



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 932**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05815232 .3**

96 Fecha de presentación : **28.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1824844**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2007**

54 Título: **Amidas del ácido pirazindicarboxílico y su uso.**

30 Prioridad: **09.12.2004 DE 10 2004 059 219**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2009**

73 Titular/es: **Bayer HealthCare AG.  
51368 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es: **Röhrig, Susanne;  
Jeske, Mario;  
Akbaba, Metin;  
Rosentreter, Ulrich;  
Boyer, Stephen;  
Fischer, Karin;  
Pohlmann, Jens;  
Tuch, Arounarith;  
Perzborn, Elisabeth;  
Gerdes, Christoph;  
Schlemmer, Karl-Heinz;  
Burkhardt, Nils;  
Allerheiligen, Swen;  
Nell, Peter;  
Arndt, Sabine y  
Lobell, Mario**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 315 932 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Amidas del ácido pirazindicarboxílico y su uso.

5 La presente solicitud se refiere a nuevas amidas del ácido pirazindicarboxílico, a procedimientos para su preparación, a su uso para impedir la coagulación de la sangre *in vitro* así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades tromboembólicas.

10 La coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo, con cuya ayuda se pueden “sellar” de forma rápida y segura defectos en la pared de los vasos. De este modo se puede evitar o minimizar una pérdida de sangre. La contención de la hemorragia tras lesión del vaso se realiza esencialmente con el sistema de coagulación, con el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas del plasma. A este respecto toman partido múltiples factores de coagulación sanguínea, a partir de cada uno de ellos, tan pronto son activados, se transforma el precursor inactivo siguiente respectivamente en su forma activa. Al final de la cascada se produce la transformación del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se llega a un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente se diferencia en la coagulación sanguínea entre el sistema intrínseco y el extrínseco, que dan lugar a una ruta de reacción conjunta de finalización. A este respecto se atribuye al factor Xa, que se forma a partir de la proenzima factor X, un papel clave, ya que une ambas rutas de coagulación. La serinproteasa Xa activada escinde la protrombina en trombina. La trombina que se genera escinde a su vez por su parte el fibrinógeno en fibrina. Mediante la reticulación transversal subsiguiente de los monómeros de fibrina se llega a la formación de coágulos sanguíneos y con ello a la contención de la hemorragia. Adicionalmente la trombina es un potente desencadenante de la agregación de los trombocitos, que produce igualmente una contribución considerable a la hematosi.

25 La hemostasis está sujeta a un mecanismo de regulación complejo. Una activación no controlada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede provocar la formación de trombosis locales o embolias en los vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades del corazón. Esto puede conducir a enfermedades tromboembólicas graves. Adicionalmente una hipercoagulabilidad -sistémica- con una coagulopatía por consumo puede conducir a la coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones tromboembólicas se producen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas coronarias.

30 Las enfermedades tromboembólicas son las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, quinta edición, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].

35 Los anticoagulantes conocidos del estado de la técnica, es decir, sustancias para la inhibición o reducción de la coagulación sanguínea, presentan distintas desventajas, frecuentemente de importancia. En la práctica un procedimiento de tratamiento o profilaxis eficiente de enfermedades tromboembólicas se revela como muy difícil y insatisfactorio.

40 Para la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas es de uso, por un lado, heparina, que se aplica por vía parenteral o subcutánea. En base a las propiedades farmacocinéticas favorables se prefiere concretamente hoy en día de forma creciente heparina de bajo peso molecular; sin embargo tampoco se pueden usar por las desventajas conocidas señaladas a continuación, que se dan en la terapia con heparina. De este modo la heparina no es efectiva por vía oral y posee sólo un semiperiodo de vida biológico comparativamente bajo. Debido a que la heparina inhibe simultáneamente varios factores de la cascada de coagulación sanguínea, se llega a un efecto no selectivo. Adicionalmente se produce un elevado riesgo de hemorragia, de forma particular se pueden dar hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y se puede llegar a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257ª edición, 1994, editorial Walter de Gruyter, página 610, palabra clave “Heparin”; Römpf Lexikon Chemie, Versión 1.5, 1998, editorial Georg Thieme, Stuttgart, palabra clave “Heparin”].

55 Una segunda clase de anticoagulantes lo representan los antagonistas de la vitamina K. A estos pertenecen, por ejemplo, 1,3-indanodionas, pero sobre todo compuestos como warfarina, fenprocoumona, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben no selectivamente la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación que dependen de la vitamina K en el hígado. Condicionado por el mecanismo de acción se produce el efecto sólo muy lentamente (tiempo de latencia hasta la llegada del efecto de 36 a 48 horas). Los compuestos se pueden administrar por vía oral, en base al elevado riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico es necesario un ajuste individual y observación del paciente costosos [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson y col., “Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range” Chest 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen y col., “Managing oral anticoagulant therapy” Chest 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther y col., “Interactions of warfarin with drugs and food” Ann. Intern. Med. 1994, 121, 676-683].

60 En tiempos recientes se ha descrito una nueva terapia para el tratamiento y profilaxis de enfermedades tromboembólicas. El objetivo de esta nueva terapia es la inhibición del factor Xa. En correspondencia al papel central que juega el factor Xa en la cascada de coagulación sanguínea, el factor Xa representa uno de los objetivos más importantes para los principios activos anticoagulantes [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, “Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents” Drugs Fut. 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, “Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning”

## ES 2 315 932 T3

Curr. Opin. Investig. Drugs 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wielen, "Serine proteases as targets for antithrombotic therapy" Drugs Fut. 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, "New anticoagulant therapy" Annu. Rev. Med. 2005, 56, 63-77 (publicación on-line Agosto de 2004)].

5 A este respecto se ha mostrado que distintos compuestos, tanto peptídicos como no peptídicos, son efectivos como inhibidores del factor Xa en modelos animales. Se conoce hasta ahora un gran número de inhibidores del factor Xa directo [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, "Factor Xa Inhibitors: Today and beyond" Curr. Opin. Investig. Drugs 2003, 4, 272-281; J. Ruef, H.A. Katus, "New antithrombotic drugs on the horizon" Expert Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 781-797; M.L. Quan, J.M. Smallheer, "The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances" Curr. Opin. Drug Discovery & Development 2004, 7, 460-469]. Además también se describen  
10 inhibidores del factor Xa de bajo peso molecular, no peptídicos, por ejemplo, en los documentos WO 03/026652, WO 02/079145, WO 01/019788 y WO 01/064642.

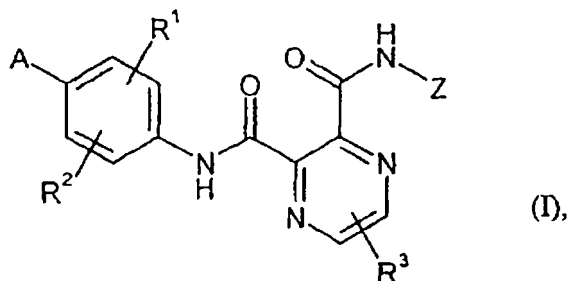
El objetivo de la presente invención se basa en la preparación de nuevas sustancias para combatir enfermedades,  
15 de forma particular de enfermedades tromboembólicas.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)

20

25

30

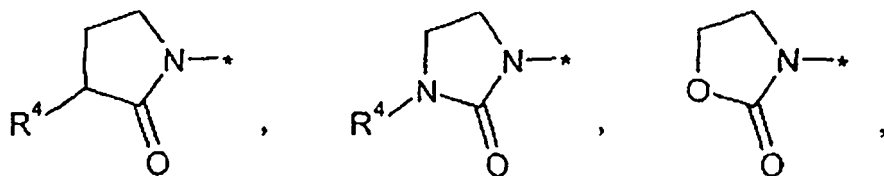


en la que

35

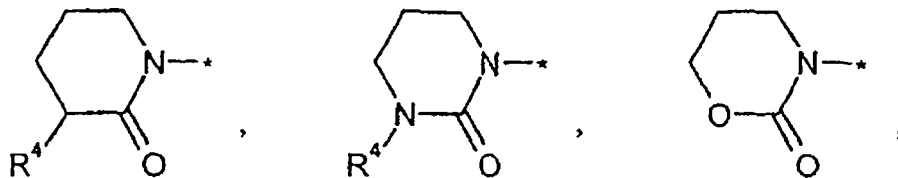
A representa un grupo de fórmula

40



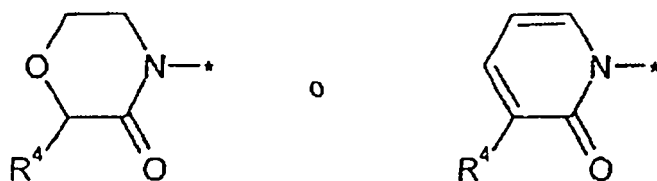
45

50



55

60



65

## ES 2 315 932 T3

en las que

R<sup>4</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono- o di-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-amino, alcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, en donde

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mono- y di-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino pueden estar sustituidos respectivamente por su parte con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono- o di-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-amino o un heterociclo unido por un átomo de N, saturado, de 4 a 7 miembros, que puede contener un miembro de anillo del grupo N-R<sup>5</sup> u O, en el que

R<sup>5</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

y \* significa el punto de unión con el anillo de fenilo,

Z representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o tienilo, que pueden estar sustituidos respectivamente una o dos veces, de modo igual o distinto, con sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que puede estar sustituido por su parte con amino, etinilo y amino,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ciclopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), trifluorometoxi o amino, en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) por su parte pueden estar sustituidos con hidroxilo o amino y

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino o mono- o di-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados como ejemplos de realización a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

En caso de que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

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

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

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

Como *solvatos* se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, se prefieren en el campo de la presente invención los hidratos.

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

## ES 2 315 932 T3

En el marco de la presente invención los sustituyentes tienen, en tanto no se especifique de otro modo, el siguiente significado:

5 *Alquilo* ( $C_1-C_6$ ), *alquilo* ( $C_1-C_4$ ) y *alquilo* ( $C_1-C_3$ ) representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere especialmente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.

10 *Cicloalquilo* ( $C_3-C_7$ ) representa en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

15 *Alcoxi* ( $C_1-C_6$ ), *alcoxi* ( $C_1-C_4$ ) y *alcoxi* ( $C_1-C_3$ ) representan en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere especialmente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y terc-butoxi.

20 *Alcanoilo* ( $C_1-C_2$ ) [*acilo* ( $C_2-C_6$ )] representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, que porta en la posición 1 un átomo de oxígeno unido doblemente y está unido por la posición 1. Se prefiere un resto alcanilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: formilo, acetilo, propionilo, n-butililo, iso-butililo y pivalilo.

25 *Alcoxi* ( $C_1-C_6$ )-*carbonilo* representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, que está unido por un grupo carbonilo. Se prefiere un resto alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo.

30 *Monoalquil* ( $C_1-C_6$ )-*amino* y *monoalquil* ( $C_1-C_4$ )-*amino* representan en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada, que presenta de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y *terc*-butilamino.

35 *Dialquil* ( $C_1-C_6$ )-*amino* y *dialquil* ( $C_1-C_4$ )-*amino* representan en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada, iguales o distintos, que presentan respectivamente de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino de cadena lineal o ramificada respectivamente con 1 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-terc-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

40 *Cicloalquil* ( $C_3-C_7$ )-*amino* representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente cicloalquilo que presenta de 3 a 7 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilamino de 3 a 6 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino y cicloheptilamino.

45 *Alcanoil* ( $C_1-C_6$ )-*amino* representa en el marco de la invención un resto amino con un sustituyente alcanilo de cadena lineal o ramificada, que presenta de 1 a 6 átomos de carbono, y está unido por el grupo carbonilo. Se prefiere un resto alcanilamino de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: formamido, acetamida, propionamido, n-butiramido y pivaloilamido.

50 *Alcoxi* ( $C_1-C_6$ )-*carbonilamino* representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada, que presenta en el resto alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y está unido por el grupo carbonilo. Se prefiere un resto alcoxycarbonilamino con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propoxycarbonilamino y terc-butoxycarbonilamino.

55 Un *heterociclo de 4 a 7 miembros* representa en el marco de la invención un heterociclo saturado de 4 a 7 átomos de anillo, que contiene un átomo de nitrógeno del anillo, está unido por este y puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N u O. Se prefiere un heterociclo unido por N, saturado de 5 ó 6 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N u O. Se cita por ejemplo: pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azepinilo y 1,4-diazepinilo. Son especialmente preferidos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

65 Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos, a menos que se especifique otra cosa, una o varias veces. En el marco de la presente invención, es válido que para todos los restos que aparecen varias veces su significado sea independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

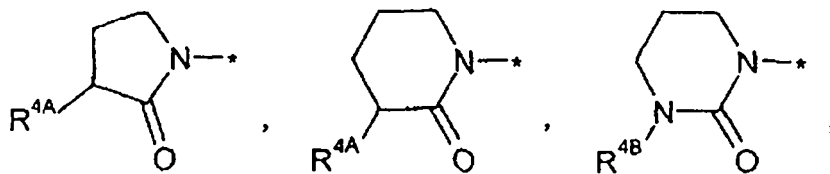
# ES 2 315 932 T3

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

A representa un grupo de fórmulas

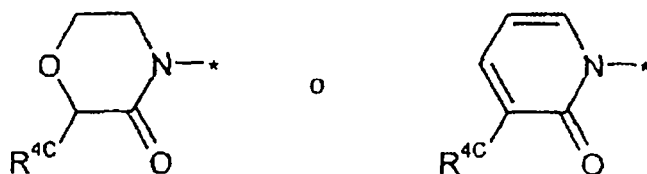
5

10



15

20



25

en las que

30

$R^{4A}$  significa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o amino,

$R^{4B}$  significa metilo o etilo, que pueden estar sustituidos respectivamente con hidroxilo, amino, pirrolidino o ciclopropilamino, o amino,

35

$R^{4C}$  significa hidrógeno, metilo o etilo, en donde metilo o etilo pueden estar sustituidos respectivamente con hidroxilo, amino, pirrolidino o ciclopropilamino,

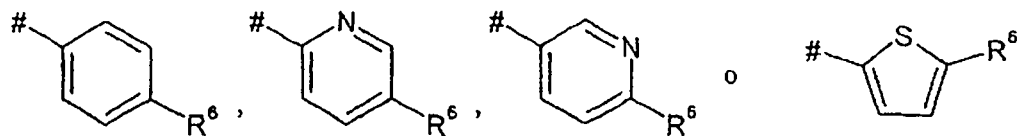
y

\* significa el punto de unión con el anillo de fenilo,

40

Z representa un grupo de fórmula

45



50

en las que

55

$R^6$  significa flúor, cloro, metilo, ciano o etinilo

y

# significa los puntos de unión con el átomo de nitrógeno,

60

$R^1$  representa hidrógeno,

$R^2$  representa hidrógeno, flúor o metilo, y

$R^3$  representa hidrógeno,

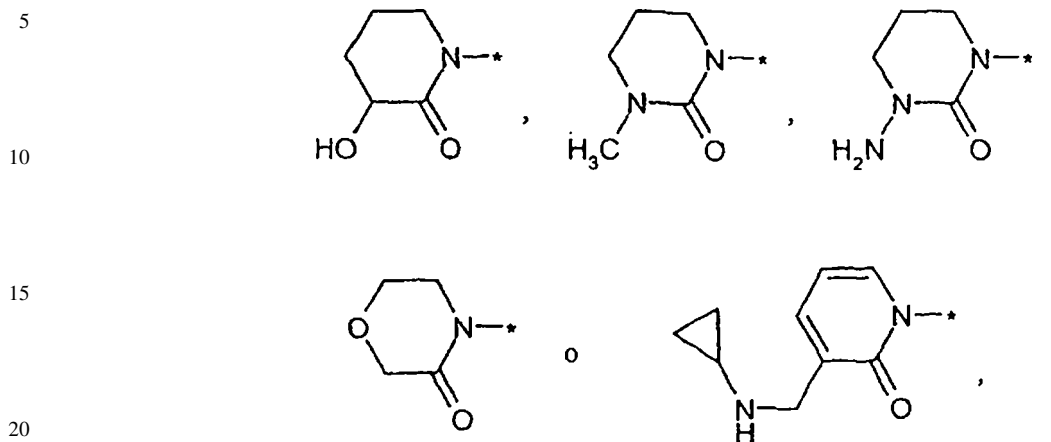
65

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

## ES 2 315 932 T3

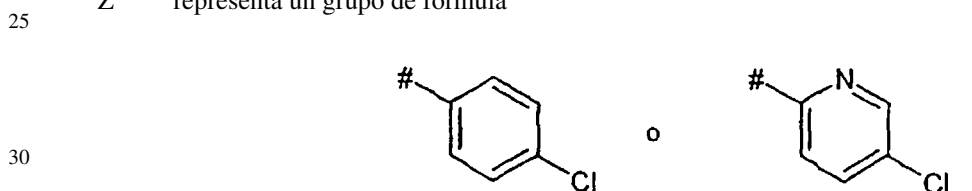
Se prefieren con especial preferencia compuestos de fórmula (I), en la que

