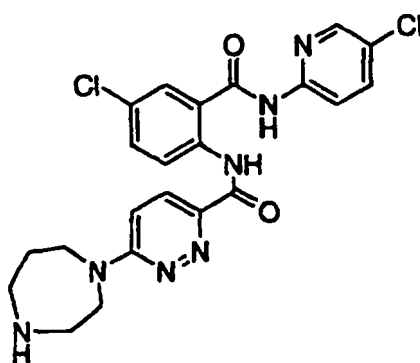
## Ejemplo 15

5-Cloro-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20 RMN de  $^1\text{H}$ 

EM-ESI, m/e 486,44 (M+1).

## Ejemplo 16

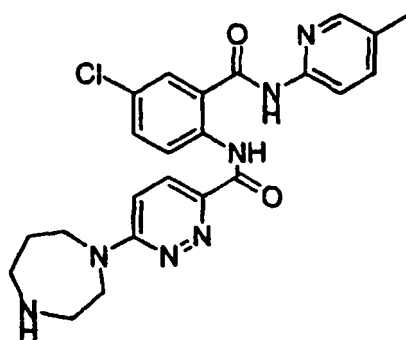
25

5-Cloro-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

30

35

40

45 RMN de  $^1\text{H}$ 

EM-ESI, m/e 466,18 (M+1).

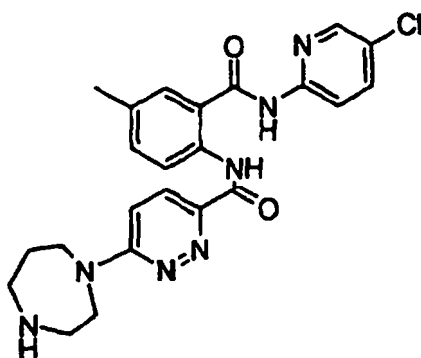
## Ejemplo 17

50

2-[6-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

55

60

65 RMN de  $^1\text{H}$ 

EM-ESI, m/e 466,17 (M+1).

## ES 2 292 607 T3

### Ejemplo 18

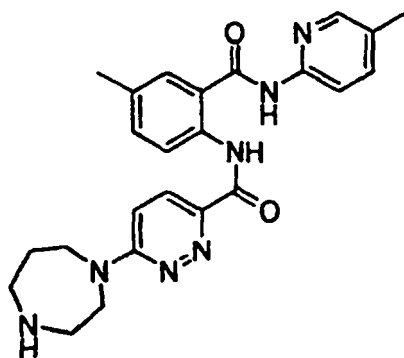
2-[6-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 446,17 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ :

30

Calc.: C, 64,70; H, 6,11; N, 22,01;

Hallado: C, 64,36; H, 6,12; N, 21,53.

### Ejemplo 19

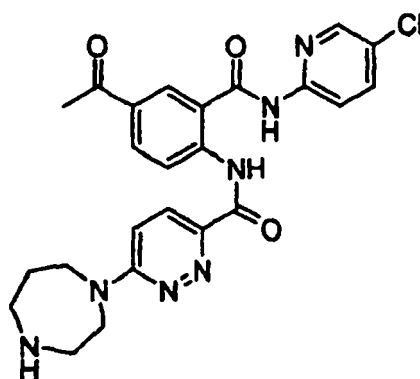
35

5-Acetil-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

40

45

50



55

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 494,25 (M+1).

60

65

## ES 2 292 607 T3

### Ejemplo 20

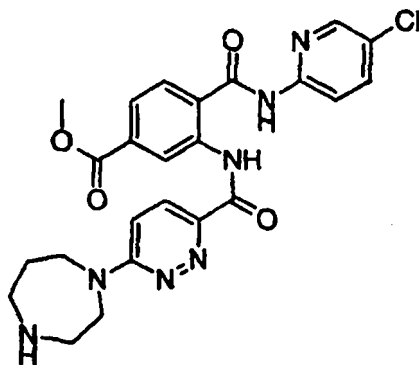
2-[6-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-5-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 510,30 (M+1).

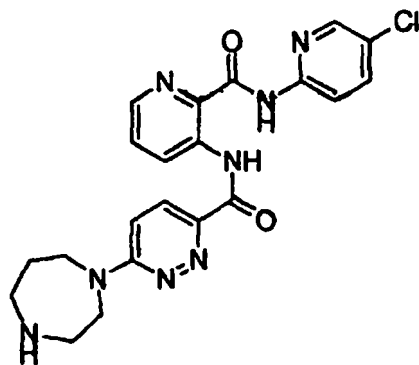
### Ejemplo 21

3-[6-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2-carboxamida

35

40

45



50

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 453,02 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_8\text{O}_2$ :

55

Calc.: C, 55,69; H, 4,67; N, 24,74;

Hallado: C, 55,55; H, 4,59; N, 24,54.

60

65

ES 2 292 607 T3

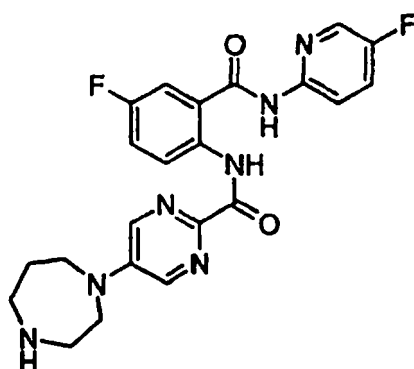
Ejemplo 22

5-Fluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirimidin-2-il-carbonilamino]-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida

5

10

15



20

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 452,34 (M-1).

25

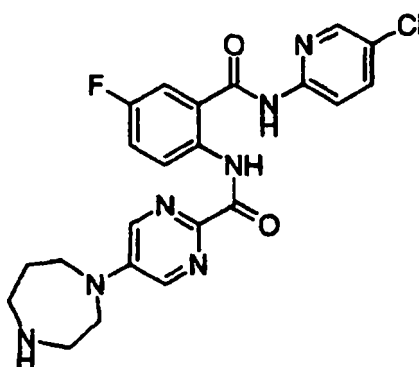
Ejemplo 23

5-Fluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirimidin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

30

35

40



45

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 468,18 (M-1).

50

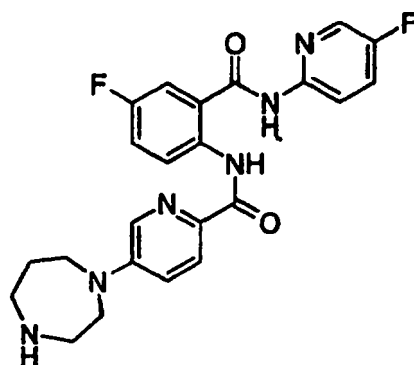
Ejemplo 24

5-Fluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida

55

60

65



## ES 2 292 607 T3

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 451,23 (M-1).

5 Análisis para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ :

Calc.: C, 61,05; H, 4,90; N, 18,57;

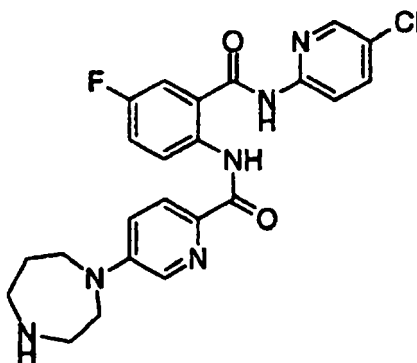
Hallado: C, 60,85; H, 4,84; N, 18,40.

10

Ejemplo 25

5-Fluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

15



20

25

30

RMN de  $^1\text{H}$

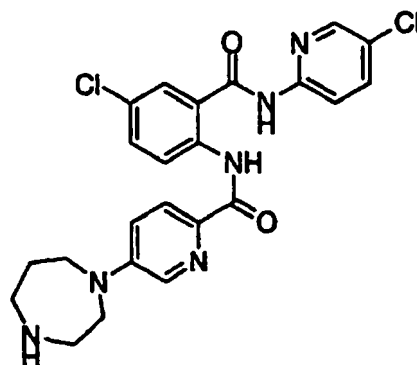
35 EM-ESI, m/e 469,16 (M+1).

También se prepararon las sales de clorhidrato y triclorhidrato.

40 Ejemplo 26

5-Cloro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

45



50

55

60

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 483,35 (M-1).

65

ES 2 292 607 T3

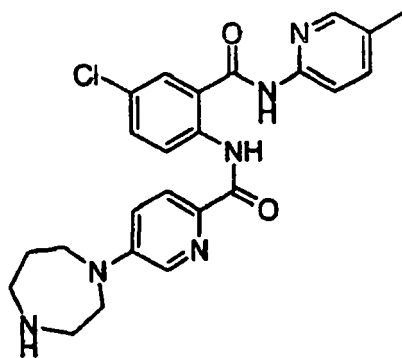
Ejemplo 27

5-Cloro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

5

10

15



RMN de  $^1\text{H}$

20

EM-ESI, m/e 465,19 (M+1).

Ejemplo 28

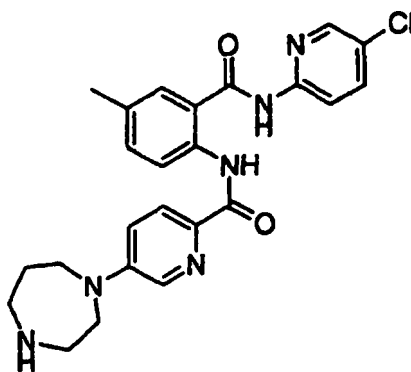
25

2-[5-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

30

35

40



RMN de  $^1\text{H}$

45

EM-ESI, m/e 465,19 (M+1).

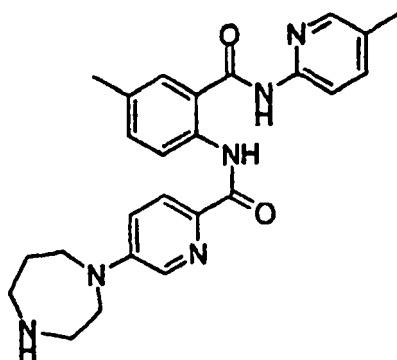
Ejemplo 29

50

2-[5-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-5-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

55

60



65

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 445,28 (M+1).

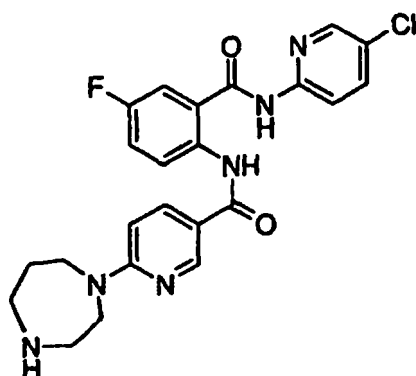
Ejemplo 30

5-Fluoro-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15



20 RMN de <sup>1</sup>H

EM-ESI, m/e 469,22 (M+1).

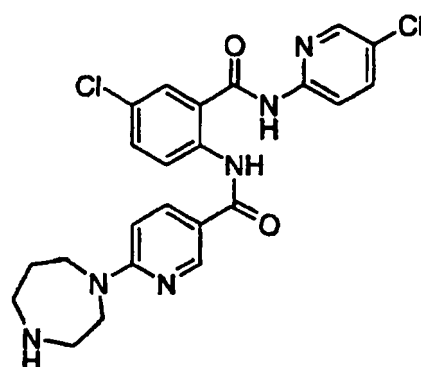
25 Ejemplo 31

5-Cloro-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

30

35

40



45 RMN de <sup>1</sup>H

EM-ESI, m/e 485,47 (M+1).