A representa un grupo heterocíclico de fórmulas



en las que \* significa el punto de unión con el anillo de fenilo

Z representa un grupo de fórmula



en las que # significa el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o metilo,

y

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

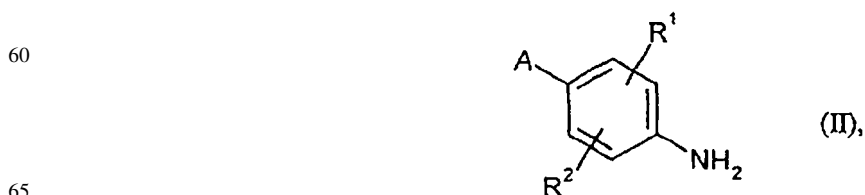
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos en las definiciones de restos indicadas individualmente se reemplazan independientemente de las combinaciones respectivamente indicadas de los restos a discreción también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Son muy especialmente preferidas combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia anteriormente citados.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, caracterizado porque

[A] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)

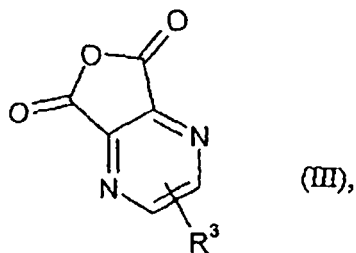


en la que A, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados anteriormente citados,

ES 2 315 932 T3

en primer lugar en un disolvente inerte en presencia de una base como, por ejemplo, trietilamina, y un agente deshidratante como, por ejemplo, cloruro de pivaloilo, con un compuesto de fórmula (III)

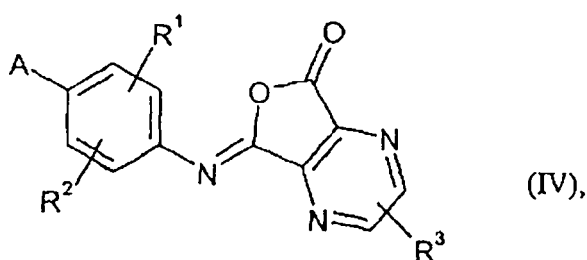
5



10

15 en la que R<sup>3</sup> tiene el significado anteriormente dado,  
dando compuestos de fórmula (IV)

20



25

30 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados anteriormente dados,  
y estos se transforman luego en un disolvente inerte en presencia de un ácido con un compuesto de fórmula (V)

35



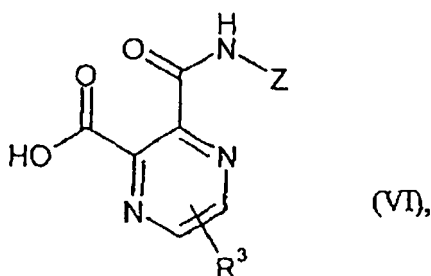
en la que Z tiene el significado anteriormente dado,  
en compuestos de fórmula (I),

40

o

[B] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (V) en primer lugar en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III) dando compuestos de fórmula (VI)

45



50

55

en la que R<sup>3</sup> y Z tienen los significados anteriormente dados,

60

y estos se transforman luego en un disolvente inerte tras activación de la función ácido carboxílico con un compuesto de fórmula (II) en compuestos de fórmula (I),

y se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (I) dado el caso con (i) los disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

65

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar dado el caso también mediante otras transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, de forma particular con sustituyentes citados en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, partiendo de los compuestos de fórmula (I) que se obtienen según procedimientos anteriores. Estas transformaciones

## ES 2 315 932 T3

se llevan a cabo según procedimientos habituales y comprenden, por ejemplo, reacciones como alquilación, aminación, acilación, esterificación, escisión de éster, formación de amida, oxidación o reducción así como la incorporación y separación de grupos protectores.

5 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) y (IV) + (V) → (I) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o disolventes como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP) o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere dimetilformamida.

10 Como base para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) y dado el caso también para la etapa de procedimiento (V) + (III) → (VI) son adecuadas las bases de amina orgánicas habituales. A estas pertenecen de forma particular trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Se prefiere trietilamina.

15 Como agentes deshidratantes en la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) son adecuados, por ejemplo, cloruros de ácido carboxílico orgánicos como cloruro de acetilo o cloruro de pivaloilo, cloruros de ácido sulfónico orgánicos como cloruro de ácido metanosulfónico, ésteres de ácido clorofórmico como cloroformiato de metilo o cloroformiato de isobutilo, o cloruros de ácidos inorgánicos o anhídridos como oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo o cloruro de tionilo. Se prefiere usar cloruro de pivaloilo.

20 Como ácido para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (I) son adecuados, por ejemplo, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico, o ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Se prefiere usar ácido trifluoroacético.

25 Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) + (III) → (VI), por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP) o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere tetrahidrofurano o dimetilformamida.

30 Las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV) y (V) + (III) → (VI) se llevan a cabo por lo general en un intervalo de temperatura de -20°C a +60°C, preferiblemente de 0°C a +40°C. Las reacciones se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

35 La etapa de procedimiento (IV) + (V) → (I) se lleva a cabo por lo general en un intervalo de temperatura de -20°C a +100°C, preferiblemente de +50°C a +80°C. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

40 Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VI) + (II) → (I), por ejemplo, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes como acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o acetona. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere usar diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

45 Como agentes de condensación para una formación de amida en la etapa de procedimiento (VI) + (II) → (I) son adecuados, por ejemplo, carbodiimidas como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-dicyclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), o derivados de fosgeno como N,N'-carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolío como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolío-3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-isoxazolío-perclorato, o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroformiato de isobutilo, anhídrido del ácido propanofosfónico (PPA), éster dietílico del ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), así mismo como bases se usan carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina o N,N-diisopropiletilamina. Se prefieren TBTU, HATU o PPA, respectivamente en combinación con N,N-diisopropiletilamina.

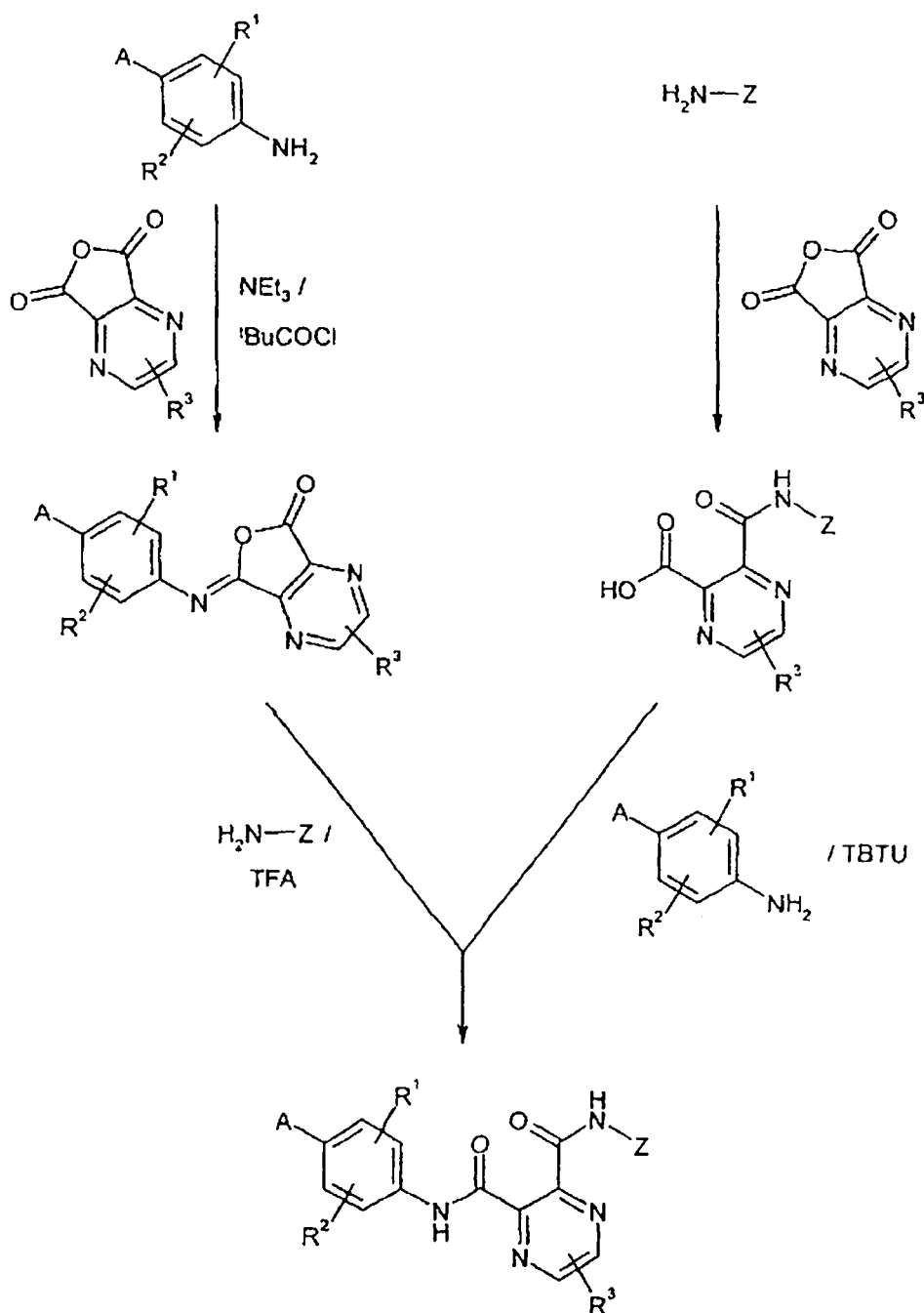
# ES 2 315 932 T3

La etapa de procedimiento (VI) + (II) → (I) se lleva a cabo por lo general en un intervalo de temperatura de -20°C a +60°C, preferiblemente de 0°C a +40°C. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

5 Los compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV) se pueden adquirir comercialmente, son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos conocidos de la bibliografía.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede aclarar con el siguiente esquema de síntesis:

Esquema



[Abreviaturas: tBu = terc-butilo; Et = etilo; TPTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio; TFA = ácido trifluoroacético].

## ES 2 315 932 T3

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro de actividad no predecible, de gran valor farmacológico, de forma particular una gran fuerza de acción así como un semiperiodo de vida biológico favorable.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores selectivos del factor de coagulación sanguínea Xa, que actúan particularmente como anticoagulantes.

10 Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

15 A las “enfermedades tromboembólicas” en el sentido de la presente invención pertenecen particularmente enfermedades como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (no STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, re-oclusiones y restenosis tras intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias de pulmón, trombosis venosa profunda y trombosis de venas del riñón, ataques isquémicos transitorios así como apoplejía trombótica y tromboembólica.

20 Por tanto, las sustancias son adecuadas también para la prevención y tratamiento de tromboembolias cardiogénas como, por ejemplo, isquemia cerebral, apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardiacas agudas, intermitentes o persistentes como, por ejemplo, fibrilación auricular, y aquellas que se someten a una cardioversión, además en pacientes con enfermedades con válvulas coronarias o con válvulas coronarias sintéticas. Adicionalmente los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de coagulación 25 intravascular diseminada (DIC).

Las complicaciones tromboembólicas se producen además en anemias hemolíticas miroangiopáticas, circulación sanguínea extracorporal como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas coronarias.

30 Además se tienen en cuenta también los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, además igualmente para la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Además se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para la inhibición del crecimiento tumoral y la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular condicionada por la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética 35 y otras enfermedades microvasculares así como para la prevención y tratamiento de complicaciones tromboembólicas como, por ejemplo, tromboembolias venosas, en pacientes de tumores, de forma particular aquellos que sufren intervenciones quirúrgicas superiores o una quimio- o radioterapia.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar adicionalmente también para impedir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo, para la conservación de productos sanguíneos y plasma, para la limpieza/pre-tratamiento de catéteres y otros coadyuvantes y equipos médicos, para el recubrimiento de superficies de plástico de coadyuvantes y equipos médicos usados *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que contienen el factor Xa.

45 Otro objeto de la presente publicación es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular las enfermedades citadas previamente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades 50 previamente citadas.

Otro objeto de la presente publicación es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades previamente citadas, con uso de una cantidad anticoagulatoriamente efectiva del compuesto de acuerdo con la invención.

55 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la reducción de la coagulación de la sangre *in vitro*, de forma particular en conservas sanguíneas o muestras biológicas que contienen el factor Xa, que se caracteriza porque se añade una cantidad anticoagulatoriamente efectiva del compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención 60 y uno o varios principios activos adicionales, de forma particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades citadas previamente. Como principios activos de combinación adecuados son de citar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- 65 • Hipolipidemiantes, de forma particular inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa;
- Agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, de forma particular inhibidores de la ACE (enzima de conversión de la angiotensina); antagonistas del receptor AII (angiotensina II); antagonistas del  $\beta$ -adreno-

## ES 2 315 932 T3

ceptor; antagonistas del alfa-1-adrenoceptor; diuréticos; bloqueadores del canal de calcio; sustancias que provocan un aumento de guanosinmonofosfato ciclico (GMPc) como, por ejemplo, estimuladores de la guanilatociclasa soluble;

- 5 • Activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombolisis/fibrinólisis como inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno (inhibidores PAI) o inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activada con trombina (inhibidores TAFI);
- 10 • Sustancias de efecto anticoagulador (anticoagulantes);
- Sustancias que inhiben la agregación de las plaquetas (inhibidores de agregación de las plaquetas, inhibidores de agregación de trombocitos);
- 15 • Antagonistas del receptor de fibrinógeno (antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa);
- así como antiarrítmicos.

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

25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin se pueden administrar de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, por el oído o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

30 Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada de compuestos de acuerdo con la invención, que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a jugo gástrico o de solubilización retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

40 Para las otras formas de administración de este tipo son adecuados, por ejemplo, formas medicinales de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones para la nariz, comprimidos para administrar lingual, sublingual o bucalmente, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, emplastos), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o prótesis endovasculares.

50 Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral.

55 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de forma conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/o olor.

60 Por lo general ha mostrado ser ventajoso administrar en administración por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la consecución de resultados efectivos. En administración por vía oral la dosificación alcanza de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

65 No obstante se puede requerir dado el caso desviarse de las cantidades citadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento

## ES 2 315 932 T3

temporal o intervalo en el que se realiza la aplicación. De este modo puede ser suficiente en algunos casos con menores cantidades de la cantidad mínima citada previamente, mientras que en otros casos se debe superar los límites superiores citados anteriormente. En casos de administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales durante el día.

5

Los ejemplos de realización siguientes aclaran la invención. La invención no se encuentra limitada por los ejemplos.

10 Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, en tanto no se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

### A. Ejemplos

#### 15 *Abreviaturas*

CL-EM	espectroscopia de masas acoplada con cromatografía líquida
DCI	ionización química directa (en EM)
20 DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
25 d.t.	del valor teórico (en rendimiento)
ee	exceso enantiomérico
EM	espectroscopia de masas
30 eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
35 h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, a alta presión
min	minuto(s)
40 RMN	resonancia magnética nuclear
RP	fase inversa (en HPLC)
45 RT	temperatura ambiente
R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano

50

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

##### Procedimiento 1

55

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

60

##### Procedimiento 2

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

## ES 2 315 932 T3

### Procedimiento 3

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

### Procedimiento 4

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

### Procedimiento 5

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

### Procedimiento 6

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

### Procedimiento 7

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

### Procedimiento 8

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

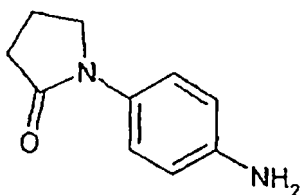
### Procedimiento 9

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

### 50 *Compuestos de partida e intermedios*

#### Ejemplo 1A

#### 55 *1-(4-Aminofenil)pirrolidin-2-ona*



65 La síntesis se realiza mediante reducción de 1-(4-nitrofenil)-2-pirrolidinona, véase Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem. 1955, 596, 209.

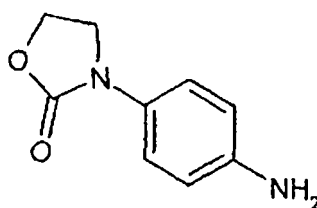
## ES 2 315 932 T3

### Ejemplo 2A

#### 3-(4-Aminofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

5

10



15

La síntesis se realiza del modo conocido de la bibliografía, véase M. Artico y col., *Fármaco Ed. Sci.* 1969, 24, 179-190.

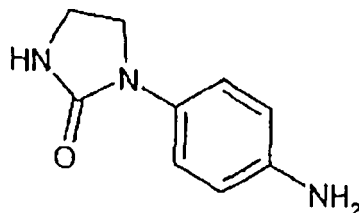
### Ejemplo 3A

20

#### 1-(4-Aminofenil)imidazolidin-2-ona

25

30



35

Se disuelven 2,0 g (9,6 mmol) de 1-(4-nitrofenil)imidazolidin-2-ona [sintetizado por reacción de Mitsunobu de 1-(2-hidroxietil)-3-(4-nitrofenil)urea, véase T.H. Kim, G.J. Lee, M.-H. Cha, *Synth. Commun.* 1999, 29, 2753-2758] en 20 ml de DMF/THF (1:1), se adicionan 200 mg de paladio sobre carbón activo (al 5%) y se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal. Después de 12 horas se succiona la mezcla de reacción con tonsilo sobre Celite, se lava con THF, se concentra el filtrado y se seca el residuo a alto vacío.

40

Rendimiento: 1,7 g (93% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 0,31$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 178$   $[M+H]^+$ .

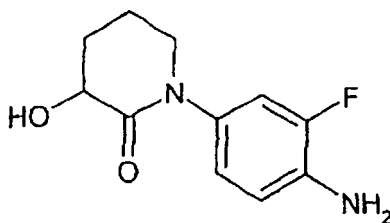
45

### Ejemplo 4A

#### 1-(4-Amino-3-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-2-ona

50

55



60

La síntesis se realiza de forma análoga a un procedimiento conocido de la bibliografía [A. Klapers y col., *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7421-7428] a partir de 2-fluoro-4-yodoanilina y 3-hidroxipiperidin-2-ona [síntesis, véase I.S. Hutchinson y col., *Tetrahedron* 2002, 58, 3137-3143]:

65

Se agita una suspensión de 6,45 g (27,2 mmol) de 2-fluoro-4-yodoanilina, 3,92 g (34,0 mmol, 1,25 eq.) de 3-hidroxipiperidin-2-ona, 1,04 g (5,5 mmol, 0,2 eq.) de yoduro de cobre (I), 11,56 g (54,5 mmol, 2 eq.) de fosfato de potasio y 1,2 ml (10,9 mmol, 0,4 eq.), N,N-dimetiletilendiamina en 157 de dioxano en argón durante la noche a reflujo. Se añaden otros 1,04 g (5,5 mmol, 0,2 eq.) de yoduro de cobre (I) y 0,9 ml (8,2 mmol, 0,3 eq.) de N,N-

## ES 2 315 932 T3

dimetiletilendiamina, y se agita la mezcla de reacción otras 8 horas a reflujo. Se filtra la suspensión en una capa de tierra de diatomeas y se lava el residuo con una mezcla de diclorometano y metanol (1:1). Se concentran los filtrados reunidos a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 60, eluyente: diclorometano/metanol 100:1 → 40:1).

5 Rendimiento: 2,57 g (41% del valor teórico)

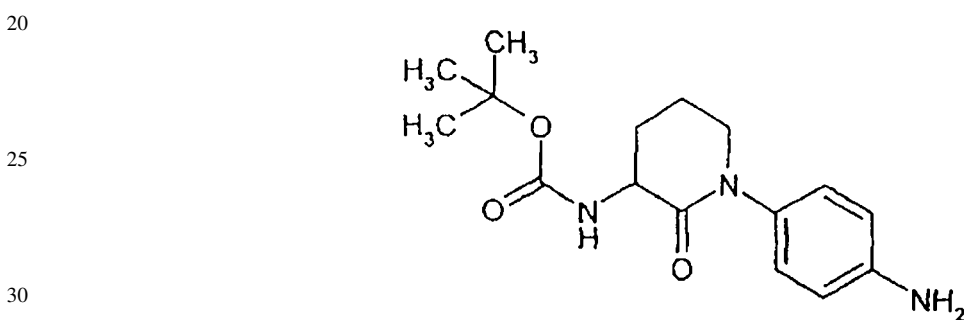
HPLC (procedimiento 9):  $R_t = 1,52$  min;

10 EM (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 242$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ;

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 6,94$  (d, 1H), 6,81-6,65 (m, 2H), 5,12 (s a, 2H), 3,99 (dt, 1H), 3,63-3,39 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 2,00-1,62 (m, 4H).

15 Ejemplo 5A

*[1-(4-Aminofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo*



35 La síntesis se realiza de forma análoga a un procedimiento conocido de la bibliografía [A. Klappers y col., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7421-7428] a partir de 7,48 g (34,2 mmol) de 4-yodoanilina y 9,00 g (42,00 mmol, 1,23 eq.) de (2-oxopiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo [síntesis, véase K.-L. Yu y col., J. Med. Chem. 1988, 31, 1430-1436]; véase también el ejemplo 4A.

Rendimiento: 6,4 g (60% del valor teórico)

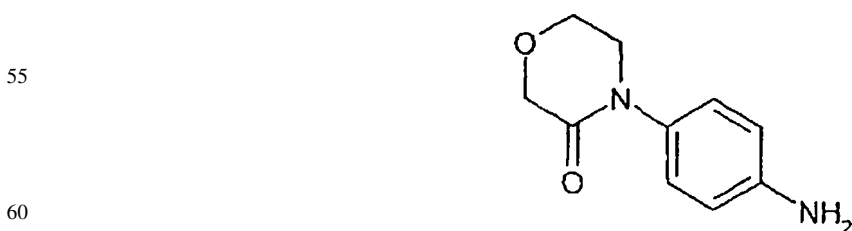
40 HPLC (procedimiento 9):  $R_t = 3,50$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 306$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

45 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 6,85$  (d, 1H), 6,52 (d, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,10-3,94 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,95-1,69 (m, 3H).

Ejemplo 6A

50 *4-(4-Aminofenil)morfolin-3-ona*



65 La síntesis se realiza mediante sustitución de 4-fluoronitrobenzoceno con morfolin-3-ona [J.-M. Lehn, F. Montavon, Helv. Chim. Acta 1976, 59, 1566-1583] y a continuación reducción de la 4-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona (véase el documento WO 01/47919, compuestos de partida I o bien n, páginas 55 a 57).

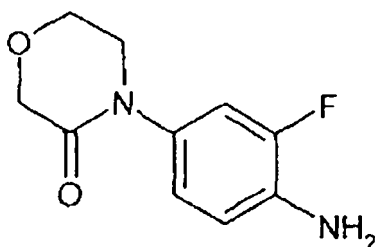
## ES 2 315 932 T3

### Ejemplo 7A

#### 4-(4-Amino-3-fluorofenil)morfolin-3-ona

5

10



15

La síntesis se realiza de forma análoga a un procedimiento conocido de la bibliografía [A. Klapers y col., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7421-7428] a partir de 5,0 g (21,1 mmol) de 2-fluoro-4-yodoanilina y 2,6 g (26 mmol, 1,23 eq.) de morfolin-3-ona; véase también el ejemplo 4A.

20

Rendimiento: 4,2 g (94% del valor teórico).

HPLC (procedimiento 2):  $R_t = 0,85$  min;

25

EM (ESIpos):  $m/z = 211$  [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,06$  (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,18 (s a, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,62 (t, 2H).

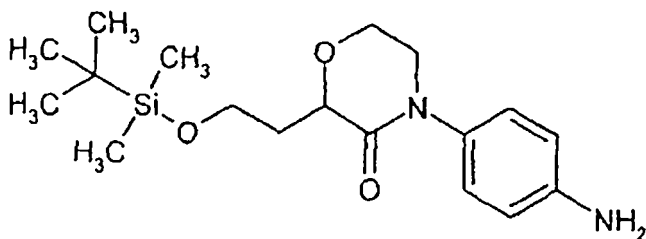
30

### Ejemplo 8A

#### 4-(4-Aminofenil)-2-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}etil)morfolin-3-ona

35

40



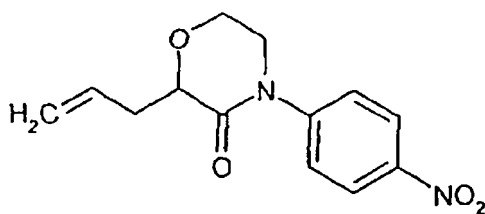
45

Etapa a)

#### 2-alil-4-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona

50

55



60

Se añaden a una solución de 13,7 g (81,9 mmol, 1,4 eq.) 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-ida de litio en 400 ml de THF a -70°C en argón, 13,0 g (58,5 mmol) de 4-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona [J.-M. Lehn, F. Montavon, Helv. Chim. Acta 1976, 59, 1566-1583]. Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos y luego se añaden 5,4 ml (58,5 mmol, 1,0 eq.) de 3-yodo-1-propeno, que se filtraron previamente sobre un poco de óxido de aluminio con THF. Se deja que la mezcla de reacción llegue lentamente hasta temperatura ambiente, se concentra hasta aproximadamente 100 ml de volumen y se adiciona una mezcla de diclorometano y agua. Tras la separación de fases se extrae la fase acuosa con diclorometano, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 60, eluyente: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

65

## ES 2 315 932 T3

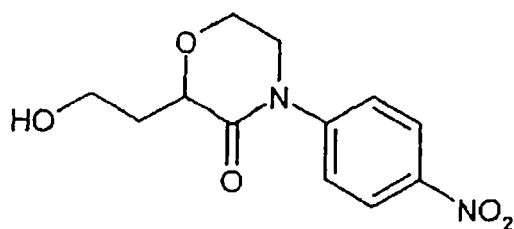
Rendimiento: 4,1 g (27% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,78$  min;

5 EM (ESIpos):  $m/z = 263$   $[M+H]^+$ .

Etapa b)

10 *2-(2-hidroxietyl)-4-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona*



15

20

25

30

Se adicionan a una solución de 1,33 g (5,07 mmol) de 2-alil-4-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona en 60 ml de tetrahidrofurano/agua (1:1) a temperatura ambiente, 0,62 ml (0,10 mmol, 0,02 eq.) de una solución de tetraóxido de osmio acuosa al 4% y 3,25 g (15,2 mmol, 3 eq.) de peryodato de sodio. Se agita la mezcla de reacción durante 1,3 horas a temperatura ambiente y se diluye con una mezcla de agua y diclorometano. Tras la separación de fases se extrae la fase acuosa con diclorometano, y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se recoge el residuo en 40 ml de tetrahidrofurano/agua (1:1), se adiciona a la solución de reacción a temperatura ambiente 96 mg (2,5 mmol, 0,5 eq.) de borohidruro de sodio y se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. Tras adición de una mezcla de agua y diclorometano y separación de fases se extrae la fase acuosa con diclorometano, y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida: (gel de sílice 60, eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 10:1).

Rendimiento: 1,1 g (80% del valor teórico).

35

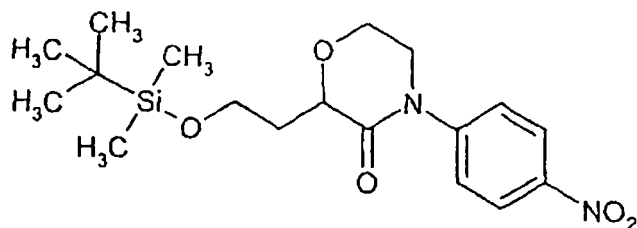
CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,49$  min;

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

40

Etapa c)

45 *2-(2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)etyl)-4-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona*



50

55

Se adicionan a una solución de 1,10 g (4,13 mmol) de 2-(2-hidroxietyl)-4-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona en 7 ml de DMF a temperatura ambiente, 563 mg (8,26 mmol, 2 eq.) de imidazol y 934 mg (6,20 mmol, 1,5 eq.) de cloruro de terc-butildimetilsililo y se agita durante la noche a 90°C. Se añade la mezcla de reacción en solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Tras adición de dietiléter y separación de fases se extrae la fase acuosa con dietiléter, y se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se usa el producto bruto sin más purificación en la siguiente etapa.

60

Rendimiento: 1,67 g (97% de pureza)

65

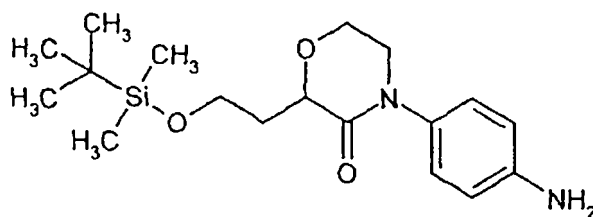
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,87$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 381$   $[M+H]^+$ .

## ES 2 315 932 T3

Etapa d)

*4-(4-aminofenil)-2-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}etil)morfolin-3-ona*



Se adicionan a una solución de 1,2 g (3,15 mmol) de 2-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}etil)-4-(4-nitrofenil)-morfolin-3-ona en 15 ml de etanol y 10 ml de agua a temperatura ambiente 5,0 ml de una solución de tricloruro de hierro acuosa al 5% y 652 mg (11,7 mmol, 3,7 eq.) de polvo de hierro y se agita durante 2,5 horas a reflujo. Se filtra la solución de reacción en caliente sobre Celite y se concentra a vacío. Tras adición de agua y diclorometano se ajusta alcalinidad con unas gotas de solución de amoníaco y se filtra de nuevo sobre Celite. Tras separación de fases se extrae la fase acuosa con diclorometano, y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío.

Rendimiento: 899 mg (95% de pureza, 77% del valor teórico)

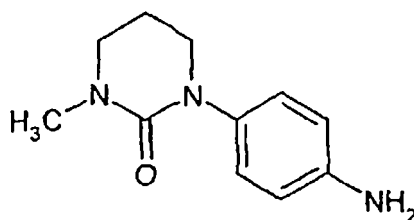
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,23$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 351$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,00$  (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 4,30 (dd, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,82-3,70 (m, 3H), 3,50-3,39 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

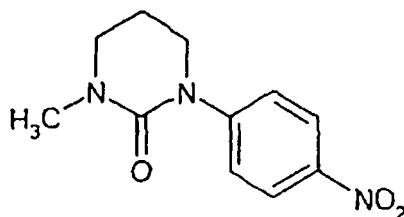
Ejemplo 9A

*1-(4-Aminofenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona*



Etapa a)

*1-metil-3-(4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona*



Se adicionan a una solución de 10,0 g (87,6 mmol) de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona [síntesis, véase el documento DE 1121617; Chem. Abstr. 1962, 56, 11601g] en 300 ml de DMF en argón a temperatura ambiente, 14,8 g (131,4 mmol, 1,5 eq.) de terc-butilato de potasio y se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación se adicionan en porciones a la mezcla de reacción 14,8 g (105,1 mmol, 1,2 eq.) de 1-fluoro-4-nitrobenceno, se agita

## ES 2 315 932 T3

5 durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentra a vacío. Se recoge el residuo en una mezcla de solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y acetato de etilo. Tras la separación de las fases se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se agita el residuo en tolueno, se separa por filtración y se seca a vacío.

Rendimiento: 9,4 g (46% del valor teórico)

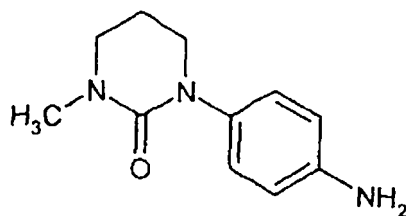
10 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,68$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 236$   $[M+H]^+$ ;

15 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,14$  (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,05 (t, 2H).

Etapa b)

20 *1-(4-aminofenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona*



35 Se adicionan a una solución de 10,0 g (42,5 mmol) de 1-metil-3-(4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona en 400 ml de THF en argón, 2,0 g de paladio sobre carbón activo (al 5%) y se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal durante la noche. Se filtra con succión la mezcla de reacción con tonsilo sobre Celite, se lava con metanol y se concentra y seca el filtrado a vacío.