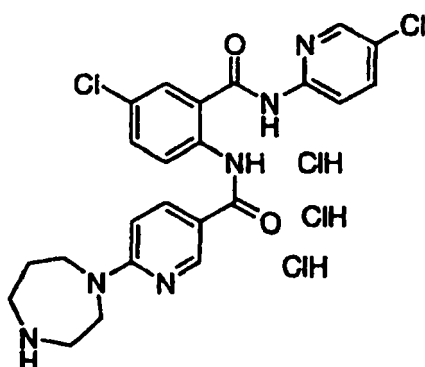
50 Ejemplo 31a

Triclorhidrato de 5-cloro-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

55

60

65



## ES 2 292 607 T3

RMN de  $^1\text{H}$

EM-FD, m/e 484,21 ( $\text{M}^+$ ).

5 Análisis para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

Calc.: C, 45,08; H, 4,44; N, 13,71;

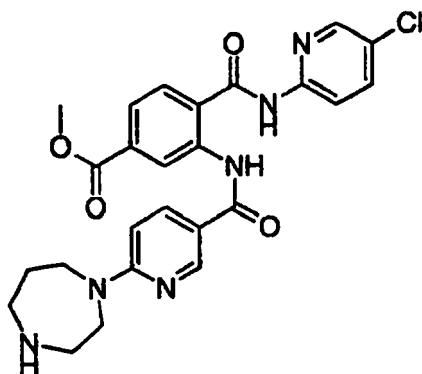
Hallado: C, 45,13; H, 4,58; N, 13,36.

10

Ejemplo 32

2-[6-(Hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonilamino]-4-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

15



20

25

30

RMN de  $^1\text{H}$

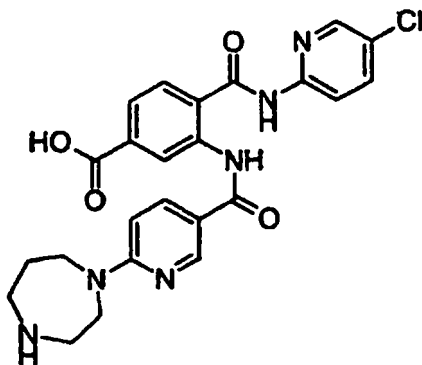
EM-ESI, m/e 509,28 ( $\text{M}+1$ ).

35

Ejemplo 33

4-Carboxi-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

40



45

50

55

Se hidrolizó el éster anterior del ejemplo 32 usando un procedimiento similar al del ejemplo P11.

RMN de  $^1\text{H}$

60 EM-ESI, m/e 495,09 ( $\text{M}+1$ ).

*Preparación de los ejemplos 34-87*

65 Se prepararon los siguientes ejemplos que tienen un sustituyente en la posición 4 del resto hexahidro-1,4-diazepin-1-ilo a partir de la correspondiente hexahidro-1,4-diazepina 1-sustituida y el producto intermedio requerido usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del ejemplo P1, o como se describa si no.

ES 2 292 607 T3

Ejemplo 34

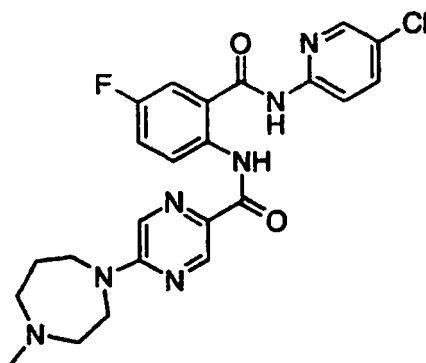
5-Fluoro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de <sup>1</sup>H.

25

EM-ESI, m/e 484,48 (M+1).

Ejemplo 35

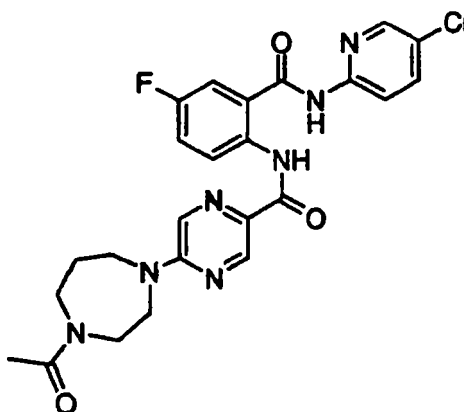
30 2-[5-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

35

40

45

50



RMN de <sup>1</sup>H

55

EM-ESI, m/e 512,38 (M+1).

60

65

## ES 2 292 607 T3

### Ejemplo 36

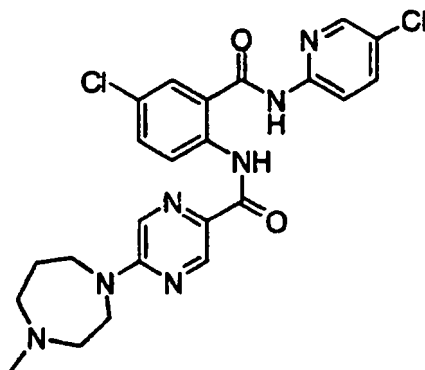
5-Cloro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 500,06 (M+1).

### Ejemplo 37

30

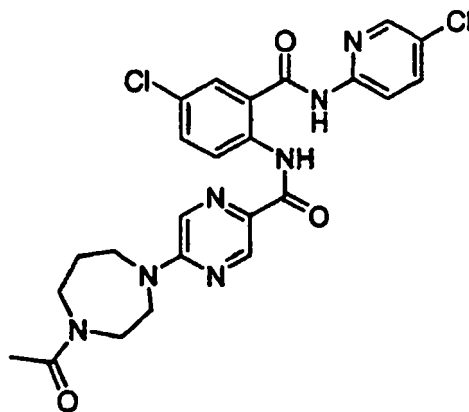
2-[5-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-cloro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

35

40

45

50



RMN de  $^1\text{H}$

55

EM-ESI, m/e 526,04 (M-1).

60

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo 38

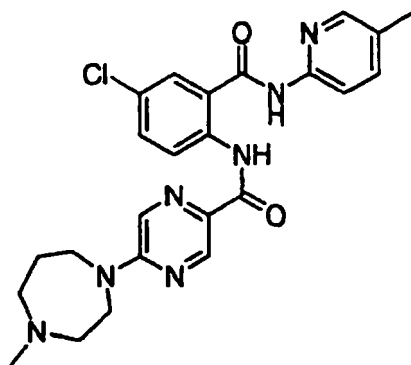
5-Cloro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de <sup>1</sup>H

25

EM-ESI, m/e 480,25 (M+1).

Ejemplo 39

30

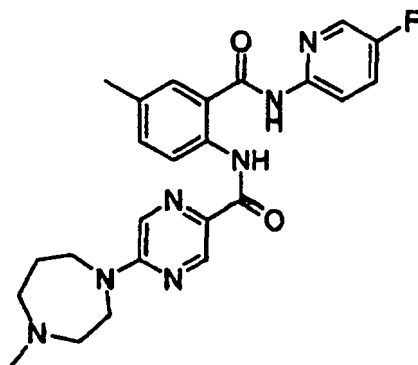
5-Metil-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida

35

40

45

50



RMN de <sup>1</sup>H

55

EM-ESI, m/e 464,22 (M+1).

60

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo 40

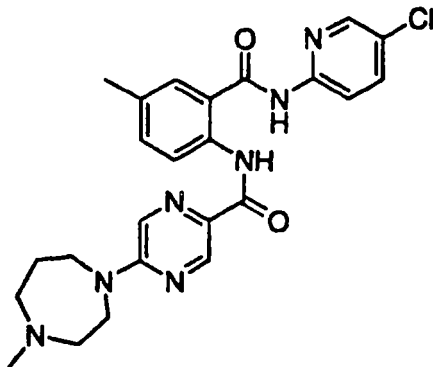
5-Metil-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 480,17 (M+1).

Ejemplo 41

30

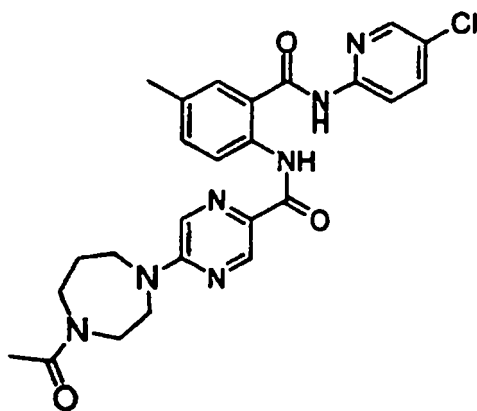
2-[5-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

35

40

45

50



RMN de  $^1\text{H}$

55

EM-ESI, m/e 508,18 (M+1).

60

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo 42

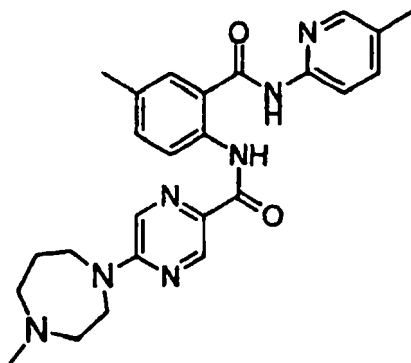
5-Metil-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 460,43 (M+1).

Ejemplo 43

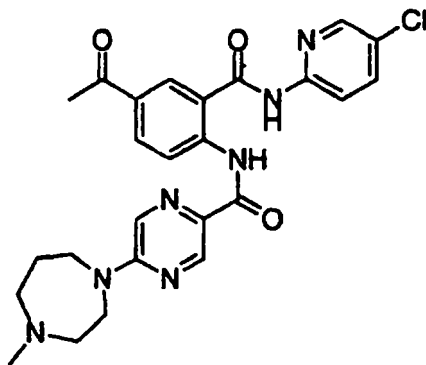
30

5-Acetil-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

35

40

45



50

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 508,21 (M+1).

55

60

65

Ejemplo 44

2-[5-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-5-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20

25

RMN de <sup>1</sup>H

EM-ESI, m/e 550,54 (M-1).

30

Ejemplo 45

2-[5-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-5-carboxi-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida dihidratada

35

40

45

50

55

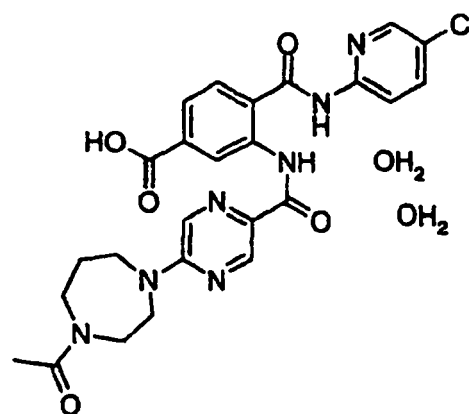
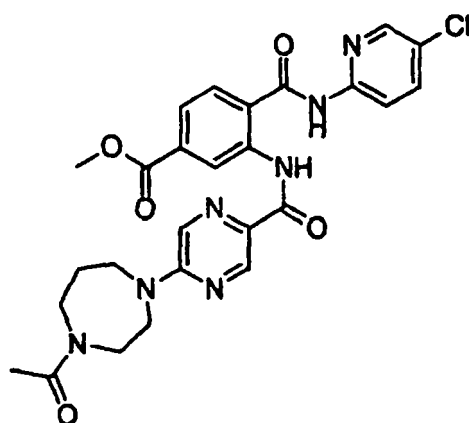
Se preparó el ácido a partir del éster correspondiente del ejemplo 44, anterior, usando un procedimiento similar al del ejemplo P11.

RMN de <sup>1</sup>H

EM-ESI, m/e 536,19 (M-1).

60

65



ES 2 292 607 T3

Ejemplo 46

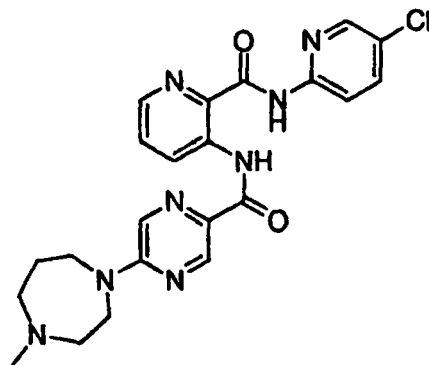
3-[5-(4-Metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2-carboxamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 467,31 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_8\text{O}_2$ :

30

Calc.: C, 56,59; H, 4,97; N, 24,00;  
Hallado: C, 56,16; H, 4,90; N, 23,58.

Ejemplo 47

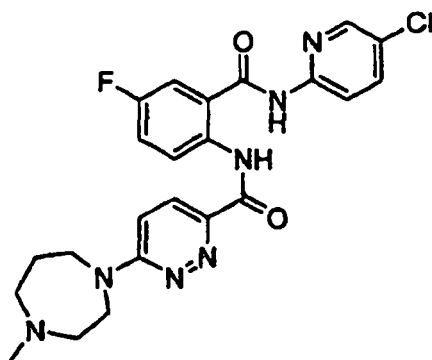
35

5-Fluoro-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

40

45

50



55

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 484,47 (M+1).

60

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo 47a

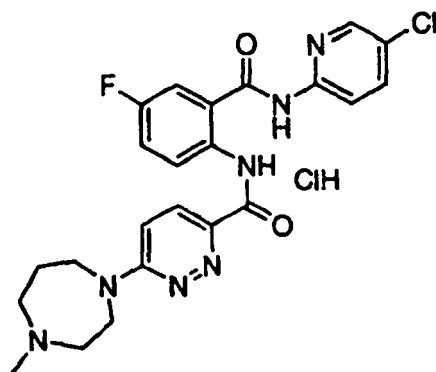
Clorhidrato de 5-fluoro-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 484,41 (M+1).

30

Ejemplo 48

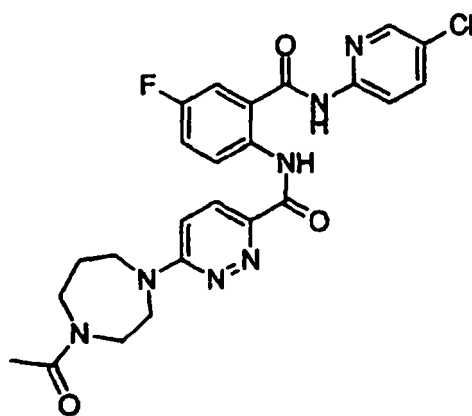
2-[6-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

35

40

45

50



55

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ES, m/e 510,32 (M-1).

60

65

## ES 2 292 607 T3

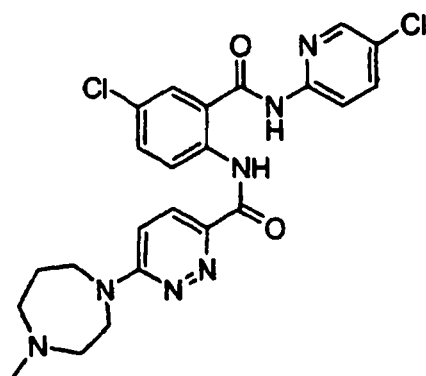
### Ejemplo 49

5-Cloro-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-piridazin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15



20

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 500,06 (M+1).

25

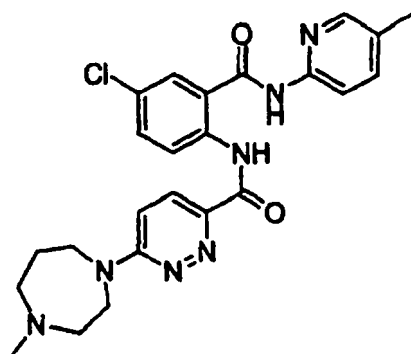
### Ejemplo 50

5-Cloro-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-piridazin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida

30

35

40



45

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 480,18 (M+1).

50

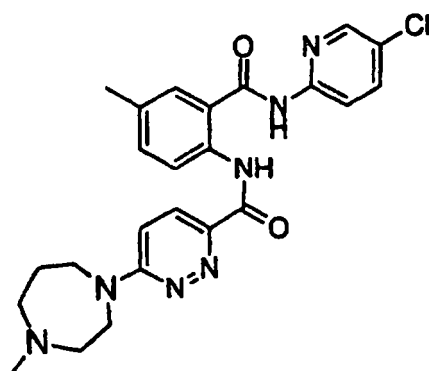
### Ejemplo 51

5-Metil-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-piridazin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

55

60

65



## ES 2 292 607 T3

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 480,14 (M+1).

5 Análisis para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_2$ :

Calc.: C, 60,06; H, 5,46; N, 20,43;

Hallado: C, 59,66; H, 5,35; N, 19,99.

10

Ejemplo 52

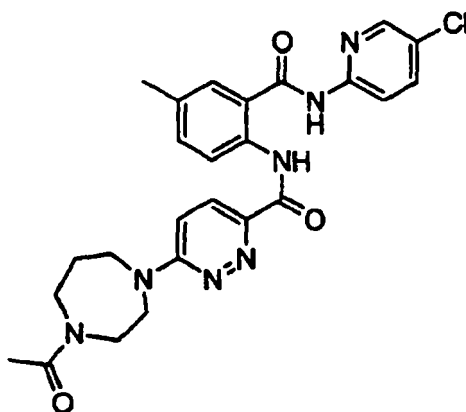
15 *2-[6-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

15

20

25

30



RMN de  $^1\text{H}$

35 EM-ESI, m/e 508,17 (M+1).

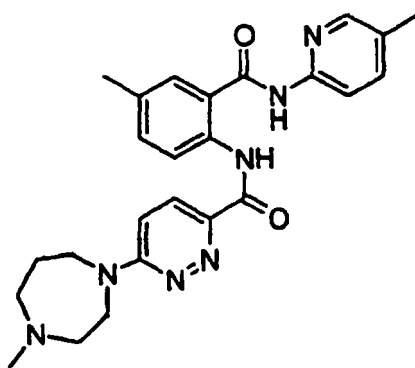
Ejemplo 53

40 *5-Metil-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)-benzamida*

45

50

55



RMN de  $^1\text{H}$

60 EM-ESI, m/e 460,40 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$ :

65 Calc.: C, 65,34; H, 6,36; N, 21,34;

Hallado: C, 65,81; H, 6,35; N, 21,51.

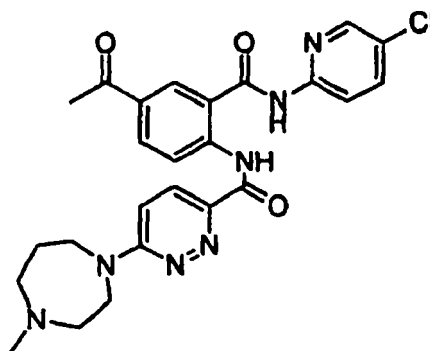
Ejemplo 54

5-Acetil-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15



RMN de  $^1\text{H}$

20

EM-ESI, m/e 506,14 (M-1).

Ejemplo 55

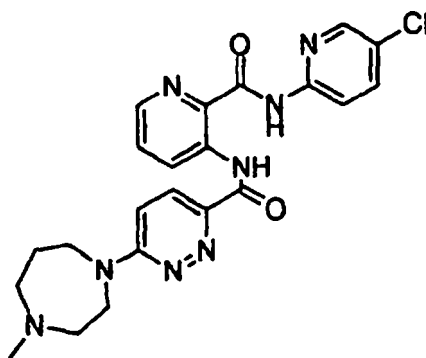
25

3-[6-(4-Metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2-carboxamida

30

35

40



RMN de  $^1\text{H}$

45

EM-ESI, m/e 467,3 (M+1).

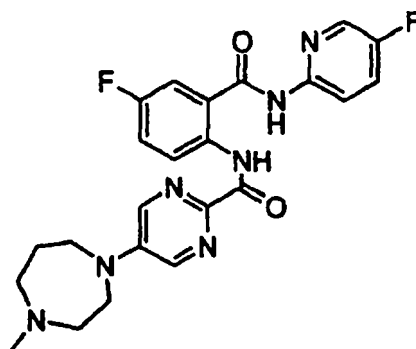
Ejemplo 56

50

5-Fluoro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-pirimidin-2-il-carbonilamino]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-benzamida

55

60



65

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 466,34 (M-1).

## ES 2 292 607 T3

### Ejemplo 57

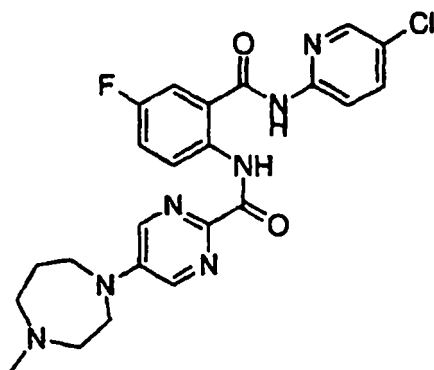
5-Fluoro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-pirimidin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 484,16 (M+1).

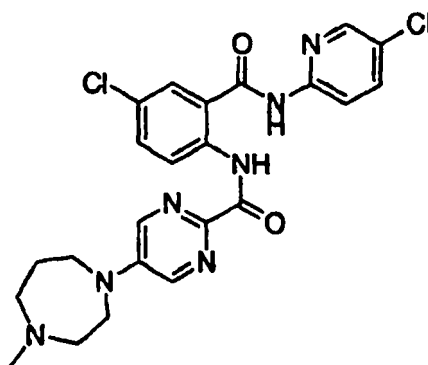
### Ejemplo 58

5-Cloro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-pirimidin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

35

40

45



50

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 500,13 (M+1).

55

60

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo 59

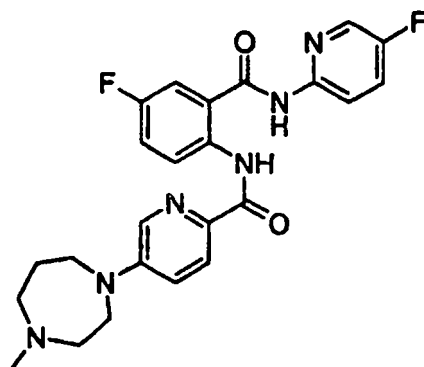
5-Fluoro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-fluoropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 467,2 (M+1).

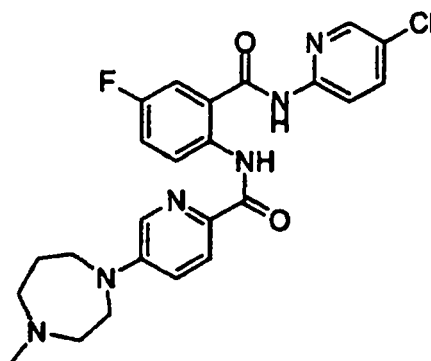
Ejemplo 60

30 5-Fluoro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

35

40

45



50

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 483,33 (M+1).

55

60

65

ES 2 292 607 T3

Ejemplo 60a

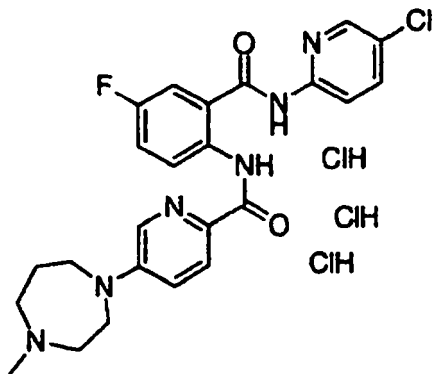
Triclorhidrato de 5-fluoro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 481,24 (M+1).