Rendimiento: 8,6 g (99% del valor teórico)

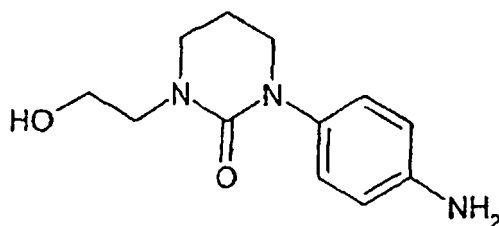
40 CL-EM (procedimiento 5):  $R_t = 2,00$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 206$   $[M+H]^+$ ;

45 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 6,82$  (d, 2H), 6,48 (d, 2H), 4,88 (s a, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,98 (quintete, 2H).

Ejemplo 10A

50 *1-(4-Aminofenil)-3-(2-hidroxietil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona*

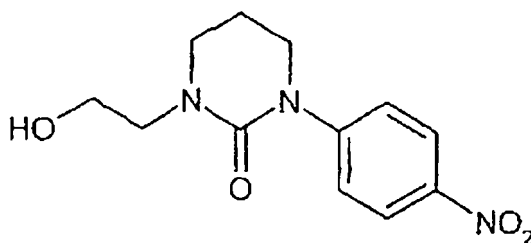


65

## ES 2 315 932 T3

Etapa a)

*1-(2-hidroxietil)-3-(4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona*



La síntesis se realiza de forma análoga a un procedimiento conocido en la bibliografía [A. Klapers y col., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7421-7428] a partir de 5,00 g (20,1 mmol) de 1-yodo-4-nitrobenzoceno y 3,56 g (24,7 mmol, 1,23 eq.) de 1-(2-hidroxietil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona [síntesis, véase el documento DE 1121617; Chem. Abstr. 1962, 56, 11601g]; véase también el ejemplo 4A.

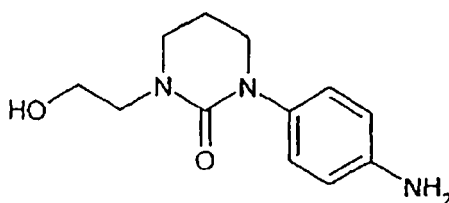
Rendimiento: 2,93 g (51% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,49$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 266$  [M+H]<sup>+</sup>;

Etapa b)

*1-(4-aminofenil)-3-(2-hidroxietil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona*



Se adicionan a una solución de 200 mg (0,75 mmol) de 1-(2-hidroxietil)-3-(4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona en 10 ml de metanol en argon, 35 mg de paladio sobre carbón activo (al 10%) y se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal durante 2 horas. El catalizador se separa sobre una capa de gel de sílice y se concentra el filtrado a vacío. Se agita el residuo en dietiléter, se separa por filtración y se seca a vacío.

Rendimiento: 156 mg (88% del valor teórico)

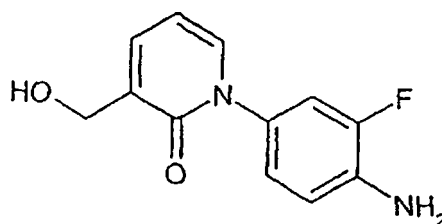
HPLC (rendimiento 9):  $R_t = 2,47$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 236$  [M+H]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 6,84$  (d, 2H), 6,48 (d, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,54-3,43 (m, 4H), 3,39 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 1,95 (c, 2H).

Ejemplo 11A

*1-(4-Amino-3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona*



## ES 2 315 932 T3

La síntesis se realiza de forma análoga a la síntesis del ejemplo 4A a partir de 5,39 g (22,8 mmol) de 4-yodo-2-fluoroanilina y 4,00 g (28,5 mmol, 1,25 eq.) de 3-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona [síntesis, véase S. McN. Sieburth y col., Chem. Commun. 1996, 19, 2249-2250].

5 Rendimiento: 3,46 (65% del valor teórico)

HPLC (procedimiento 9):  $R_t = 2,44$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 235$  [M+H]<sup>+</sup>;

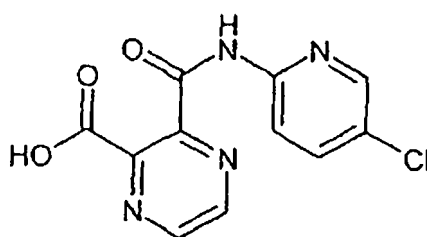
10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,48$  (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,30 (t, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,11 (t, 1H), 4,31 (d, 2H).

15 Ejemplo 12A

Ácido 3-[[5-cloropiridin-2-il)amino]carbonil]pirazin-2-carboxílico

20



25

30 Se disuelven 68,0 g (0,53 mol) de 2-amino-5-cloropiridina en 1100 ml de THF y se adiciona en porciones 95,3 g (0,63 mol) de anhídrido de ácido 2,3-pirazindicarboxílico. Se agita la suspensión durante una hora a temperatura ambiente. A continuación se filtra el precipitado. Se concentra el filtrado y se reúne el residuo con el precipitado. Se agita en dietiléter, se filtra de nuevo y se seca a vacío.

35 Rendimiento: 154 g (99% del valor teórico)

HPLC (procedimiento 9):  $R_t = 3,50$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 279$  [M+H]<sup>+</sup>;

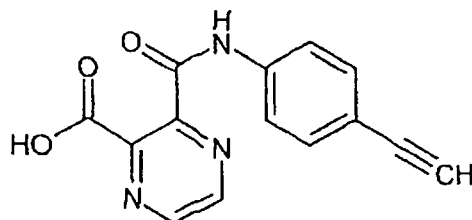
40

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13,89$  (s a, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,90 (dd, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H).

45 Ejemplo 13A

Ácido 3-[[4-etinilfenil)amino]carbonil]pirazin-2-carboxílico

50



55

60 Se hacen reaccionar 500 mg (4,27 mmol) de 4-etinilanilina y 641 mg (4,27 mmol) de anhídrido del ácido 2,3-pirazindicarboxílico de forma análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 12A.

Rendimiento: 1,08 g (96% de pureza, 91% del valor teórico)

HPLC (procedimiento 3):  $R_t = 1,49$  min;

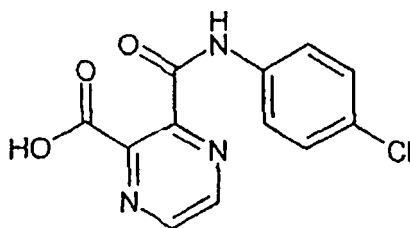
65

EM (ESIpos):  $m/z = 224$  [M+H-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

## ES 2 315 932 T3

### Ejemplo 14A

#### Ácido 3-[[4-(4-clorofenil)amino]carbonilpirazin-2-carboxílico



Se hacen reaccionar 100 mg (0,78 mmol) de 4-cloroanilina y 118 mg (0,78 mmol) de anhídrido del ácido 2,3-pirazindicarboxílico de forma análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 12A.

Rendimiento: 115 mg (53% del valor teórico)

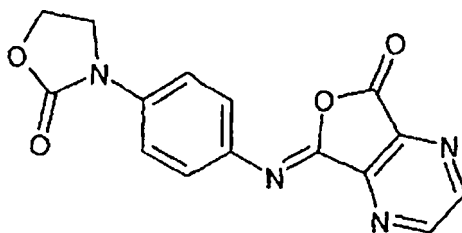
HPLC (procedimiento 1):  $R_t = 1,28$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 234$   $[M+H-CO_2]^+$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 13,80$  (s a, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,90 (dd, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,44 (d, 2H).

### Ejemplo 15A

#### 7-[[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]imino]furo[3,4-b]pirazin-5(7H)-ona



Se disuelven 1,07 g (6 mmol) de 3-(4-aminofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (ejemplo 2A) en argón en 15 ml de DMF absoluto. Se añaden luego 0,9 g (6 mmol) de anhídrido del ácido pirazondicarboxílico y se agita la solución de reacción durante 1 hora. Tras adición de 0,75 ml (0,55 g, 5,4 mmol) de trietilamina y 0,81 ml (0,8 g, 6,6 mmol) de cloruro de pivaloilo se agita la mezcla de reacción durante 0,5 horas a temperatura ambiente y luego se diluye con agua. Se separan los cristales por filtración con succión, se lavan con metanol y terc-butilmetiléter y se secan a vacío.

Rendimiento: 1,4 g (75% del valor teórico)

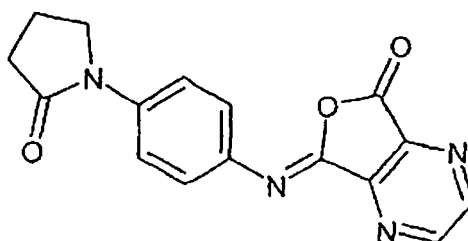
CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,51$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 311$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,05$  (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,5 (tr, 2H), 4,15 (tr, 2H).

### Ejemplo 16A

#### 7-[[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]imino]furo[3,4-b]pirazin-5(7H)-ona



## ES 2 315 932 T3

Se realiza la síntesis de forma análoga a la síntesis del ejemplo 15A a partir de 1,06 g (6 mmol) de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (ejemplo 1A) y 0,9 (6 mmol) de anhídrido del ácido pirazindicarboxílico.

Rendimiento: 0,98 g (53% del valor teórico)

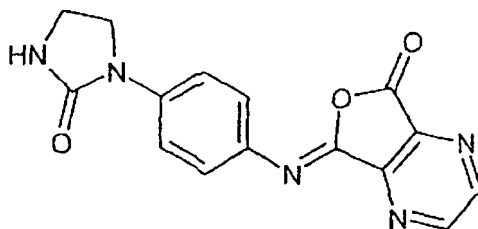
CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,59$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 309$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,05$  (s, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,9 (tr, 2H), 2,55 (tr, 2H), 2,1 (quintuplete, 2H).

### Ejemplo 17A

7-[[4-(2-Oxoimidazolidin-1-il)fenil]imino]furo[3,4-b]pirazin-5(7H)-ona



Se realiza la síntesis de forma análoga a la síntesis del ejemplo 15A a partir de 1,32 g (7,45 mmol) de 1-(4-aminofenil)imidazolidin-2-ona (ejemplo 3A) y 1,12 (7,45 mmol) de anhídrido del ácido pirazindicarboxílico.

Rendimiento: 1,08 g (47% del valor teórico)

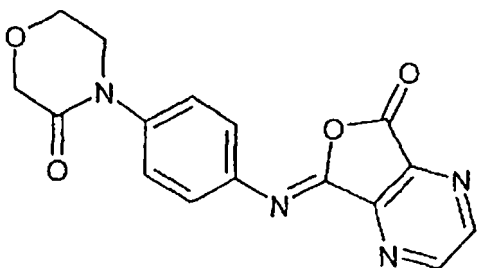
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,18$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 310$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,05$  (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,9 (tr, 2H), 3,45 (tr, 2H).

### Ejemplo 18A

7-[[4-(3-Oxomorfolin-4-il)fenil]imino]furo[3,4-b]pirazin-5(7H)-ona



Se realiza la síntesis de forma análoga a la síntesis del ejemplo 15A a partir de 1,15 g (6 mmol) de 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (ejemplo 6A) y 0,9 (6 mmol) de anhídrido del ácido pirazindicarboxílico.

Rendimiento: 1,3 g (69% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,30$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 325$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,1$  (s, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,09 (tr, 2H), 3,8 (dd, 2H).

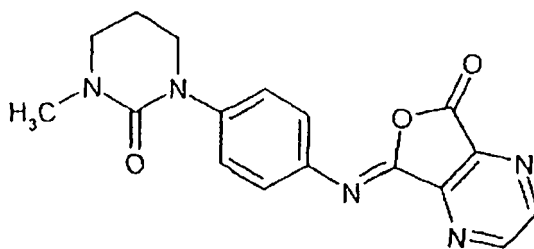
## ES 2 315 932 T3

### Ejemplo 19A

7-[[4-(3-Metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]imino]furo[3,4-b]pirazin-5-(7H)-ona

5

10



15

Se realiza la síntesis de forma análoga a la síntesis del ejemplo 15A a partir de 1,23 g (6 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (ejemplo 9A) y 0,9 (6 mmol) de anhídrido del ácido pirazindicarboxílico.

20

Rendimiento: 1,3 g (64% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,56$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 338$   $[M+H]^+$ ;

25

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,05$  (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 3,75 (tr, 2H), 3,4 (tr, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,1 (quinteto, 2H).

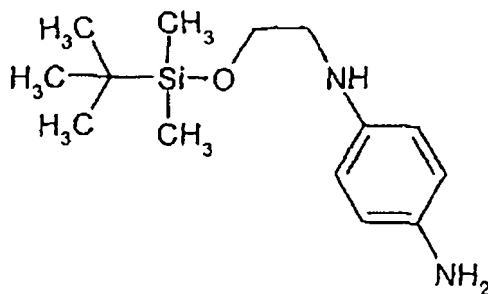
30

### Ejemplo 20A

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

35

40



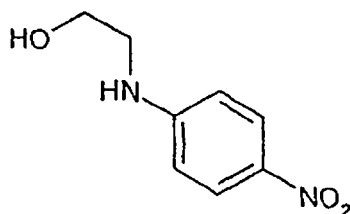
45

Etapa a)

2-[(4-nitrofenil)amino]etanol

50

55



60

Se adicionan a una solución de 101 g (715 mmol) de 4-fluoronitrofenol en 500 ml de etanol, 130 ml (2,15 mol, 3 eq.) de 2-aminoetanol y 274 ml (1,57 mol, 2,2 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción a 50°C durante la noche, a continuación se adicionan otros 86 ml (1,43 mol, 2,0 eq.) de 2-aminoetanol y 249 ml (1,43 mol, 2,0 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita otras 12 horas a 50°C. Se concentra la solución de reacción a vacío y se agita el residuo con 600 ml de agua. Se separa por filtración el residuo que se genera, se lava varias veces con agua y se seca.

65

Rendimiento: 127 g (97% del valor teórico)

## ES 2 315 932 T3

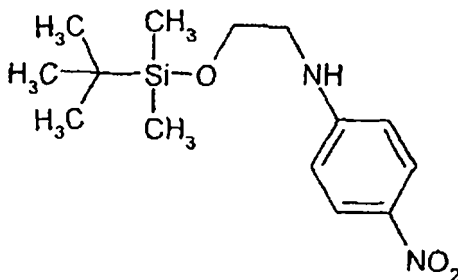
CL-EM (procedimiento 5):  $R_t = 2,32$  min;

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

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

Etapa b)

10 *N*-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-nitroanilina



25 Se adicionan a una solución de 30,8 g (169 mmol) de 2-[(4-nitrofenil)amino]etanol en 300 ml de DMF a temperatura ambiente, 30,6 g (203 mmol, 1,2 eq.) de *tert*-butildimetilclorosilano y 17,3 g (254 mmol, 1,54 eq.) de imidazol y se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se disuelve el residuo en 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Tras separación de las fases se extrae la fase acuosa tres veces respectivamente con 80 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con 100 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío.

Rendimiento: 49,7 g (cuantitativo)

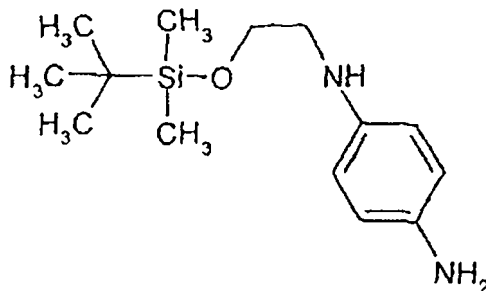
CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 3,09$  min;

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

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

Etapa c)

45 *N*-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)bencen-1,4-diamina



55 Se adicionan a una solución de 59,5 g (201 mmol) de *N*-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-nitroanilina en 500 ml de etanol en argón, 4 g de paladio sobre carbón activo (al 10%) y se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal. Se lava el catalizador sobre una capa filtrante, se lava con etanol y se concentra el filtrado a vacío.

Rendimiento: 53 g (cuantitativo)

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

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

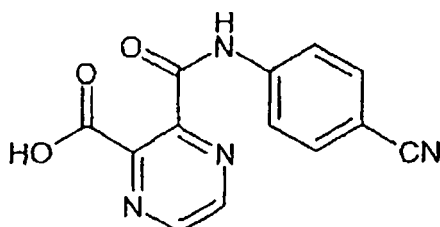
## ES 2 315 932 T3

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,42-6,30 (m, 4H), 4,48 (t, 1H), 4,21 (s a, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,0 (s, 6H),

### 5 Ejemplo 21A

*Ácido 3-[[4-Cianofenil]amino]carbonil]pirazin-2-carboxílico*

10



15

Se hacen reaccionar 1,0 g (8,5 mmol) de 4-aminobenzonitrilo y 1,3 g (8,5 mmol) de anhídrido del ácido 2,3-pirazindicarboxílico de forma análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 12A.