Ejemplo 61

30

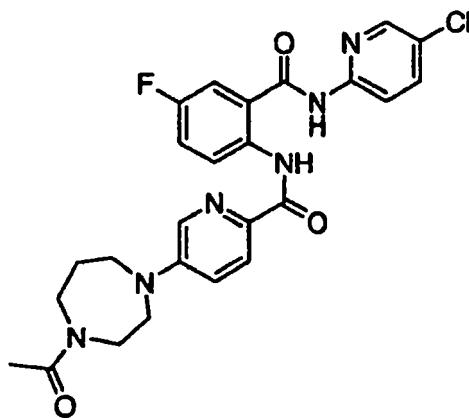
2-[5-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

35

40

45

50



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 509,24 (M-1).

55

Análisis para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_3$ :

Calc.: C, 58,77; H, 4,73; N, 16,45;

Hallado: C, 58,33; H, 4,82; N, 16,02.

60

65

## ES 2 292 607 T3

### Ejemplo 61a

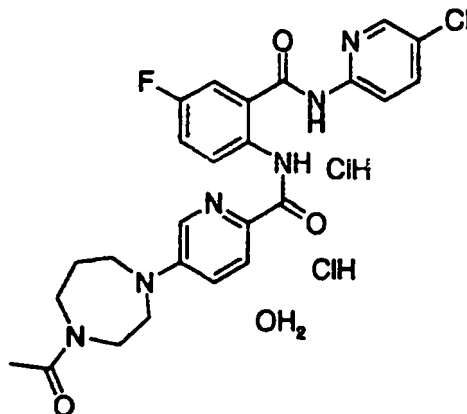
Diclorhidrato de 2-[5-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida hidratado

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 509,21 (M-1).

30

Análisis para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

Calc.: C, 49,89; H, 4,69; N, 13,96;

Hallado: C, 49,55; H, 4,23; N, 13,83.

35

### Ejemplo 62

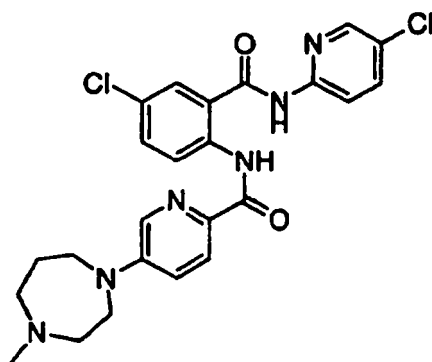
5-Cloro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

40

45

50

55



60

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 499,18 (M+1).

65

ES 2 292 607 T3

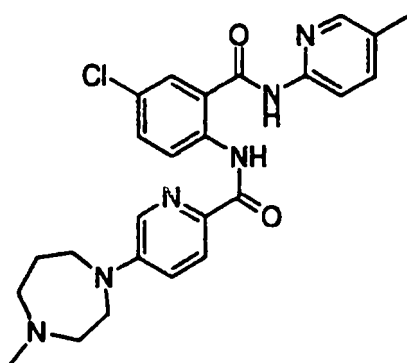
Ejemplo 63

5-Cloro-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

5

10

15



20 RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 479,19 (M+1).

Ejemplo 64

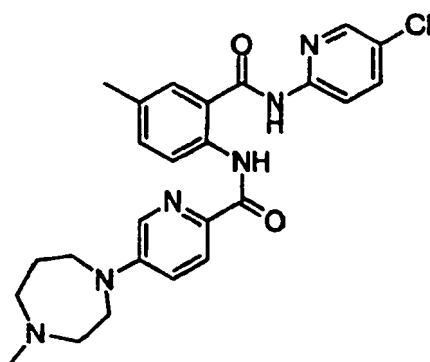
5-Metil-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

25

30

35

40



45 RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 479,45 (M+1).

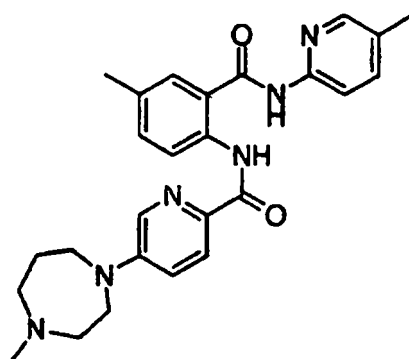
Ejemplo 65

5-Metil-2-[5-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

50

55

60



65 RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 459,48 (M+1).

## ES 2 292 607 T3

### Ejemplo 66

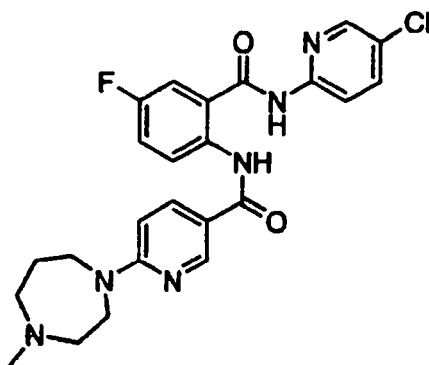
5-Fluoro-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI, m/e 483,35 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ :

30

Calc.: C, 59,69; H, 5,01; N, 17,40;  
Hallado: C, 59,94; H, 4,91; N, 17,29.

### Ejemplo 67

35

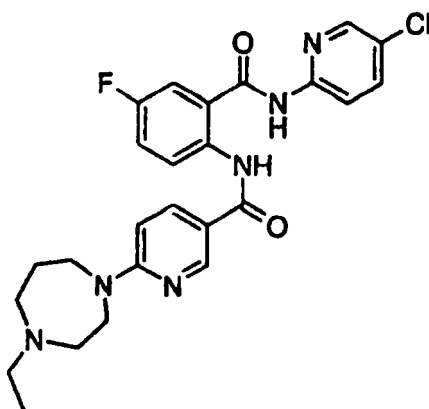
5-Fluoro-2-[6-(4-etilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

40

45

50

55



RMN de  $^1\text{H}$

60

EM-ESI, m/e 497,45 (M+1).

65

# ES 2 292 607 T3

## Ejemplo 68

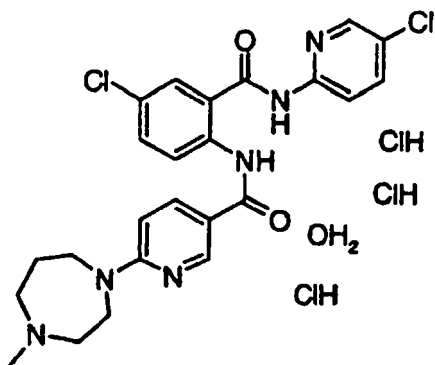
Triclorhidrato de 5-cloro-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida hidratado

5

10

15

20



25

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 497,22 (M-1).

Análisis para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

30

Calc.: C, 45,99; H, 4,66; N, 13,41;

Hallado: C, 46,28; H, 4,49; N, 13,05.

## 35 Ejemplo 69

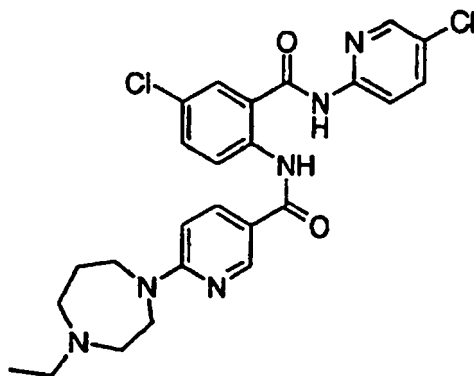
5-Cloro-2-[6-(4-etilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

40

45

50

55



60

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 513,44 (M+1).

65

## Ejemplo 70

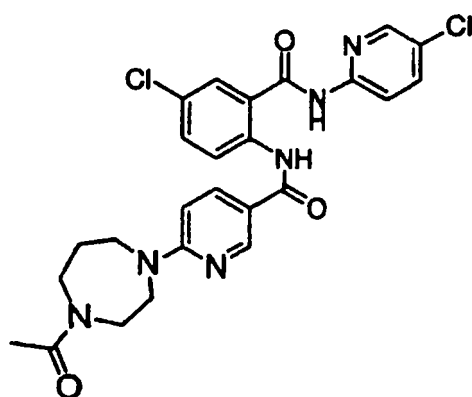
2-[6-(4-Acetilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-il-carbonilamino]-5-cloro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 527,13 (M+1).

25

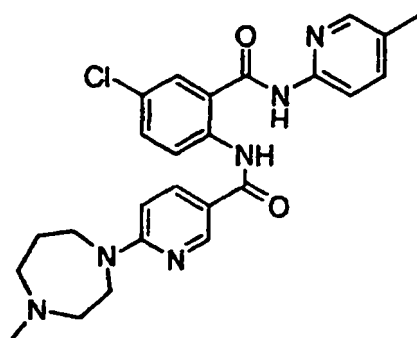
## Ejemplo 71

5-Cloro-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-il-carbonilamino]-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

30

35

40



45

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 479,21 (M+1).

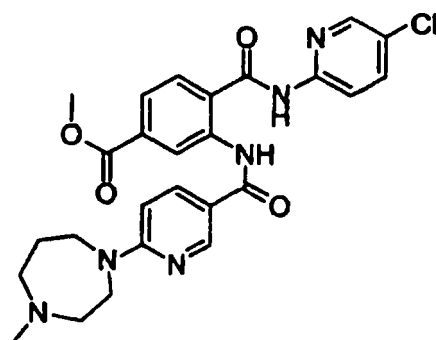
## Ejemplo 72

4-Metoxicarbonil-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida

55

60

65



## ES 2 292 607 T3

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 523,19 (M+1).

5 Análisis para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_4$ :

Calc.: C, 59,71; H, 5,20; N, 16,07;

Hallado: C, 59,41; H, 5,17; N, 16,02.

10

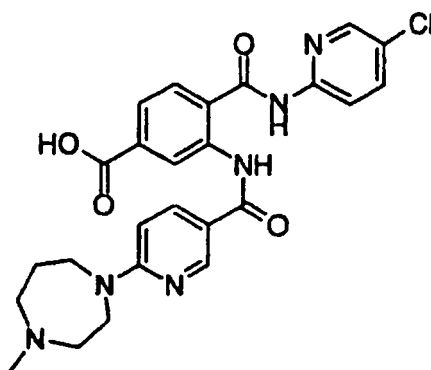
### Ejemplo 73

*4-Carboxi-2-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida*

15

20

25



30

Se preparó el éster correspondiente usando procedimientos similares a los de los ejemplos 44 y 45 anteriores, y se transformó en el ácido del título.

RMN de  $^1\text{H}$

35

EM-ESI, m/e 509,26 (M+1).

### Ejemplo 74

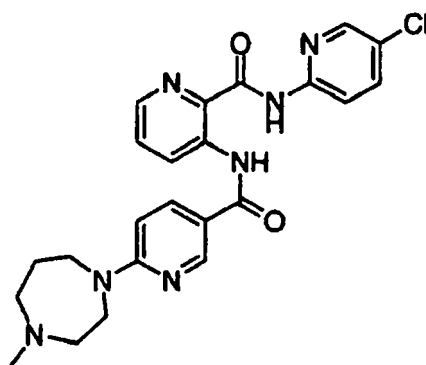
40

*3-[6-(4-Metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-il-carbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2-carboxamida*

45

50

55



RMN de  $^1\text{H}$

60

EM-ESI, m/e 466,21 (M+1).