20

Rendimiento: 2,1 g (92% del valor teórico)

HPLC (procedimiento 3): R<sub>t</sub> = 1,06 min;

25

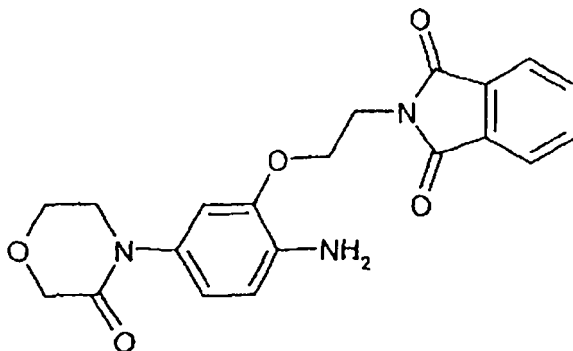
EM (ESI<sup>pos</sup>). m/z = 225 [M+H-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): δ = 13,92 (s a, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,92 (dd, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

### 30 Ejemplo 22A

*2-[2-[2-Amino-5-(3-oxomorfolin-4-il)fenoxi]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona*

35



40

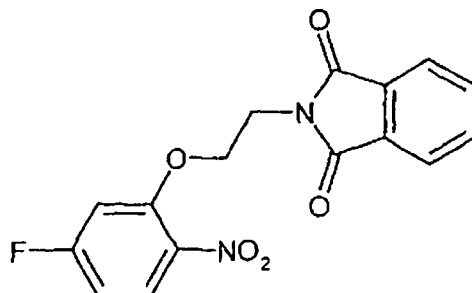
45

Etapa a)

50

*2-[2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona*

55



60

65

Se adicionan a 70,2 g (446,8 mmol) de 5-fluoro-2-nitrofenol, 130 ml de DMF y 92,6 g (670,2 mmol, 1,5 eq.) de carbonato de potasio. A esto se añade una solución de 11,1 g (67,0 mmol, 0,15 eq.) de yoduro de potasio y 113,5 g (446,8 mmol, 1,0 eq.) de N-(2-bromoetil)ftalimida en 200 ml de DMF. Se agita la suspensión durante 16 horas a 80°C. Se añaden después de enfriar hasta temperatura ambiente 1300 ml de agua. Se agita una hora a temperatura ambiente y

## ES 2 315 932 T3

a continuación se separa el sólido por filtración. Se lava el residuo tres veces con 200 ml de agua y 200 ml de dietiléter. Se seca el sólido a 85°C a alto vacío.

Rendimiento: 89,1 g (90% de pureza, 54% del valor teórico)

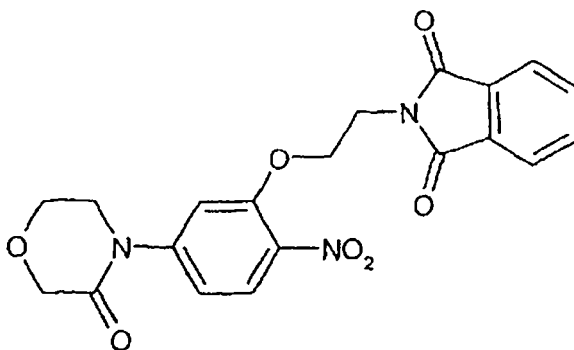
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,09$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 331$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,97-7,93$  (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 4H), 7,38 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,45 (t, 2H), 4,00 (t, 2H).

Etapa b)

*2-[2-[2-nitro-5-(3-oxomorfolin-4-il)fenoxi]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona*



Se adicionan a una solución de 1,81 g (17,91 mmol) de morfolin-3-ona [E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 1967, 79, 188] en 100 ml de DMF, 3,02 g (26,87 mmol, 1,5 eq.) de terc-butilato de potasio y 7,10 g (21,50 mmol, 1,2 eq.) de 2-[2-(5-fluoro-2-nitrofenoxi)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. Se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y luego durante 4 horas a 80°C. Después de enfriar se añaden 400 ml de agua así como 200 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa de nuevo dos veces con 100 ml de diclorometano cada vez. Se concentran las fases orgánicas reunidas a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98:2) y a continuación mediante HPLC preparativa de fase inversa.

Rendimiento: 940 mg (13% del valor teórico)

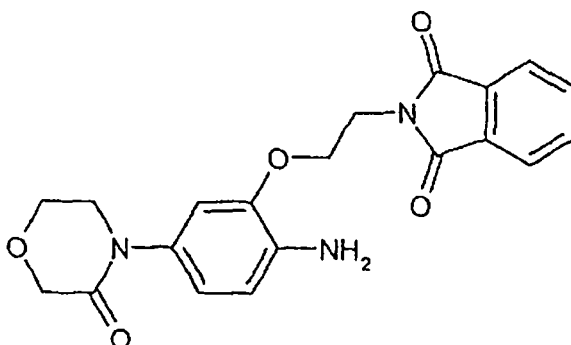
CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,73$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 412$   $[M+H]^+$ ;

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,91-7,84$  (m, 5H), 7,47 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,02-3,97, (m, 4H), 3,81 (t, 2H).

Etapa c)

*2-[2-[2-amino-5-(3-oxomorfolin-4-il)fenoxi]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona*



## ES 2 315 932 T3

Se adicionan a una suspensión en argón de 935 mg (2,27 mmol) de 2-{2-[2-nitro-5-(3-oxomorfolin-4-il)fenoxi]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 100 ml de una mezcla de etanol/metanol/diclorometano (1:1:1), 121 mg (0,11 mmol, 0,05 eq.) de paladio sobre carbón (al 10%). Se hidrogena durante 16 horas a temperatura ambiente y a presión normal. Tras filtración sobre tierra de diatomeas se concentra la solución a vacío y se purifica el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éster etílico del ácido acético/metanol 98:2). Se agita el producto obtenido en dietiléter y se seca a alto vacío.

Rendimiento: 547 mg (78% de pureza, 49% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,37$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 382 [M+H]^+$ .

### 15 Ejemplos de realización

Procedimiento general 1

*Apertura de feniliminofuro[3,4-b]pirazin-5(7H)-ona*

Se disuelven 0,1 mmol de feniliminofuro[3,4-b]pirazin-5-(7H)-ona en argón en 0,15 ml de DMF absoluto. Luego se incorporan 7,7  $\mu$ l (11,4 mg, 0,1 mmol) de ácido trifluoroacético y 0,1 ó 0,2 mmol de derivado de anilina y se agita la mezcla de reacción durante la noche a 70°C. Se diluye la mezcla de reacción tras enfriamiento con 0,1 ml de DMF y un poco de agua y se filtra. Se purifica el filtrado mediante HPLC preparativa (columna: Machery Nagel VP50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 5  $\mu$ m, 21 x 50 mm; volumen de inyección: 500  $\mu$ l; eluyente A = agua + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B = acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% de B  $\rightarrow$  2 min 10% de B  $\rightarrow$  6 min 90% de B  $\rightarrow$  7 min 90% de B  $\rightarrow$  7,1 min 10% de B  $\rightarrow$  8 min 10% de B; flujo: 25 ml/min; longitud de onda: 220 nm). Las fracciones que contienen producto se concentran a vacío.

Procedimiento general 2

*Acoplamiento de amida - procedimiento 1*

Se disponen ácido 3-{[arilamino]carbonil}pirazin-2-carboxílico y N,N-diisopropiletilamina (1,05 eq.) en diclorometano y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se gotea una solución del derivado de anilina (1,0 eq.) en diclorometano. Se añade tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,05 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se lava la solución de reacción con agua, con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y de nuevo con agua. Se separa el disolvente a vacío y se adiciona al residuo éster etílico del ácido acético. Se separa el sólido precipitado por filtración y se lava con pentano. Se concentra el filtrado a vacío y se purifica el residuo por cromatografía en columna.

Procedimiento general 3

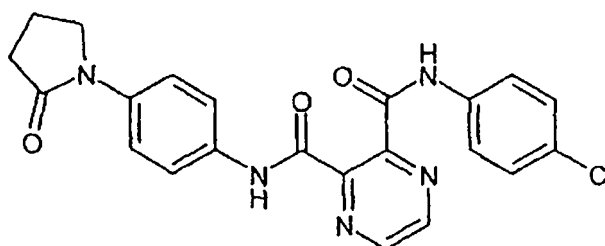
*Acoplamiento de amida - procedimiento II*

Se incorpora a una solución del derivado de anilina (1,0 eq.) en diclorometano, N,N-diisopropiletilamina (10,0 eq.). A continuación se incorporan ácido 3-{[arilamino]carbonil}pirazin-2-carboxílico (1,1 eq.) y anhídrido de ácido n-propanofosfónico (n-PPA) (2,0 eq.). Se separa la suspensión de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se separa el disolvente a vacío. Se recoge el residuo en DMSO y se purifica mediante HPLC de fase inversa (eluyente: agua/acetonitrilo 90:10  $\rightarrow$  2:98).

Según el procedimiento general 1 se sintetizan los siguientes compuestos partiendo del ejemplo 16A:

Ejemplo 1

*N-(4-Clorofenil)-N'-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida*



## ES 2 315 932 T3

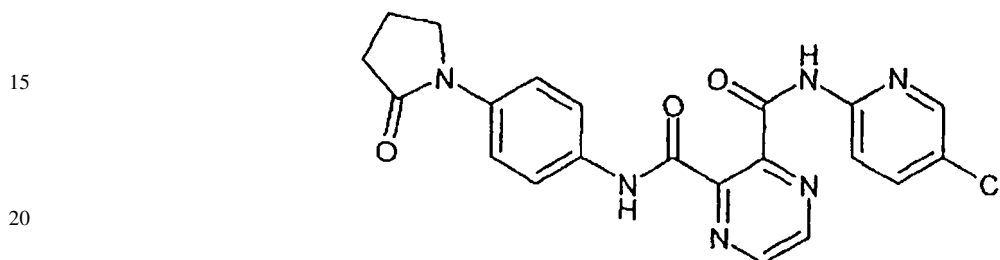
Rendimiento: 11,3 mg (26% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,84$  min;

5 EM (ESIpos):  $m/z = 436$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 2

10 *N*-(5-Cloropiridin-2-il)-*N'*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



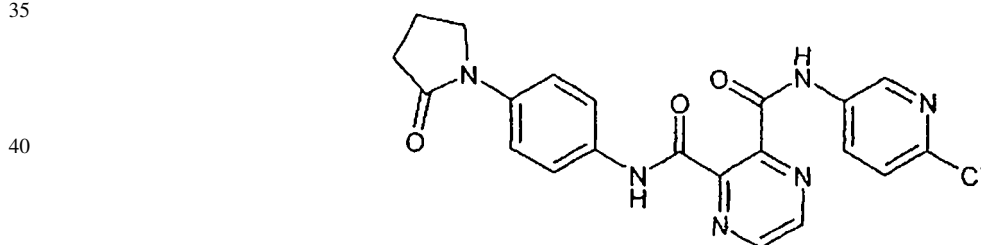
Rendimiento: 3 mg (7% del valor teórico)

25 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,96$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 437$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 3

30 *N*-(6-Cloropiridin-3-il)-*N'*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



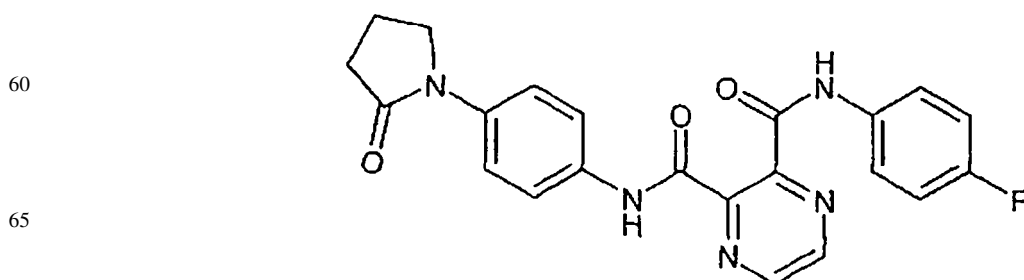
45 Rendimiento: 12 mg (27% del valor teórico)

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

50 EM (ESIpos):  $m/z = 437$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 4

55 *N*-(7-Fluorofenil)-*N'*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



## ES 2 315 932 T3

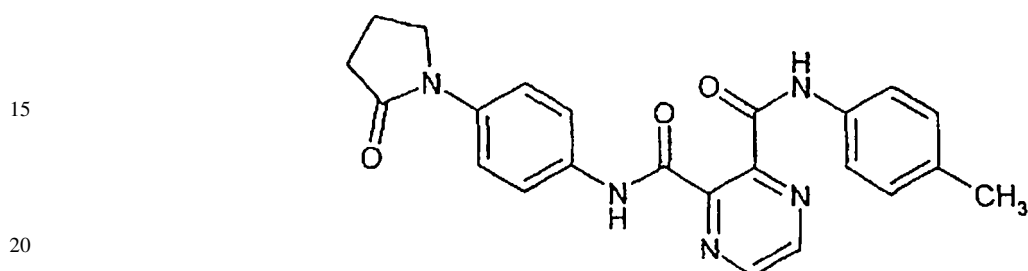
Rendimiento: 26 mg (62% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 4):  $R_t = 2,07$  min;

5 EM (ESIpos):  $m/z = 420$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 5

10 *N*-(4-Metilfenil)-*N'*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



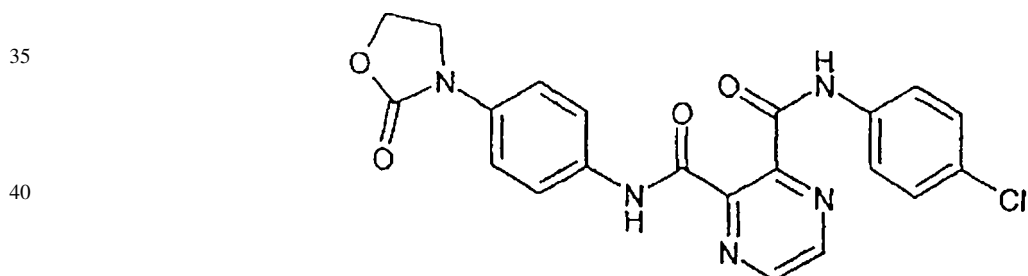
Rendimiento: 14 mg (34% del valor teórico)

25 CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,98$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 416$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 6

30 *N*-(4-Clorofenil)-*N'*-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



45 Se sintetiza el compuesto del título según el procedimiento general 1 partiendo del ejemplo 15A.

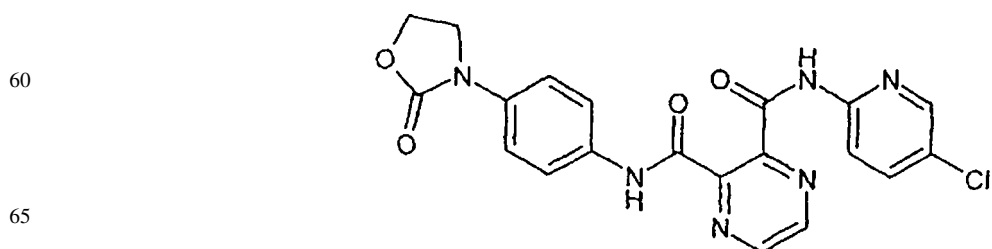
Rendimiento: 5 mg (11% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,82$  min;

50 EM (ESIpos):  $m/z = 438$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 7

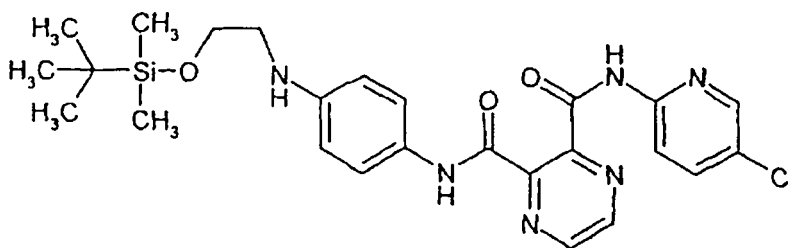
55 *N*-(5-Cloropiridin-2-il)-*N'*-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



## ES 2 315 932 T3

Etapa a)

*N*-4-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil]-*N'*-(5-cloropiridin-2-il)pirazin-2,3-dicarboxamida



Se hacen reaccionar según el procedimiento general 2, 104,5 g (0,38 mol) del compuesto del ejemplo 12A y 100,0 g (0,38 mol) del compuesto del ejemplo 20A.