Análisis para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_2$ :

Calc.: C, 59,29; H, 5,19; N, 21,04;

Hallado: C, 59,02; H, 5,26; N, 20,80.

65

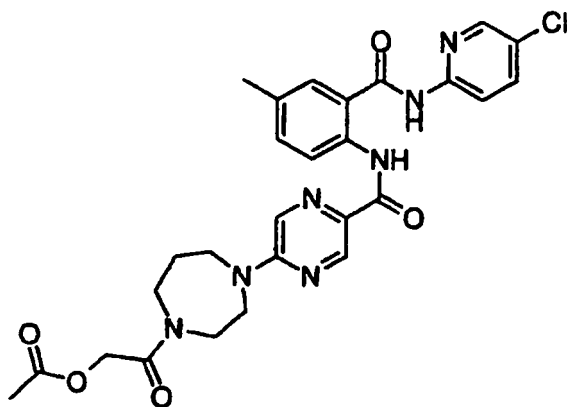
## ES 2 292 607 T3

### Preparación de los ejemplos 75-76

Se prepararon los siguientes ejemplos que tienen un grupo acetoxiacetilo en la posición 4 del resto hexahidro-1,4-diazepin-1-ilo acilando la hexahidro-1,4-diazepina correspondiente descrita anteriormente usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del ejemplo 75, a continuación.

#### Ejemplo 75

2-[5-[4-(Acetoxiacetil)hexahidro-1,4-diazepin-1-il]pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida



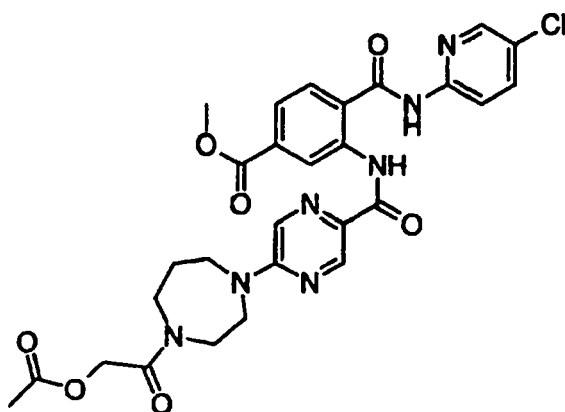
A una suspensión de 2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida (ejemplo 6, 0,932 g, 2 mmol) en cloruro de metileno se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,2 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (0,2867 g, 2,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, y se evaporó el disolvente. Se añadieron agua (5 ml) y éter (5 ml), y se sonicó la mezcla durante cinco minutos. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua (3 ml), éter (5 ml) y se secaron. Rendimiento = 0,780 g.

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 566,47 (M+1).

#### Ejemplo 76

2-[5-[4-(Acetoxiacetil)hexahidro-1,4-diazepin-1-il]pirazin-2-ilcarbonilamino]-4-metoxycarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$

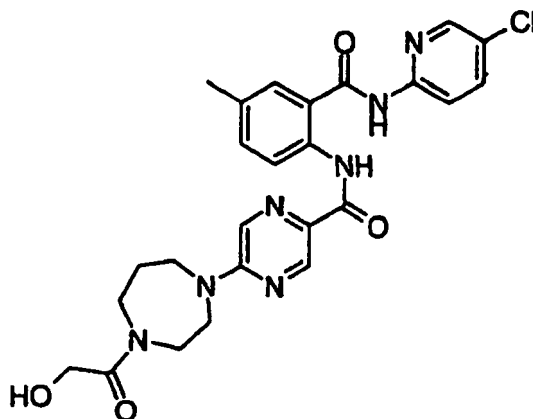
EM-ESI, m/e 610,11 (M+1).

*Preparación de los ejemplos 77-78*

Se prepararon los siguientes ejemplos que tienen un grupo hidroxiacetil en la posición 4 del resto hexahidro-1,4-diazepin-1-ilo hidrolizando el grupo acetoxiacetil en la posición 4 del resto hexahidro-1,4-diazepin-1-ilo del compuesto correspondiente descrito anteriormente usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del ejemplo 77, a continuación.

## Ejemplo 77

2-[5-[4-(2-Hidroxiacetil)hexahidro-1,4-diazepin-1-il]-pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



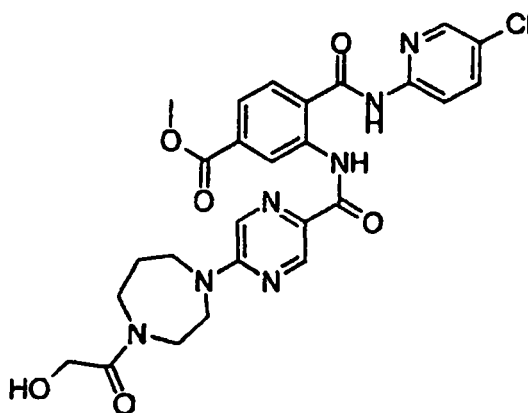
A una disolución de 2-[5-[4-(acetoxiacetil)hexahidro-1,4-diazepin-1-il]pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida (ejemplo 86, 0,22 g) en metanol (5 ml) se añadieron carbonato de potasio (0,1 g) y agua (1 ml). Se agitó la mezcla durante la noche, se evaporó el metanol, y se acidificó la disolución resultante hasta pH 5 con ácido acético. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua (2 x 3 ml), éter (3 ml) y se secaron a vacío. Rendimiento = 0,19 g.

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 524,28 (M+1).

## Ejemplo 78

2-[5-[4-(2-Hidroxiacetil)hexahidro-1,4-diazepin-1-il]-pirazin-2-ilcarbonilamino]-4-metoxicarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$

ESI+-MS, m/e 566,49 (M-1).

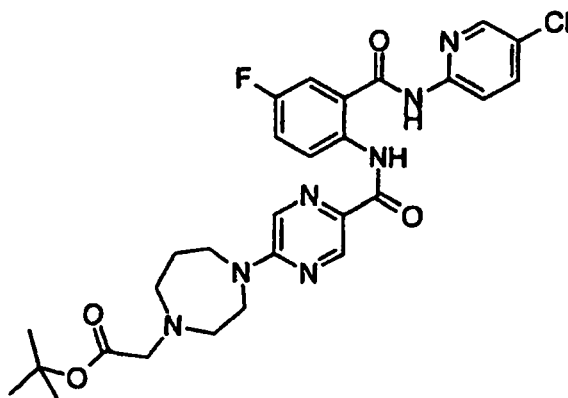
## ES 2 292 607 T3

### Preparación de los ejemplos 79-81

Se prepararon los siguientes ejemplos que tienen un grupo t-butoxicarbonilmetilo en la posición 4 del resto hexahidro-1,4-diazepin-1-ilo alquilando la hexahidro-1,4-diazepina correspondiente descrita anteriormente usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del ejemplo 79 a continuación.

#### Ejemplo 79

2-[5-[4-(t-Butoxicarbonilmethyl)hexahidro-1,4-diazepin-1-il]pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-fluoro-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



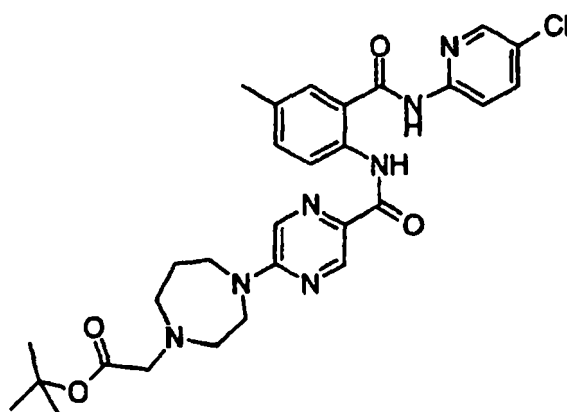
A una disolución de 5-fluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)-benzamida (ejemplo 1, 0,3 g, 0,64 mmol) en cloruro de metileno se añadieron cloruro de metiltributilamonio (1 ml), N,N-diisopropiletilamina (2,2 ml) y bromoacetato de terc-butilo (2,496 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una disolución transparente (24-48 h), se diluyó con cloruro de metileno (50 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se secó. Rendimiento = 0,079 g.

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 582 (M-1).

#### Ejemplo 80

2-[5-[4-(t-Butoxicarbonilmetil)hexahidro-1,4-diazepin-1-il]pirazin-2-ilcarbonilamino]-5-metil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 578 (M-1).

## Ejemplo 81

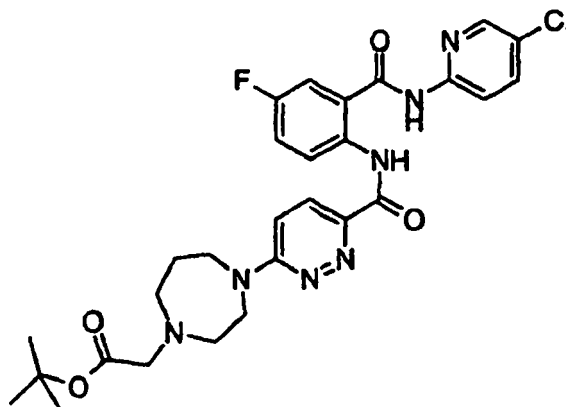
2-[6-[4-(*t*-Butoxicarbonilmetil)hexahidro-1,4-diazepin-1-il]piridazin-3-ilcarbonilamino]-5-fluoro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

5

10

15

20



RMN de  $^1\text{H}$

25

EM-ESI,  $m/e$  582 (M-1).

*Preparación de los ejemplos 82-83*

30

Se prepararon los siguientes ejemplos que tienen un grupo sulfonilo en la posición 4 del resto hexahidro-1,4-diazepin-1-ilo a partir de la hexahidro-1,4-diazepina correspondiente del ejemplo 25 anteriormente usando el cloruro de sulfonilo indicado y un procedimiento similar al descrito para la acilación del ejemplo 75, anterior.

## Ejemplo 82

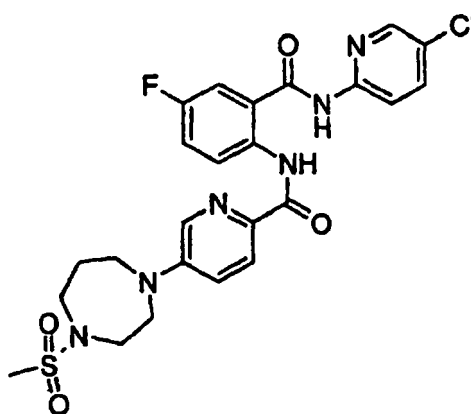
5-Fluoro-2-[5-(4-metilsulfonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-piridin-2-ilcarbonilamino]-*N*-(5-cloropiridin-2-il)benzamida

40

45

50

55



Preparado usando cloruro de metansulfonilo.

RMN de  $^1\text{H}$

60

EM-ESI,  $m/e$  545 (M-1).

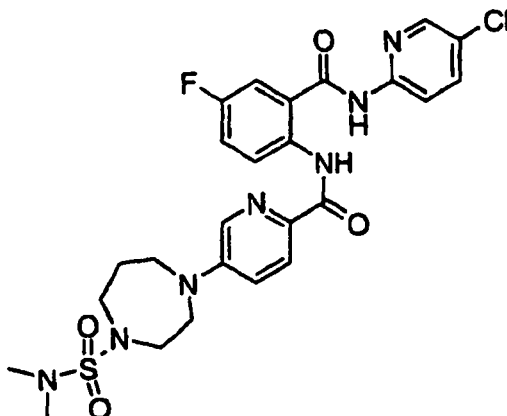
Análisis para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_4\text{S}$ :

65

Calc.: C, 52,70; H, 4,42; N, 15,36;  
Hallado: C, 52,54; H, 4,32; N, 15,27.