Rendimiento: 101,3 mg (51% del valor teórico)

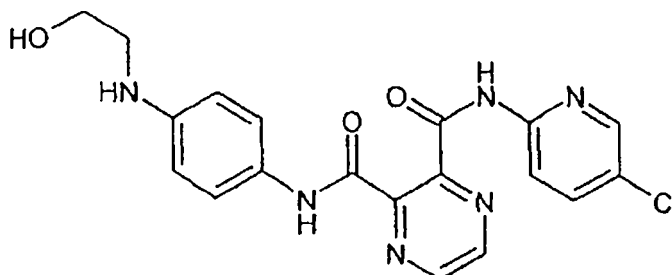
CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 2,96$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 527$  [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 11,07$  (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,53 (d, 2H), 5,40 (t, NH), 3,67 (t, 2H), 3,10 (dt, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa b)

*N*-(5-cloropiridin-2-il)-*N'*-[4-(2-hidroxi)etil]amino]fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



Se disuelven 10,0 g (19,0 mmol) de *N*-4-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil]-*N'*-(5-cloropiridin-2-il)pirazin-2,3-dicarboxamida en 50 ml de THF y se adicionan a 0°C 37,9 ml (9,9 g, 37,9 mmol) de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio. Se deja calentar la solución de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se agita el sólido obtenido, se separa por filtración y se seca a vacío.

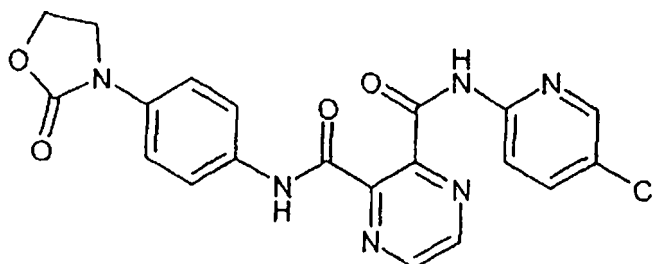
Rendimiento: 4,9 mg (63% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,54$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 413$  [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa c)

*N*-(5-cloropiridin-2-il)-*N'*-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



## ES 2 315 932 T3

Se adicionan a 500 mg (1,2 mmol) de N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-{4-[(2-hidroxi)etil]amino}fenil}pirazin-2,3-dicarboxamida en 20 ml de THF, 295 mg (1,8 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. A continuación se incorporan 74 mg (0,6 mmol) de N,N-4-dimetilaminopiridina y se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a 80°C. Se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 100 mg (19% del valor teórico)

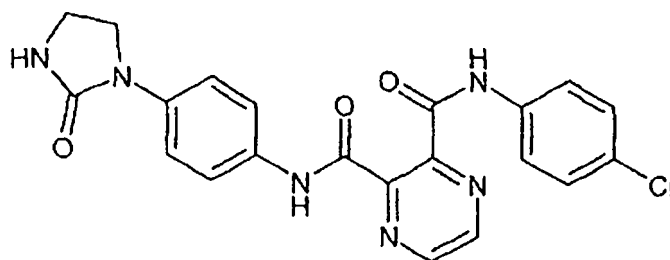
HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 3,89$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 439$  [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 11,12$  (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,53 (dd, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,05 (t, 2H).

### Ejemplo 8

*N*-(4-Clorofenil)-N'-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



Se sintetiza el compuesto del título según el procedimiento general 1 partiendo del ejemplo 17A.

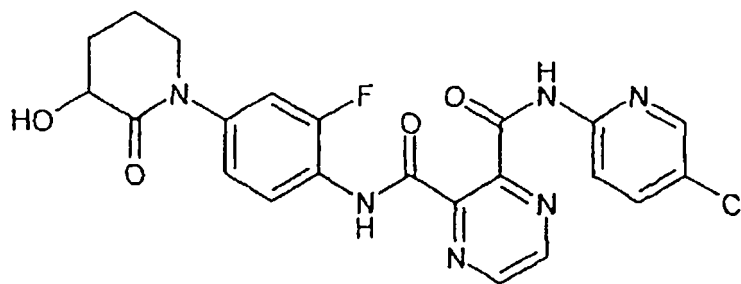
Rendimiento: 34,9 mg (40% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,92$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 437$  [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 9

*N*-(5-Cloropiridin-2-il)-N'-[2-fluoro-4-(3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



Se hacen reaccionar según el procedimiento general 2, 2,57 g (11,46 mol) del compuesto del ejemplo 4A y 3,19 g (11,46 mol) del compuesto del ejemplo 12A.

Rendimiento: 3,23 mg (58% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,94$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 485$  [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 11,06$  (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H).

## ES 2 315 932 T3

Se separan los enantiómeros mediante cromatografía en fase quiral [columna: KBD 5326, 640 x 40 mm, basado en el selector poli(N-metacrilóil-L-leucin-diciclopropilmetilamida); volumen de inyección: 10 ml; eluyente A: iso-hexano, eluyente B: acetato de etilo; gradiente: 0 min 70% de B → 40 min 100% de B → 45 min 70% de B; flujo: 50 ml/min; temperatura de la columna: 24°C; longitud de onda: 280 nm].

### Enantiómero 1

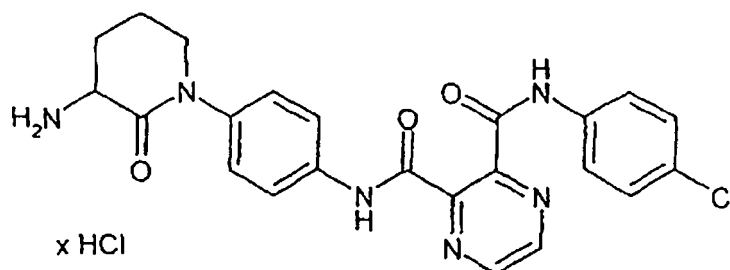
> 99% de ee,  $R_t = 3,58$  min [columna: ent-KBD 5326, 250 x 4,6 mm, eluyente: acetato de etilo; flujo: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 24°C; longitud de onda: 270 nm].

### Enantiómero 2

98% de ee,  $R_t = 4,38$  min [columna: ent-KBD 5326, 250 x 4,6 mm, eluyente: acetato de etilo; flujo: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 24°C; longitud de onda: 270 nm].

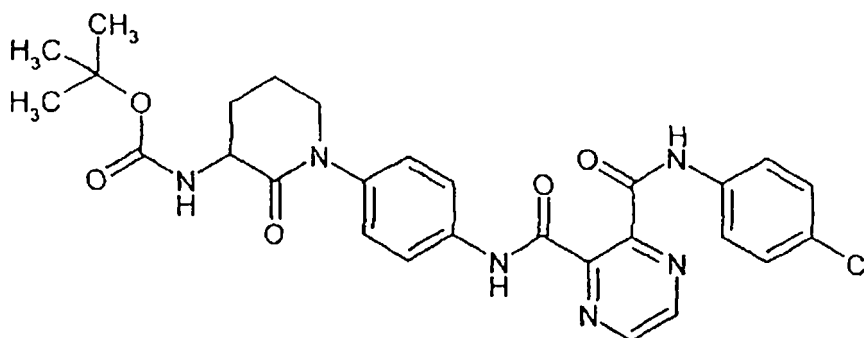
### Ejemplo 10

*Clorhidrato de N-[4-(3-amino-2-oxopiperidin-1-il)fenil]-N'-(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarboxamida*



### Etapa a)

*[1-(4-[[3-[[4-(4-clorofenil)amino]carbonil]pirazin-2-il]carbonil]-amino]fenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo*



Se hacen reaccionar según el procedimiento general 3, 560 mg (1,83 mmol) del compuesto del ejemplo 5A y 560 mg (2,02 mmol) del compuesto del ejemplo 14A.

Rendimiento: 0,12 g (12% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,13$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 565$   $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,88$  (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,16-4,03 (m, 1H), 3,69-3,52 (m, 2H), 2,09-1,76 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

## ES 2 315 932 T3

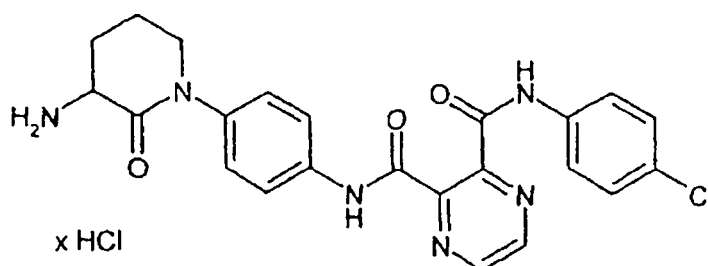
Etapa b)

*Clorhidrato de N-[4-(3-amino-2-oxopiperidin-1-il)fenil]-N'-(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarboxamida*

5

10

15



20

Se adicionan a una solución de 100 mg (0,18 mmol) de [1-(4-[[3-[[4-(4-clorofenil)amino]carbonil]pirazin-2-il]carbonil]-amino}fenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo en 5 ml de dioxano a temperatura ambiente, 2 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. Se agita la suspensión de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se separa el disolvente a vacío y se agita el residuo en dietiléter, se succiona y se seca a alto vacío.

25

Rendimiento: 76 mg (92% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,21$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 465$   $[M+H]^+$ .

30

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,92$  (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,42-8,28 (m, 3H), 7,8 (t, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 4,13-4,0 (m, 1H), 3,78-3,53 (m, 2H), 2,21-2,3 (m, 1H), 1,98-2,31 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H).

Se sintetiza según el procedimiento general 1 el siguiente compuesto partiendo del ejemplo 18A.

35

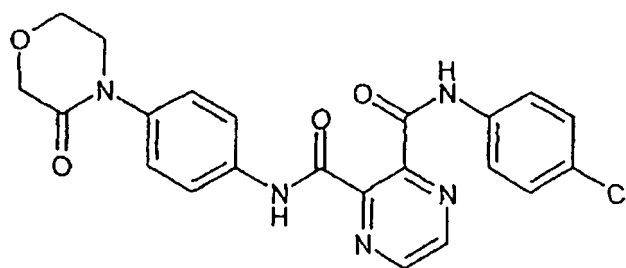
Ejemplo 11

*N-(4-Clorofenil)-N'-(4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil)pirazin-2,3-dicarboxamida*

40

45

50



55

Rendimiento: 9,7 mg (22% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,71$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 452$   $[M+H]^+$ .

60

RMN  $^1H$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,9$  (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,9-7,7 (m, 4H), 7,5-7,3 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,61 (t, 2H).

65

## ES 2 315 932 T3

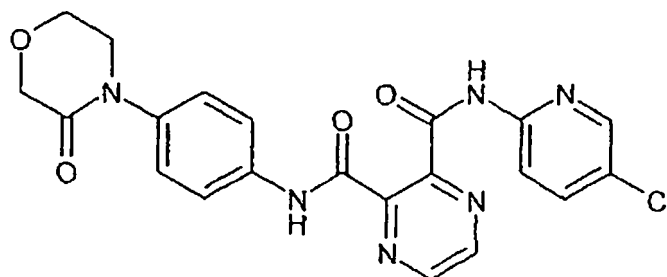
### Ejemplo 12

*N*-(5-Cloropiridin-2-il)-*N'*-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

5

10

15



20

Se hacen reaccionar según el procedimiento general 2, 10,0 g (34,1 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y 6,6 g (34,1 mmol) del compuesto del ejemplo 6A.

Rendimiento: 12,3 g (79% del valor teórico)

25

CL-EM (procedimiento 4):  $R_t = 1,84$  min;

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

30

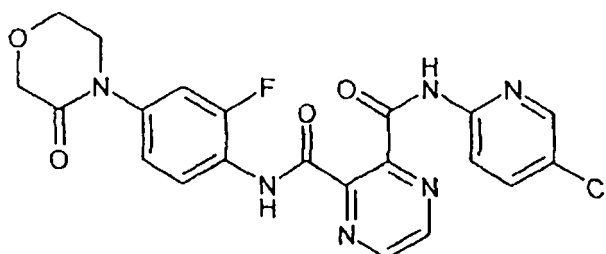
RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,06$  (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02-7,92 (dd, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,71 (t, 2H).

### Ejemplo 13

35

*N*-(5-Cloropiridin-2-il)-*N'*-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

40



45

50

Se hacen reaccionar según el procedimiento general 3, 500 mg (1,79 mmol) del compuesto del ejemplo 7A y 415 mg (1,97 mmol) del compuesto del ejemplo 12A.

Rendimiento: 96 mg (11% del valor teórico)

55

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,90$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 471$   $[M+H]^+$ .

60

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,05$  (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,77 (t, 2H).

65

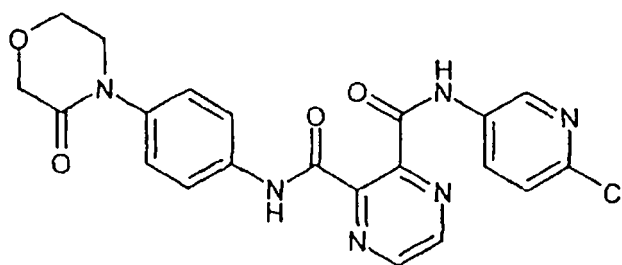
## ES 2 315 932 T3

### Ejemplo 14

*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-*N'*-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

5

10



15

Rendimiento: 5 mg (11% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,6$  min;

20

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

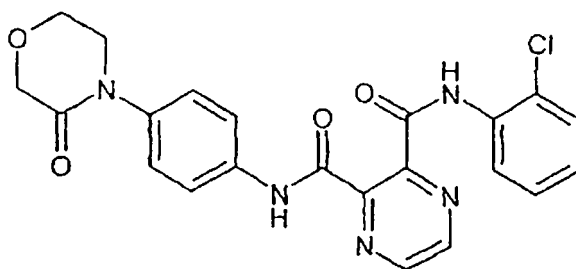
### Ejemplo 15

25

*N*-(2-Clorofenil)-*N'*-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

30

35



40

Rendimiento: 0,2 mg (0,2% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,92$  min;

45

EM (ESIpos):  $m/z = 452$   $[M+H]^+$ .

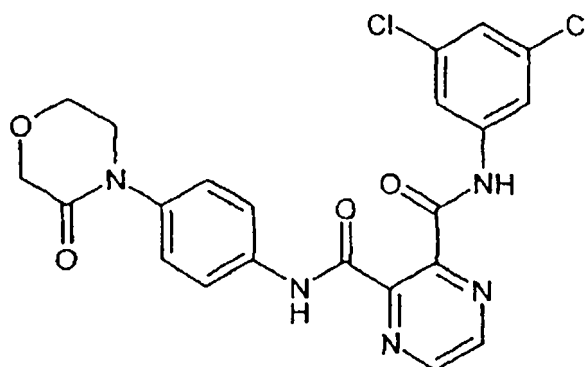
### Ejemplo 16

50

*N*-(3,5-Diclorofenil)-*N'*-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

55

60



65

Rendimiento: 6 mg (12% del valor teórico)

## ES 2 315 932 T3

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 2,13$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 486$   $[M+H]^+$ .