## Ejemplo 83

5-Fluoro-2-[5-[4-(*N,N*-dimetilaminosulfonyl)hexahidro-1,4-diazepin-1-il]piridin-2-il]piridin-2-il]carbonilamino]-*N*-(5-cloropiridin-2-il)benzamida



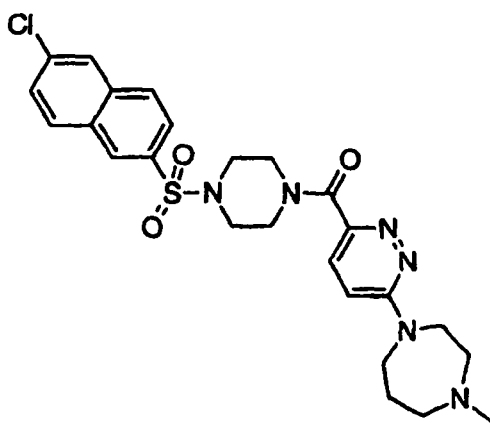
Preparado usando cloruro de dimetilaminosulfonilo.

RMN de  $^1\text{H}$

EM-ESI, m/e 574,19 (M-1).

## Ejemplo 84

Preparación de 1-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonyl)-4-[6-(4-metilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-il]carbonil]piperazina hemihidratada



## A. Ácido 6-cloro-2-naftalensulfónico

Se suspendió ácido 6-amino-2-naftalensulfónico (88,0 g, 0,4 mol) en HCl 5 N (200 ml) y agua (150 ml) y se enfrió hasta 3°C. Se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (27,0 g, 0,4 mol) en agua (50 ml) durante dos horas. Después de otra hora, se vertió la mezcla en varias porciones a una suspensión agitada de cloruro de cobre (I) (39,6 g, 60,6 mmol) en HCl 5 N (200 ml). Se produjo espuma de manera considerable durante esta adición. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla en un rotavapor hasta un sólido marrón que entonces se secó en un horno a vacío durante la noche a 100°C proporcionando el ácido (111,9 g).

## B. Cloruro de 6-cloro-2-naftalensulfonilo

A una disolución con agitación de ácido 6-cloro-2-naftalensulfónico (12 g) en DMF (40 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de tionilo (9 ml). Después de 3 h se vertió la mezcla sobre hielo, entonces se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio, entonces se adsorbieron en sílice y se filtraron a través de un lecho de sílice, eluyendo con 50% de acetato de

## ES 2 292 607 T3

etilo: 50% de hexanos. Entonces se evaporaron los disolventes a vacío proporcionando 2,8 g de aceite que cristalizó en reposo. Se cromatografió el producto en una columna de sílice (Biotage), eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:9), proporcionando 1,6 g de producto puro.

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (dd, 1H, 7,64, J=1,12), (m, 4H, 7,9-8,2), (s, 1H, 8,6);

EM-FD, m/e 259,9 ( $\text{M}^+$ ).

### 10 C. 1-Boc-4-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonil)piperazina

A una disolución con agitación de N-Boc-piperazina (400 mg, 2,1 mmol) y trietilamina (1 ml, 7 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió cloruro de 6-cloro-2-naftalensulfonilo (500 mg, 1,9 mmol). Después de 2 h se lavó la disolución con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se cromatografió el resto en una columna de sílice (Biotage), eluyendo con acetato de etilo:hexanos (2:8), proporcionando 300 mg (38%).

RMN de  $^1\text{H}$

20 ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (s, 9H, 1,4), (m, 4H, 3,07), (m, 4H, 3,55), (dd, 1H, 7,55, J=1,12), (dd, 1H, 7,75, J=1,12), (m, 4H, 7,9), (s, 1H, 8,3), EM-FD, m/e 410,1 ( $\text{M}^+$ );

IR (cloroformo) carbonilo  $1691\text{ cm}^{-1}$ .

Anal.

25

Calc.: C, 55,54; H, 5,64; N, 6,82; Cl, 8,63;

Hallado: C, 55,71; H, 5,76; N, 6,85; Cl, 8,76.

### 30 D. 1-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonil)piperazina

A una suspensión con agitación de 1-Boc-4-(6-cloro-naftalen-2-ilsulfonil)piperazina (2,8g, 6,8 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml, 40 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a vacío, y se disolvió el resto en agua. La fase acuosa era y se volvió básica con NaOH 5 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, entonces se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron produciendo 2,1 g (100%) de sólido.

35

RMN de  $^1\text{H}$

40 (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (m, 4H, 2,71), (m, 4H, 2,86), (dd, 1H, 7,7, J=1, 10), (dd, 1H, 7,8, J=1, 10), (d, 1H, 8,16, J=10), (s, 1H, 8,22), (d, 1H, 8,25, J=10), (s, 1H, 8,48);

EM 311,2 ( $\text{M}+1$ ).

45

Anal.

Calc.: C, 54,10; H, 4,86; N, 9,01; Cl, 11,41;

Hallado: C, 54,20; H, 4,88; N, 8,85; Cl, 11,66.

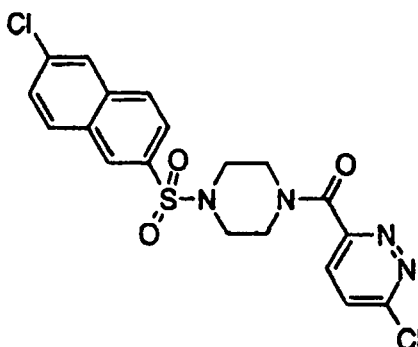
50

### E. 1-(6-Cloronaftalen-2-sulfonil)-4-(6-cloro-piridazin-3-ilcarbonil)piperazina

55

60

65



## ES 2 292 607 T3

A una disolución de 1-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonyl)-piperazina (0,450 g, 1,45 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) y piridina (0,154 ml) se añadió gota a gota cloruro de 6-cloro-piridazin-3-carbonilo (1,74 mmol). Después de la adición del cloruro de ácido, se añadió piridina (0,154 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo (500 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 ml), agua (200 ml) y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras la filtración y evaporación del disolvente, la trituración del resto con acetato de etilo y la filtración proporcionaron el producto como un polvo blanco (0,5 g, 76%).

RMN de <sup>1</sup>H

EM-ESI, m/e 451,02 (M+1).

F. 1-(6-Cloronaftalen-2-ilsulfonyl)-4-[6-(4-metil-hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonil]-piperazina hemihidratada

Se calentó una mezcla de 1-(6-cloronaftalen-2-sulfonyl)-4-(6-cloropiridazin-3-ilcarbonil)piperazina (0,2 g, 0,443 mmol), 1-metilhexahidro-1,4-diazepina (0,166 ml, 1,33 mmol) y piridina (0,11 ml, 1,33 mmol) en DMSO (5 ml) en un tubo sellado a 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 ml), agua (2 X 150 ml) y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y evaporación del disolvente, se purificó el resto mediante cromatografía de resolución rápida sobre sílice, eluyendo con 5%-7% de metanol/cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título (0,1 g, 43%).

RMN de <sup>1</sup>H

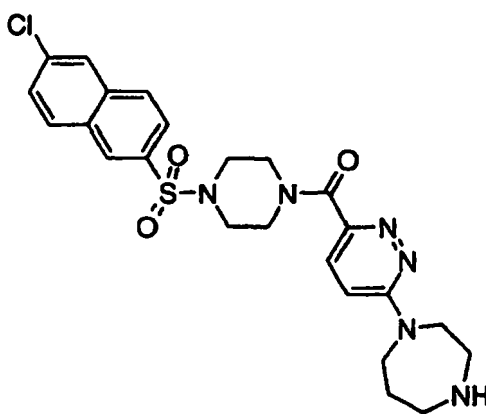
EM-ESI, m/e 529,13 (M+1).

Análisis para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S 0,5 H<sub>2</sub>O:

Calc.: C, 55,81; H, 5,62; N, 15,62;  
Hallado: C, 55,89; H, 5,39; N, 15,19.

Ejemplo 85

Preparación de 1-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonyl)-4-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonil]-piperazina



A. 1-[6-(4-t-Butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)-piridazin-3-ilcarbonil]-4-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonyl)-piperazina

Se obtuvo el compuesto N-protégido usando 1-Boc-hexahidro-1,4-diazepina y un procedimiento similar al del ejemplo 101-F.

RMN de <sup>1</sup>H

EM-ESI, m/e 615,33 (M+1).

## ES 2 292 607 T3

### B. 1-(6-Cloronaftalen-2-ilsulfonyl)-4-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonil]piperazina

A una disolución de 1-[6-(4-t-butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonil]-4-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonyl)piperazina (0,320 g, 0,52 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, y se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el resto usando una columna de SCX proporcionando el producto del título (0,230 g, 86%).

RMN de  $^1\text{H}$

10 EM-ESI, m/e 515,035 (M+1).

15

20

25

30

35

40

45

50

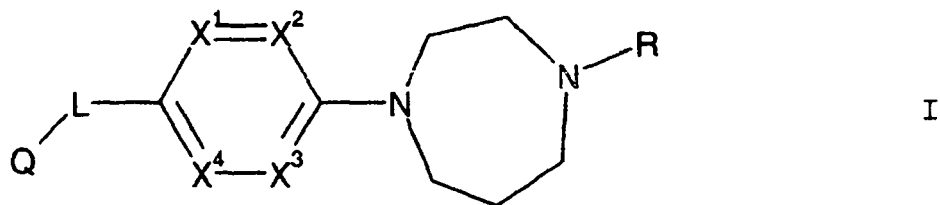
55

60

65

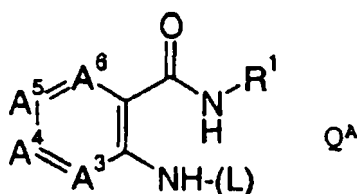
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

L es carbonilo o metileno y Q (mostrando L en su punto de unión) es un resto de fórmula Q<sup>A</sup>,



30 en la que

A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup>, junto con los dos carbonos a los que están unidos, completan un benceno sustituido en el que A<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup>, y A<sup>6</sup> es CR<sup>6</sup>; en el que

35 R<sup>3</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxilo, hidroxilo o carboxilo;

uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, hidroximetilo, acilo (C<sub>1-3</sub>), R<sup>f</sup>O-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-, metiltio o R<sup>g</sup>NH-;

40 el otro de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno o metilo; y

R<sup>6</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o metoxilo;

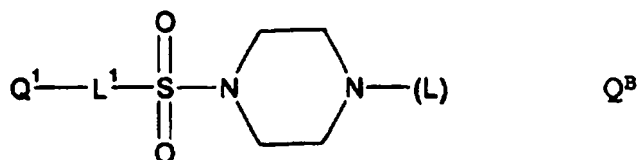
45 en el que R<sup>f</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o bencilo; R<sup>g</sup> es hidrógeno, acilo (C<sub>1-3</sub>), trifluoroacetilo, metoxiacetilo, o R<sup>h</sup>SO<sub>h</sub>- (en el que h es 1 ó 2); y R<sup>h</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), trifluorometilo, fenilo, amino, metilamino o dimetilamino; o

A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup>, junto con los dos carbonos a los que están unidos, completan un anillo heteroaromático sustituido en el que uno de A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> es N, y cada uno de los otros es CR<sup>3</sup>, CR<sup>4</sup>, CR<sup>5</sup> o CR<sup>6</sup>, respectivamente;

50 en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno o metilo, o uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> unido a un carbono que no está enlazado a un átomo de N es cloro y los otros son hidrógeno;

55 R<sup>1</sup> es 2-piridinilo (que puede portar un sustituyente metilo, metoxilo, metiltio, fluoro o cloro en la posición 5), o R<sup>1</sup> es 3-piridinilo (que puede portar un sustituyente metilo, fluoro o cloro en la posición 6), o R<sup>1</sup> es fenilo (que puede portar uno, dos o tres sustituyentes en la(s) posición/posiciones 3, 4 ó 5 seleccionados independientemente de halógeno, ciano, carbamoilo, metilo, metoxilo, difluorometoxilo, hidroximetilo, formilo, vinilo, amino, hidroxilo y 3,4-metilendioxi; y además el fenilo puede portar un sustituyente 2-cloro o 2-fluoro), o R<sup>1</sup> es 6-indolilo (que puede portar un sustituyente cloro o metilo en la posición 3); o

60 L es carbonilo y Q (mostrando L en su punto de unión) es un resto de fórmula Q<sup>B</sup>,



## ES 2 292 607 T3

en la que:

Q<sup>1</sup> es fenilo, benzo[b]tiefen-2-ilo o naftalen-2-ilo, cualquiera de los cuales puede portar uno o más sustituyentes halógeno, trifluorometilo, metoxilo o metilo;

5

L<sup>1</sup> es un enlace directo, metileno, etileno o eten-1,2-diilo;

uno o dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es N; y cada uno de los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; y

10 R es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-3</sub>), acilo (C<sub>1-3</sub>), acetiloxiacetilo, aminoacetilo, hidroxiacetilo, {alcoxi (C<sub>1-4</sub>)}carbonilo, {alcoxi (C<sub>1-4</sub>)}carbonilmetilo, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-CO- o R<sup>i</sup>SO<sub>2</sub>-, en el que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1-3</sub>), o R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N- es 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, 4-morfolino o 4-tiomorfolino; j es 1 ó 2; y R<sup>l</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino.

15 2. El compuesto, o la sal del mismo, según la reivindicación 1, en el que halógeno es fluoro, cloro o bromo; alquilo (C<sub>1-3</sub>) es metilo, etilo, propilo o isopropilo; alquilo (C<sub>1-4</sub>) es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o t-butilo; alcoxilo (C<sub>1-4</sub>) es metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo o t-butoxilo; y acilo (C<sub>1-3</sub>) es formilo, acetilo o propionilo.

20 3. El compuesto, o la sal del mismo, según la reivindicación 1 ó 2, en el que

cuando Q es Q<sup>A</sup>,

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

25

uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, hidroximetilo, acilo (C<sub>1-3</sub>), R<sup>f</sup>O-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-, R<sup>f</sup>O<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-, metiltio o R<sup>g</sup>NH- en el que R<sup>g</sup> es hidrógeno, acilo (C<sub>1-3</sub>), o R<sup>h</sup>SO<sub>2</sub>-; y R<sup>h</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino;

30 el otro de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno o metilo; y

R<sup>6</sup> es hidrógeno; o

35 A<sup>6</sup> es N, y cada uno de los otros es CR<sup>3</sup>, CR<sup>4</sup> y CR<sup>5</sup>, respectivamente, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es cada uno hidrógeno y R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo; y

40 cuando Q es Q<sup>B</sup>, Q<sup>1</sup>L<sup>1</sup> es trans-estirilo (que puede portar uno o más sustituyentes halógeno, metoxilo o metilo en el anillo aromático), benzo[b]tiefen-2-ilo (que puede portar uno o más sustituyentes halógeno, metoxilo o metilo en la posición 5 y/o 6) o naftalen-2-ilo (que puede portar uno o más sustituyentes halógeno, metoxilo o metilo en la posición 6 y/o 7); y

45 R es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-3</sub>), acilo (C<sub>1-3</sub>), acetiloxiacetilo, hidroxiacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, {alcoxi (C<sub>1-4</sub>)}carbonilmetilo, R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-CO- o R<sup>i</sup>SO<sub>2</sub>-, en el que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1-3</sub>), o R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N- es 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, 4-morfolino o 4-tiomorfolino; y R<sup>l</sup> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), trifluorometilo, amino, metilamino o dimetilamino.

4. El compuesto, o la sal del mismo, según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que

50 cuando Q es Q<sup>A</sup>,

A<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> es CR<sup>5</sup>, y A<sup>6</sup> es CR<sup>6</sup>; en el que cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es fluoro, cloro, metilo, acetilo, metoxicarbonilo o carboxilo; o cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es metoxicarbonilo o carboxilo; o cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno y cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es fluoro; o

55

A<sup>6</sup> es N, y cada uno de A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> es CH; y

R<sup>1</sup> es 2-piridinilo que porta un sustituyente fluoro, cloro o metilo en la posición 5; y

60 cuando Q es Q<sup>B</sup>,

Q<sup>1</sup> es 6-cloronaftalen-2-ilo y L<sup>1</sup> es un enlace directo;

cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es N; y cada uno de X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

65

cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> es N; y cada uno de X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>4</sup> es N; y cada uno de X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es CH; o

## ES 2 292 607 T3

$X^1$  es N y cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es CH; o

$X^2$  es N y cada uno de  $X^1$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es CH; y

5 R es hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, acetoxiacetilo, hidroxiacetilo, t-butoxicarbonilmetilo, metilsulfonilo o dimetilaminosulfonilo.

5. El compuesto, o la sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Q es  $Q^A$ .

10

6. El compuesto, o la sal del mismo, según la reivindicación 1, en el que

Q es  $Q^A$ ;

15

L es carbonilo;

$A^3$  es  $CR^3$ ,  $A^4$  es  $CR^4$ ,  $A^5$  es  $CR^5$ , y  $A^6$  es  $CR^6$ ; en el que cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^6$  es hidrógeno y  $R^5$  es fluoro, cloro, metilo, acetilo, metoxycarbonilo o carboxilo; o cada uno de  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  es hidrógeno y  $R^4$  es metoxycarbonilo o carboxilo;

20

$R^1$  es 2-piridinilo que porta un sustituyente fluoro, cloro o metilo en la posición 5; y

cada uno de  $X^1$  y  $X^3$  es N; y cada uno de  $X^2$  y  $X^4$  es CH; o

25

cada uno de  $X^1$  y  $X^4$  es N; y cada uno de  $X^3$  y  $X^4$  es CH; o

$X^1$  es N y cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es CH; o

30

$X^2$  es N y cada uno de  $X^1$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es CH; y

R es hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, acetoxiacetilo, hidroxiacetilo, metilsulfonilo o dimetilaminosulfonilo.

7. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de

35

a. 5-fluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirazin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida;

b. 5-fluoro-2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridazin-3-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida;

40

c. 5-fluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)pirimidin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida;

d. 5-fluoro-2-[5-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-2-ilcarbonilamino]-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida; y

45

e. 2-[6-(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)piridin-3-ilcarbonil-amino]-4-metoxycarbonil-N-(5-cloropiridin-2-il)benzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto, o la sal del mismo, según la reivindicación 4, en el que Q es  $Q^B$ .

50

9. El compuesto, o la sal del mismo, según la reivindicación 8, en el que cada uno de  $X^1$  y  $X^2$  es N y cada uno de  $X^3$  y  $X^4$  es CH, y R es hidrógeno o metilo.

10. La sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que es la sal de adición de ácido de un compuesto básico de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico que produce un anión fisiológicamente aceptable o que es la sal formada por un compuesto ácido de fórmula I con una base que produce un catión fisiológicamente aceptable.

55

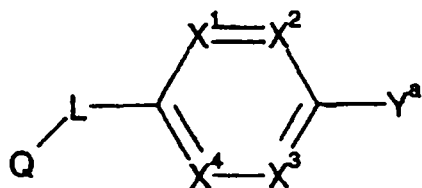
11. Una formulación farmacéutica que comprende junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) según se dispone en cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

60

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se dispone en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que un grupo funcional de un material de partida que no está implicado en el procedimiento indicado puede estar en una forma en la que el grupo funcional se protege usando un grupo protector, que comprende:

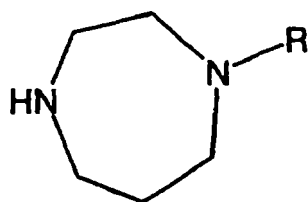
65

(A) sustituir el grupo  $Y^a$  de un compuesto de fórmula II,



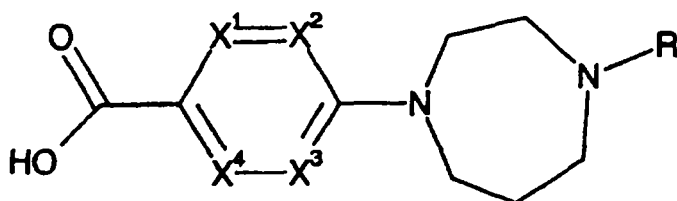
II

en la que  $Y^a$  es un grupo saliente para la sustitución nucleófila aromática, usando una amina de fórmula III;



III

25 (B) para un compuesto de fórmula I en la que L es carbonilo, acilar una amina de fórmula Q-H usando un ácido correspondiente de fórmula IV,

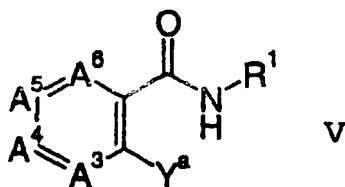


IV

o un derivado activado del mismo;

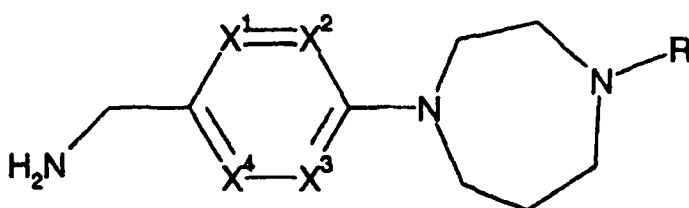
40 (C) para un compuesto de fórmula I en la que R no es hidrógeno, sustituir el nitrógeno de un compuesto correspondiente en el que R es hidrógeno usando un procedimiento convencional;

45 (D) para un compuesto de fórmula I en la que L es metileno y Q es  $Q^A$ , sustituir el grupo  $Y^a$  de un compuesto de fórmula V



V

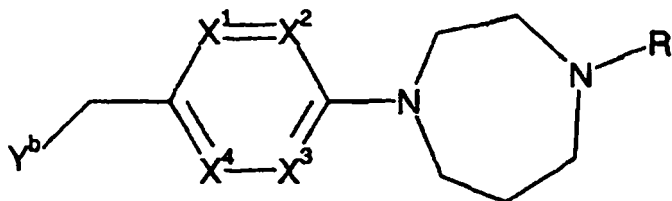
en la que  $Y^a$  es un grupo saliente para la sustitución nucleófila aromática con una amina de fórmula VI; o



VI

alquilar una amina de fórmula Q-H directamente, usando un compuesto de fórmula VII,

5

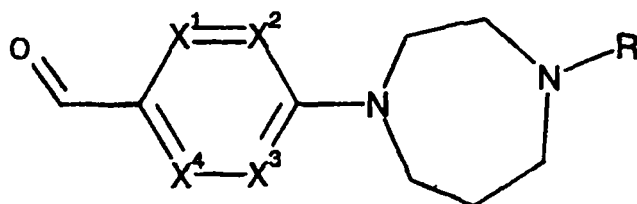


VII

10

en la que  $Y^b$  es un grupo saliente para la sustitución nucleófila, o indirectamente mediante alquilación reductora usando un aldehído de fórmula VIII;