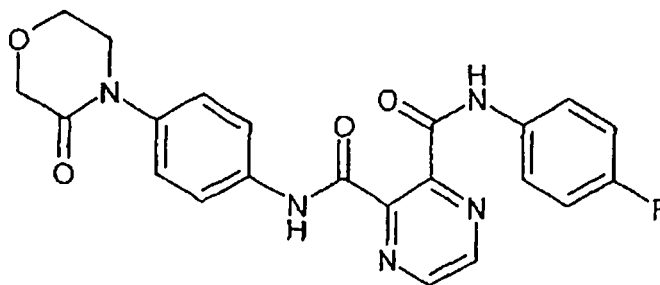
### 5 Ejemplo 17

*N*-(4-Fluorofenil)-*N'*-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

10

15

20



Rendimiento: 28 mg (64% del valor teórico)

25 CL-EM (procedimiento 4):  $R_t = 1,95$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 436$   $[M+H]^+$ .

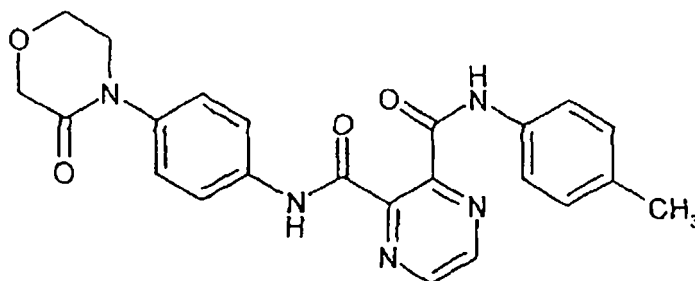
### 30 Ejemplo 18

*N*-(4-Metilfenil)-*N'*-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

35

40

45



Rendimiento: 24 mg (56% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,82$  min;

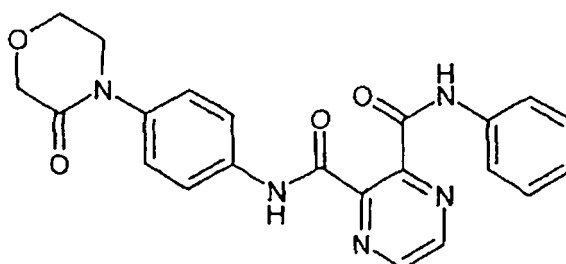
50 EM (ESIpos):  $m/z = 432$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 19

55 *N*-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-*N'*-fenilpirazin-2,3-dicarboxamida

60

65



## ES 2 315 932 T3

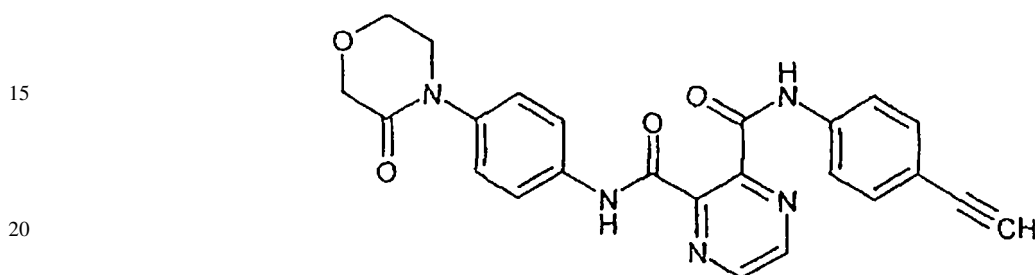
Rendimiento: 31 mg (74% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 1,65$  min;

5 EM (ESIpos):  $m/z = 418$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 20

10 *N*-(4-Etilfenil)-*N'*-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



25 Se hacen reaccionar según el procedimiento general 2, 72 mg (0,37 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 100 mg (0,37 mmol) del compuesto del ejemplo 13A.

Rendimiento: 19 mg (11% del valor teórico)

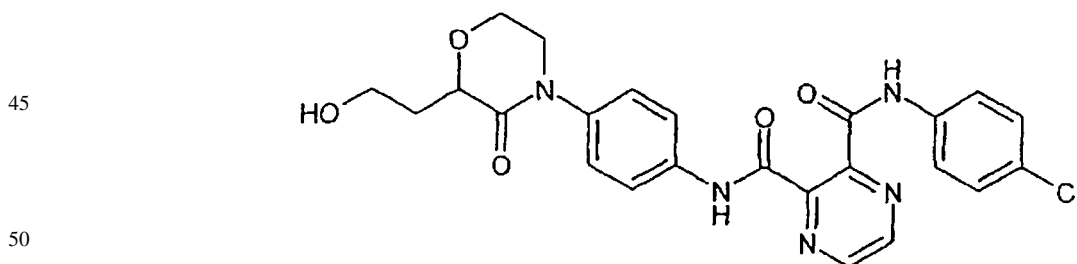
30 CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,61$  min;

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

35 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,92$  (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 7,78 (dd, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,72 (dd, 2H).

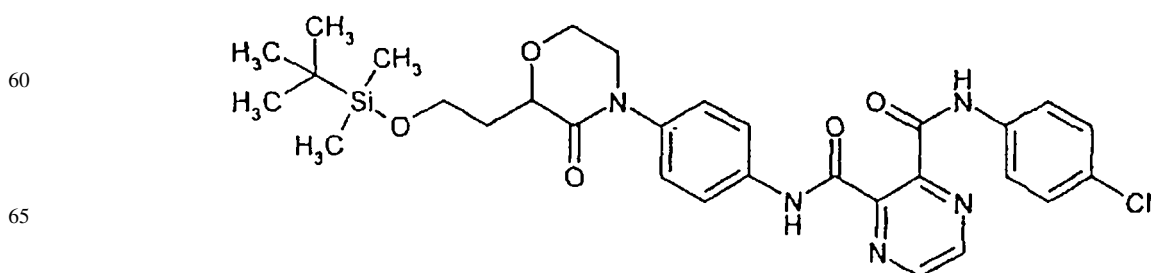
### Ejemplo 21

40 *N*-(4-Clorofenil)-*N'*-[4-[2-(2-hidroxietil)-3-oxomorfolin-4-il]fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



Etapa a)

55 *N*-[4[2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-oxomorfolin-4-il]fenil]-*N'*-(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarboxamida



## ES 2 315 932 T3

Se adicionan a una solución de 150 mg (0,43 mmol) de 4-(4-aminofenil)-2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-etil) morfolin-3-ona (ejemplo 8A) en 1,5 ml de DMF a temperatura ambiente en argon, 64 mg (0,43 mmol, 1,0 eq.) de anhídrido de ácido 2,3-pirazindicarboxílico y se agita durante 0,5 horas. Se añaden a continuación 50  $\mu$ l (0,39 mmol, 0,9 eq.) de trietilamina y 60  $\mu$ l (0,47 mmol, 1,1 eq.) de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se adiciona 55 mg (0,43 mmol, 1,0 eq.) de 4-cloroanilina y se agita otras 4 horas a temperatura ambiente. Tras adición de agua y solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y separación de fases se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa.

10 Rendimiento: 66 mg (70% de pureza, 70% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,80$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 611$   $[M+H]^+$ .

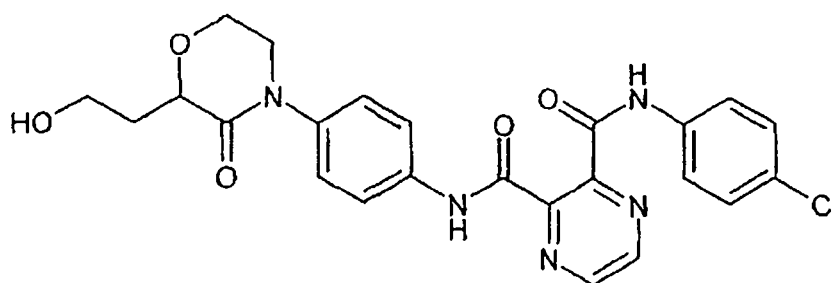
15

Etapa b)

20 *N*-(4-clorofenil)-*N'*-{4-[2-(2-hidroxi)etil]-3-oxomorfolin-4-il]fenil}pirazin-2,3-dicarboxamida

20

25



30

35 Se adicionan a una solución de 66 mg (al 70%, 0,08 mmol) de *N*-{4[2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-oxomorfolin-4-il]fenil}-*N'*-(4-clorofenil)pirazin-2,3-dicarboxamida en 1 ml de THF a temperatura ambiente, 160  $\mu$ l (0,16 mmol, 2,0 eq.) de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua y diclorometano, y se extrae la fase acuosa con diclorometano tras separación de las fases. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío.

40 Rendimiento: 25 mg (97% de pureza, 64% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,63$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 496$   $[M+H]^+$ .

45

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,05$  (d, 2H), 8,7 (s, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,3 (dd, 4H), 4,42 (t, 1H), 4,12-4,2 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,89-3,8 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,4 (t, 1H), 2,32-2,08 (m, 2H).

Se sintetizan según el procedimiento general 1 los siguientes compuestos partiendo del ejemplo 19A.

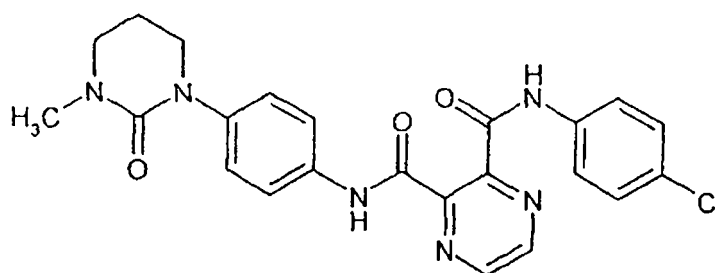
50

Ejemplo 22

55 *N*-(4-Clorofenil)-*N'*-[4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

55

60



65

Rendimiento: 17,3 mg (37% del valor teórico)

## ES 2 315 932 T3

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,85$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 465$   $[M+H]^+$ .

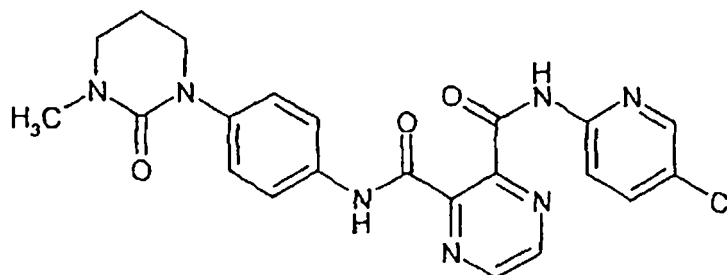
5 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,85$  (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,98-2,09 (m, 2H).

### Ejemplo 23

10

*N*-(5-Cloropiridin-2-il)-*N'*-[4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

15



20

Rendimiento: 2,3 mg (5% del valor teórico)

25

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,93$  min;

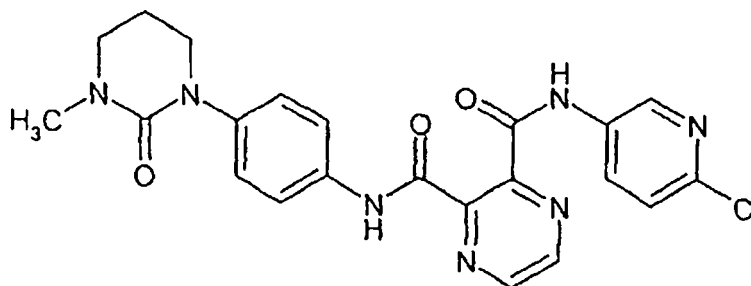
EM (ESIpos):  $m/z = 466$   $[M+H]^+$ .

30

### Ejemplo 24

*N*-(6-Cloropiridin-3-il)-*N'*-[4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

35



40

45

Rendimiento: 9 mg (19% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,74$  min;

50

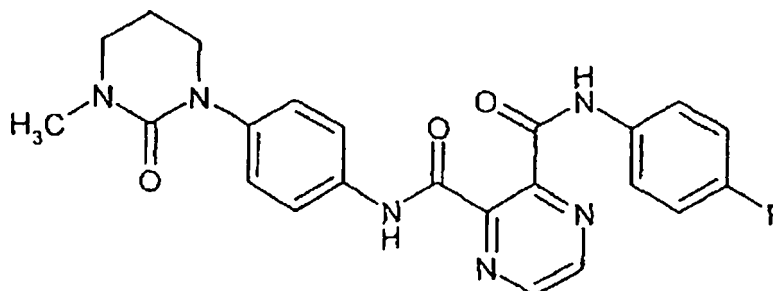
EM (ESIpos):  $m/z = 466$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 25

55

*N*-(4-Fluorofenil)-*N'*-[4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

60



65

## ES 2 315 932 T3

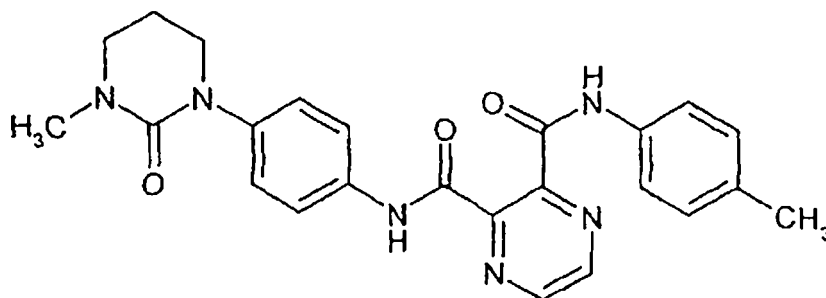
Rendimiento: 30 mg (67% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 2,07$  min;

5 EM (ESIpos):  $m/z = 448$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 26

10 *N*-[4-(3-Metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]-*N'*-(4-metilfenil)pirazin-2,3-dicarboxamida



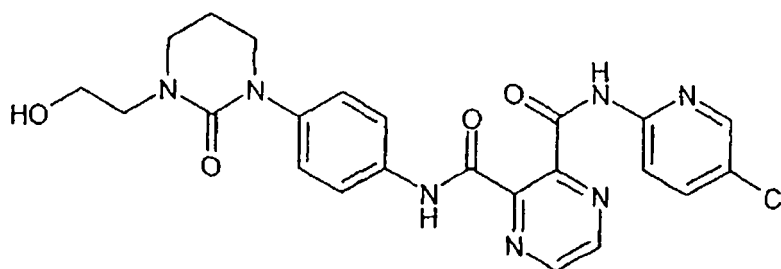
Rendimiento: 22 mg (49% del valor teórico)

30 CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,94$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 445$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 27

35 *N*-(5-Cloropiridin-2-il)-*N'*-{4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il]fenil}pirazin-2,3-dicarboxamida



55 Se adicionan a una solución de 169 mg (0,61 mmol, 1,1 eq.) del compuesto del ejemplo 12A en 2 ml de diclorometano y 2 ml de DMF a 0°C, 231 mg (0,61 mmol, 1,1 eq.) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), 130 mg (0,55 mmol) del compuesto del ejemplo 10A y 340  $\mu$ l (1,93 mmol, 3,5 eq.) de N,N-diisopropiletilamina. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C, a continuación se deja a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se purifica el residuo mediante HPLC de fase inversa.

60 Rendimiento: 17 mg (6% del valor teórico)

CL (procedimiento 3):  $R_t = 1,74$  min;

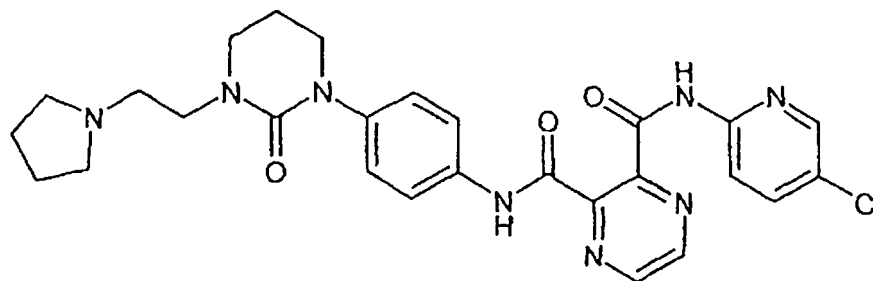
EM (ESIpos):  $m/z = 496$   $[M+H]^+$ .

65 RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,11$  (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,68 (t, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,01 (quintuplete, 2H).

## ES 2 315 932 T3

### Ejemplo 28

*N*-(5-Cloropiridin-2-il)-*N'*-{4-[2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-ilet)tetrahidropirimidin-1(2H)-il]fenil}pirazin-2,3-dicarboxamida



Se adicionan a una suspensión de 140 mg (0,28 mmol) del compuesto del ejemplo 27 en 10 ml de THF y 5 ml de DMF a  $-78^{\circ}\text{C}$ , 60  $\mu\text{l}$  (0,34 mmol, 1,2 eq.) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico y 0,10 ml (0,85 mmol, 3 eq.) de 2,6-dimetilpiridina. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a  $-78^{\circ}\text{C}$ , a continuación se deja lentamente a  $-5^{\circ}\text{C}$  y luego se adiciona 0,24 ml (2,82 mmol, 10 eq.) de pirrolidina. Se calienta lentamente la solución de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se purifica el residuo mediante HPLC de fase inversa.

Rendimiento: 25 mg (15% del valor teórico)

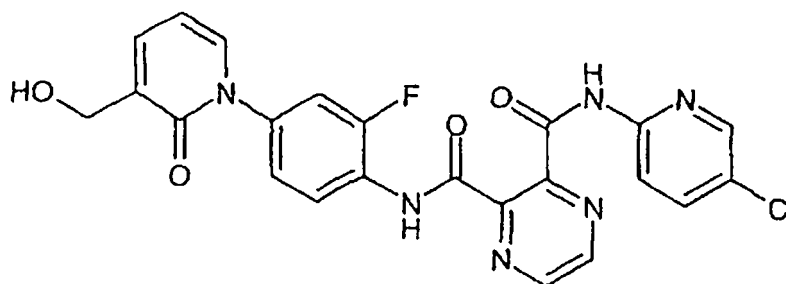
CL (procedimiento 3):  $R_t = 1,54$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 549$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 11,20-11,03$  (s a, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 4H), 2,77-2,60 (m, 6H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 4H), 1,77-1,68 (m, 4H).