15



VIII

20

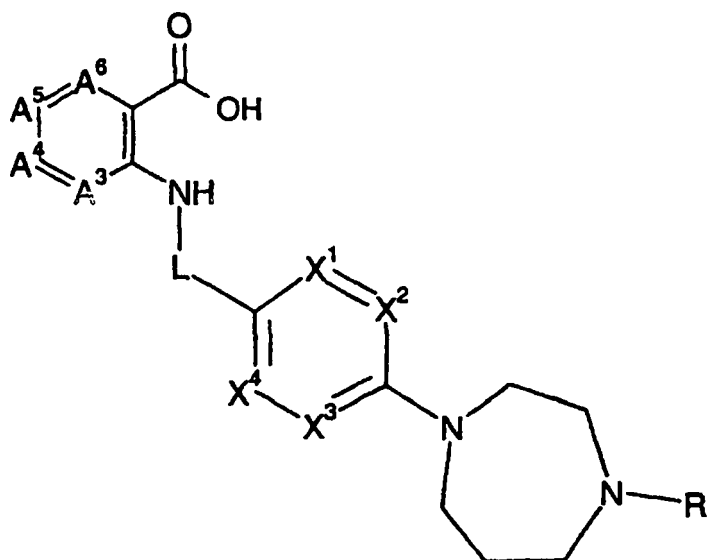
25

o

(E) para un compuesto de fórmula I en la que Q es  $Q^A$ , acilar una amina de fórmula  $H_2N-R^1$ , o un derivado desprotonado de la misma, usando un ácido de fórmula IX o un derivado activado del mismo,

30

35



IX

40

45

50

55

tras lo cual, para cualquiera de los procedimientos anteriores, cuando un grupo funcional de un material de partida se protege usando un grupo protector, eliminar el grupo protector;

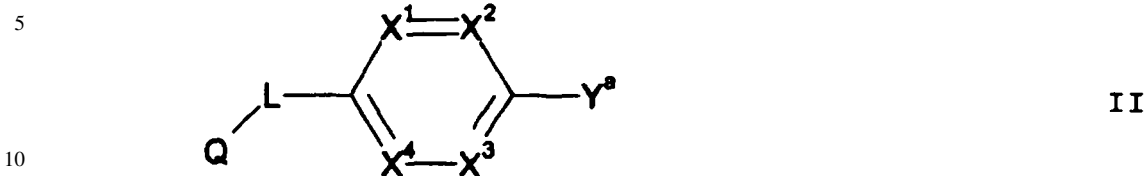
60

tras lo cual, para cualquiera de los procedimientos anteriores, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, se obtiene haciendo reaccionar la forma básica de un compuesto básico de fórmula I con un ácido que produce un contraión fisiológicamente aceptable o la forma ácida de un compuesto ácido de fórmula I con una base que produce un contraión fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional;

65

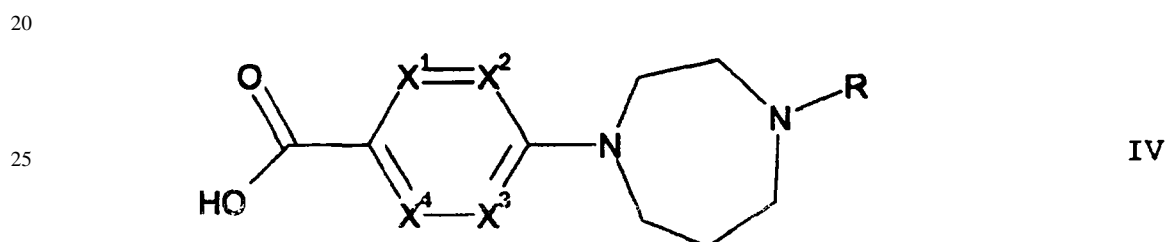
y en el que, a menos que se especifique lo contrario, Q, L,  $X^1-X^4$ , y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

13. Un compuesto de fórmula II,



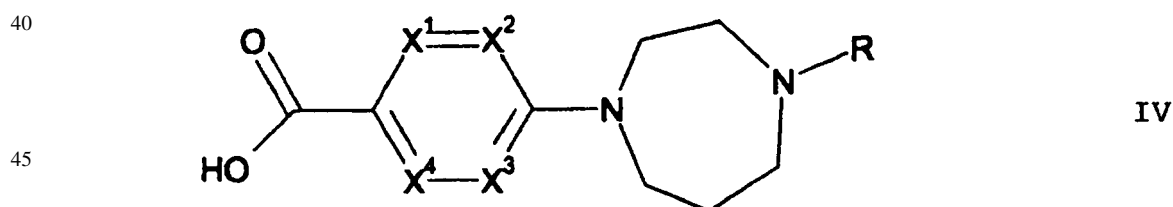
15 en el que  $Y^a$  es fluoro, cloro, metoxilo, metilsulfonilo, p-toluisulfonilo, trifluorometilsulfonilo o las especies reactivas derivadas de tratar un alcohol con trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo y trietilamina y Q, L y  $X^1-X^4$  tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

14. Un ácido de fórmula IV,



30 o un derivado activado del mismo, en la que  $X^1-X^4$ , y R tienen cualquiera de los valores definidos en las reivindicaciones 1-9; y en el que el derivado activado es el éster metílico o etílico, un haluro de ácido o el éster de 4-nitrofenilo; con la condición de que el derivado activado no sea 6-(1-homopiperazinil)nicotinato de metilo o 6-(4-metil-1-homopiperazinil)nicotinato de metilo.

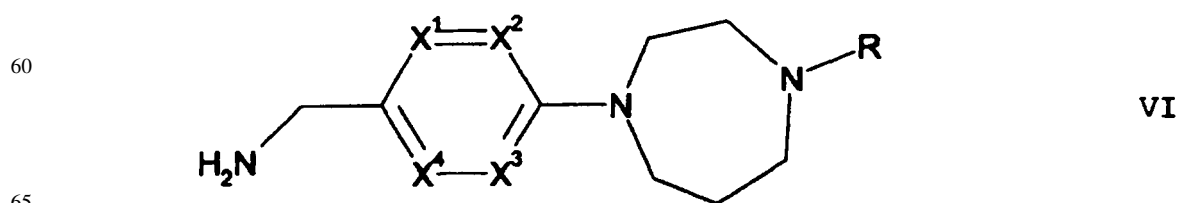
15. Un ácido de fórmula IV,



50 o un derivado activado del mismo según se define en la reivindicación 14, en la que dos de  $X^1, X^2, X^3$  y  $X^4$  son N; y cada uno de los otros de  $X^1, X^2, X^3$  y  $X^4$  es CH según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9; y

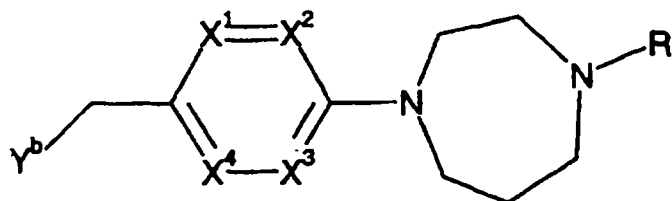
R tiene cualquiera de los valores definidos en las reivindicaciones 1-9.

16. Una amina de fórmula VI,



o un compuesto de fórmula VII,

5



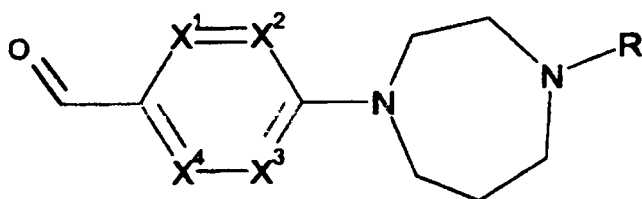
10

VII

15

en la que  $Y^b$  es cloro, bromo, yodo, metilsulfoniloxi, p-toluilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi o las especies reactivas derivadas de tratar un alcohol con trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo y trietilamina o un aldehído de fórmula VIII,

20



25

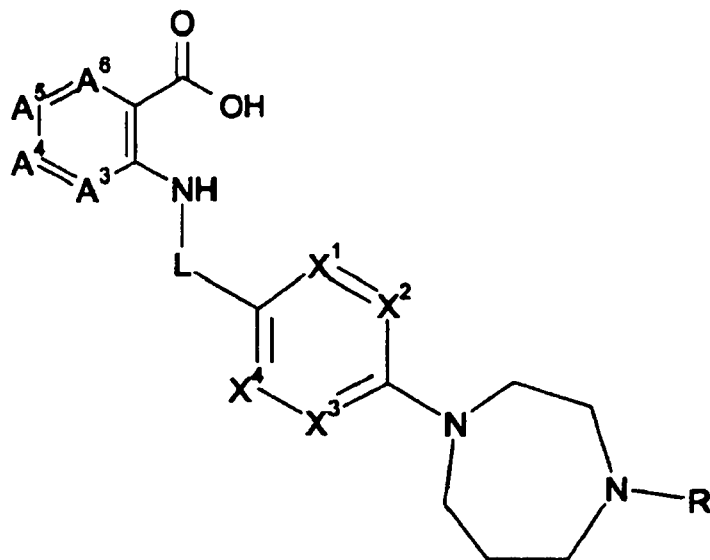
VIII

30

en la que  $X^1$ - $X^4$ , y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

17. Un ácido de fórmula IX,

35



40

45

IX

50

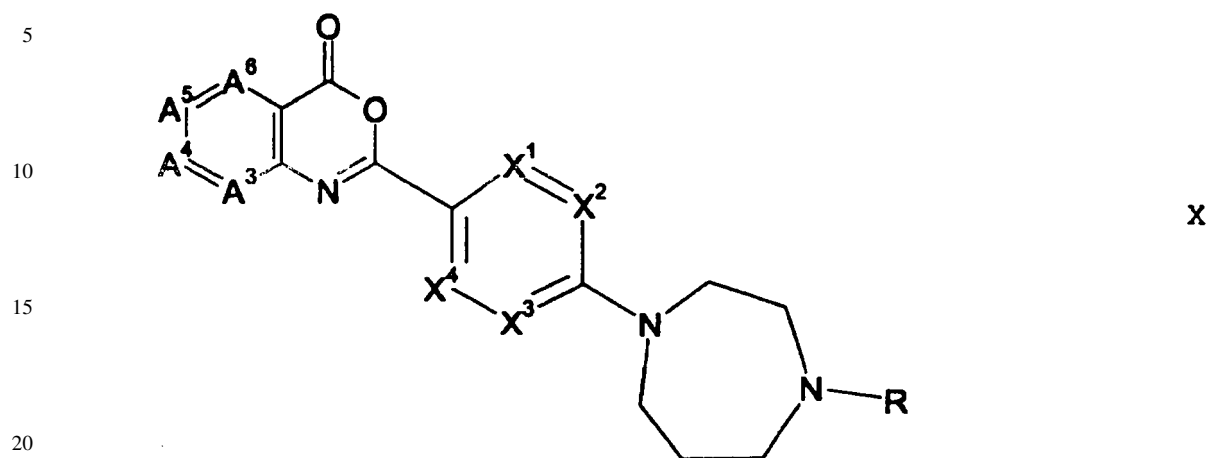
55

o un derivado activado del mismo según se define en la reivindicación 14, en la que  $A^3$ - $A^6$ , L,  $X^1$ - $X^4$ , y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

60

65

18. El derivado activado según la reivindicación 16, que es un compuesto de fórmula X,



en la que A<sup>3</sup>-A<sup>6</sup>, X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup>, y R tienen cualquiera de los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

25 19. Un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso como un agente antitrombótico.

30 20. El uso de un compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

35

40

45

50

55

60

65