### Ejemplo 29

*N*-(5-Cloropiridin-2-il)-*N'*-{2-fluoro-4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]fenil}pirazin-2,3-dicarboxamida



Se hacen reaccionar según el procedimiento general 2, 2,00 mg (0,84 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 2,38 g (8,54 mmol) del compuesto del ejemplo 12A.

Rendimiento: 2,55 g (60% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,58$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 495$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 11,08$  (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,08-7,94 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,29 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 5,18 (t, 1H), 4,34 (d, 2H).

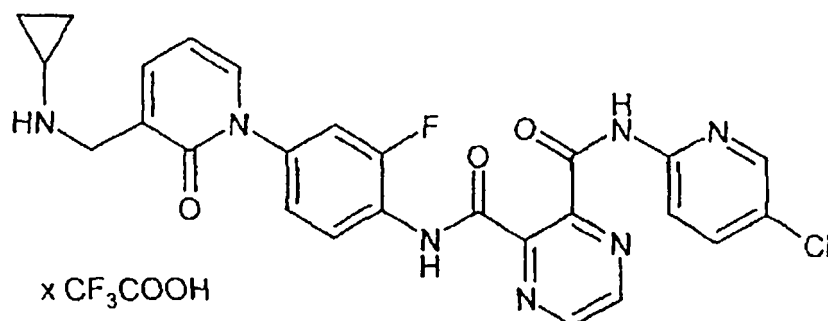
## Ejemplo 30

Trifluoroacetato de *N*-(5-cloropiridin-2-il)-*N'*-{4-[3-[(ciclopropilamino)metil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-2-fluorofenil}pirazin-2,3-dicarboxamida

5

10

15

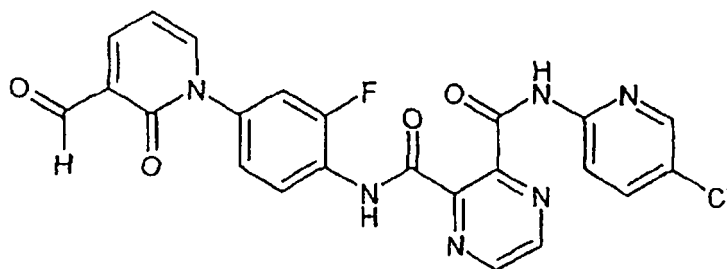


20 Etapa a)

*N*-(5-cloropiridin-2-il)-*N'*-[2-fluoro-4-(3-formil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)fenil]-pirazin-2,3-dicarboxamida

25

30



35

40

Se agita una suspensión de 2,27 g (4,58 mmol) del compuesto del ejemplo 29 en 60 ml de diclorometano en argón a temperatura ambiente con 2,14 g (5,04 mmol, 1,1 eq.) de peryodinano de Dess-Martin. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, formándose tras pocos minutos a partir de la suspensión una solución y a continuación un precipitado. Se filtra el precipitado, se seca y se hace reaccionar sin más purificación en la siguiente etapa.

Rendimiento: 2,21 g

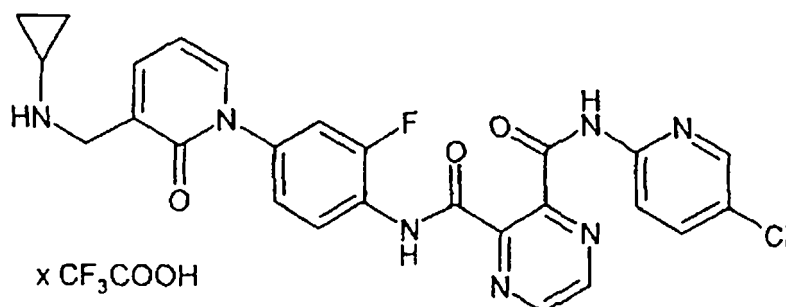
45 Etapa b)

Trifluoroacetato de *N*-(5-cloropiridin-2-il)-*N'*-{4-[3-[(ciclopropilamino)metil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-2-fluorofenil}pirazin-2,3-dicarboxamida

50

55

60



65

Se adicionan a una solución de 100 mg (0,20 mmol) de *N'*-(5-cloropiridin-2-il)-*N'*-[2-fluoro-4-(3-formil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida en 5 ml de metanol en argón a temperatura ambiente, 70  $\mu$ l (1,01 mmol, 5 eq.) de ciclopropilamina y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se enfría la mezcla de reacción en el baño de hielo, se adicionan en porciones 19 mg (0,51 mmol, 2,5 eq.) de borohidruro de sodio y luego se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se adiciona al residuo solución de cloruro de sodio acuosa saturada y diclorometano y se extrae la fase acuosa con diclorometano tras separación de las fases. Se secan las fases

## ES 2 315 932 T3

orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (Kromasil 100 C18 5  $\mu$ m, eluyente: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 1% 48:40:12).

Rendimiento: 4,8 mg (4% del valor teórico)

5

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 1,26$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 534$   $[M+H]^+$ .

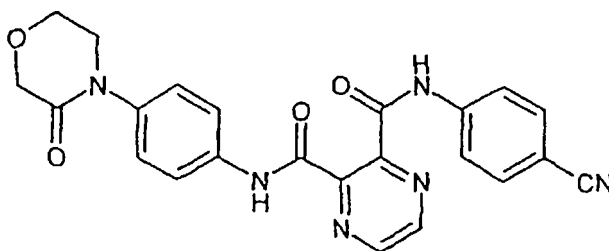
10 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,08$  (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,98 (d, 2H), 8,75 (s a, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,49 (t, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,78-2,69 (m, 1H), 0,84-0,75 (m, 4H).

15 Ejemplo 31

*N*-(4-Cianofenil)-*N'*-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida

20

25



30 Se hacen reaccionar según el procedimiento general 2, 143 mg (0,75 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 200 mg (0,75 mmol) del compuesto del ejemplo 21A.

Rendimiento: 24 mg (7% del valor teórico)

35

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,63$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 443$   $[M+H]^+$ .

40 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,18$  (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,72 (t, 2H).

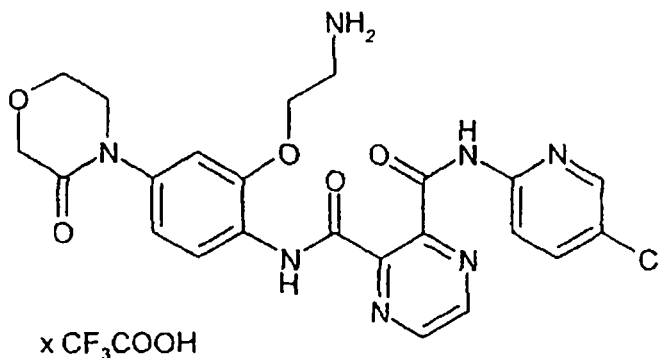
Ejemplo 32

45 *Trifluoroacetato de N*-[2-(2-aminoetoxi)-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-*N'*-(5-cloropiridin-2-il)pirazin-2,3-dicarboxamida

50

55

60

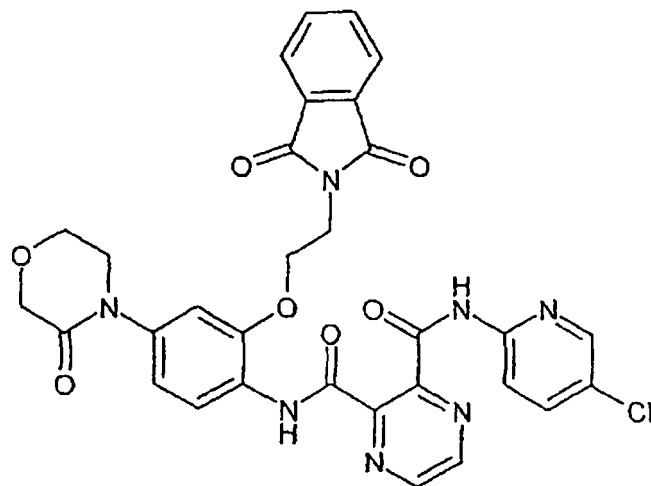


65

## ES 2 315 932 T3

Etapa a)

*N*-(5-cloropiridin-2-il)-*N'*-[2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etoxi]-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida



Se hacen reaccionar según el procedimiento general 2, 146 mg (0,52 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y 200 mg (0,52 mmol, 1,0 eq.) del compuesto del ejemplo 22A. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se añaden de nuevo 563 mg (2,02 mmol, 3,9 eq.) del compuesto del ejemplo 12A. Después de otras 16 horas de agitación se añaden 20 ml de agua y se separa la fase orgánica. Se lava esta con 20 ml de una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada así como con 20 ml de agua. Se concentra la fase orgánica a vacío y se purifica el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa.

Rendimiento: 127 mg (38% del valor teórico)

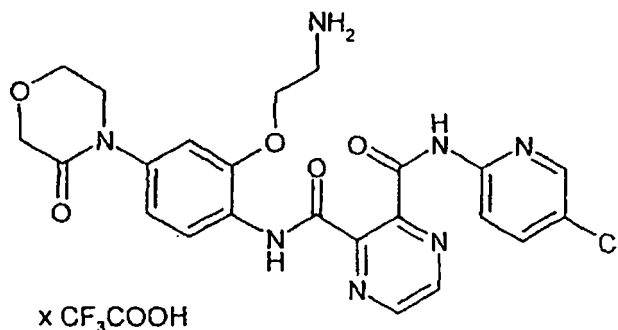
CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 2,18$  min;

EM (ESIpos):  $m/z = 642$   $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,10$  (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,93-8,91 (m, 1H), 8,79-8,77 (m, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,82-7,75 (m, 4H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,68 (t, 2H).

Etapa b)

Trifluoroacetato de *N*-[2-(2-aminoetoxi)-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-*N'*-(5-cloropiridin-2-il)pirazin-2,3-dicarboxamida



Se agita una suspensión de 113 mg (0,18 mmol) de *N*-(5-cloropiridin-2-il)-*N'*-[2-(2-(1,3-dioxo-dihidro-2H-isoindol-2-il)etoxi)-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirazin-2,3-dicarboxamida y 0,205 ml (82,0 mg, 2,64 mmol, 15 eq.) de una solución de metilamina acuosa al 40% en 5 ml de metanol durante 15 minutos a 40°C. A continuación se agita durante 25 minutos a 60°C, luego se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra y se purifica el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa (eluyente: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 1% 56:30:14).

## ES 2 315 932 T3

Rendimiento: 61 mg (52% del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 3):  $R_t = 1,33$  min;

5 EM (ESIpos):  $m/z = 512$   $[M+H-CF_3COOH]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,16$  (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,99-8,97 (m, 1H), 8,95-8,93 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,01 (s a, 3H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H).

10

### B. Valoración de la actividad farmacológica

15 Los compuestos de acuerdo con la invención actúan de forma particular como inhibidores selectivos del factor de coagulación sanguíneo Xa y no inhiben o lo hacen solo a concentraciones claramente elevadas otras serinproteasas como plasmina o tripsina.

20 Como "selectivos" se designan aquellos inhibidores del factor de coagulación sanguíneo Xa, en los que los valores de  $CI_{50}$  para la inhibición del factor Xa son al menos 100 veces inferiores frente a los valores de  $CI_{50}$  para la inhibición de otras serinproteasas, de forma particular plasmina y tripsina, en donde en lo referente a los procedimientos de ensayo para la selectividad se hace referencia a los procedimientos de ensayo de los ejemplos B.a.1) y B.a.2) descritos a continuación.

25 Las propiedades farmacológicas ventajosas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden comprobar mediante los siguientes procedimientos:

#### a) Descripciones de ensayos (*in vitro*)

30 a.1) Medida de la inhibición del factor Xa

35 La actividad enzimática del factor Xa humano (FXa) se mide con la reacción de un sustrato cromógeno específico para el FXa. A este respecto se escinde el factor Xa del sustrato cromógeno p-nitroanilina. Las determinaciones se llevan a cabo como sigue en placas de microtitulación.

40 Las sustancias de ensayo se disuelven en distintas concentraciones en DMSO y se incuban durante 10 minutos con FXa humano (0,5 nmol/l disuelto en 50 mmol/l de tampón tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 150 mmol/l de NaCl, 0,1% de BSA (albúmina de suero bovino), pH = 8,3) a 25°C. Como control sirve DMSO puro. A continuación se incorpora el sustrato cromógeno (150  $\mu$ mol/l de FXa Pefachrome® de la compañía Pentapharm). Después de 20 minutos de duración de incubación a 25°C se determina la extinción a 405 nm. Se comparan las extinciones de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo con los preparados de control sin sustancia de ensayo y se calculan los valores de  $CI_{50}$  a partir de las mismas.

45 Se indican en la tabla 1 siguiente datos de actividad representativos de este ensayo.

TABLA 1

Ejemplo nº	$CI_{50}$ [nM]
9	4,4
11	0,49
12	0,16
17	16
18	7,5
20	6,3
30	0,44
32	0,3

65

## ES 2 315 932 T3

### a.2) Determinación de la selectividad

Para la detección de la inhibición de FXa selectiva se estudian las sustancias de ensayo en cuanto a su inhibición de otras serinproteasas humanas como tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de tripsina (500 mU/ml) y plasmina (3,2 nmol/l) se disuelven estas enzimas en tampón Tris (100 mmol/l, 20 mmol/l de CaCl<sub>2</sub>, pH = 8,0) y se incuban durante 10 minutos con sustancia de ensayo o disolvente. A continuación se inicia mediante adición de los sustratos cromógenos específicos correspondientes (Chromozym Trypsin® y Chromozym Plasmin®, compañía Roche Diagnostics) la reacción enzimática y se determina la extinción tras 20 minutos a 405 nm. Todas las determinaciones se llevan a cabo a 37°C. Las extinciones de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo se comparan con las muestras de control sin sustancia de ensayo y se calculan los valores de CI<sub>50</sub> a partir de estas.

### a.3) Determinación del efecto anticoagulatorio

Se determina el efecto anticoagulatorio de las sustancias de ensayo *in vitro* en plasma humano y de conejo. A tal fin se extrae sangre con uso de una solución de citrato de sodio 0,11 molar como muestra en una relación de mezcla de citrato de sodio/sangre 1:9. Se mezcla bien la sangre inmediatamente tras la extracción y se centrifuga durante 10 minutos a aproximadamente 2500 g. Se pipetea el sobrenadante. Se determina el tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, ensayo rápido) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del disolvente correspondiente con un kit de ensayo comercial (Hemoliance® RecombiPlastin, compañía Instrumentation Laboratory). Los compuestos de ensayo se incuban durante 3 minutos a 37°C con el plasma. A continuación se desencadena la coagulación con adición de tromboplastina y se determina el momento del inicio de la coagulación. Se determina la concentración en sustancia de ensayo que provoca que se doble el tiempo de protrombina.

### b) Determinación de efecto antitrombótico (*in vivo*)

#### b.1) Modelo de derivación arteriovenosa (conejos)

Se narcotizan conejos en ayunas (familia: Esd: NZW) mediante administración por vía intramuscular de una solución de Rompun/Ketavet (5 mg/kg o bien 40 mg/kg). La formación de trombo se desencadena en una derivación arteriovenosa siguiendo el procedimiento descrito por C.N. Berry y col. [Semin. Thromb. Hemost. 1996, 22, 233-241]. A tal fin se dejaron expuestas la vena yugular y la arteria carótida derecha. Se dispuso una derivación extracorporeal mediante un catéter de vena de 10 cm de largo entre los dos vasos. Este catéter está unido por la mitad a una cuerda de polietileno (PE 160, Becton Dickenson) de 4 cm de largo, que contiene para la generación de una superficie trombógena, un hilo de nylon rugoso y dispuesto en un lazo. El circuito extracorporeal conlleva 15 minutos de duración. Luego se retira la derivación y se pesa inmediatamente el hilo de nylon con el trombo. Se ha determinado antes del comienzo del ensayo el peso vacío del hilo de nylon. Las sustancias de ensayo se administran antes de la disposición del circuito extracorporeal bien por vía intravenosa por una vena de la oreja o bien por vía oral mediante sonda esofágica.

## C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

### *Comprimidos*

#### Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

#### Preparación:

Se granula la mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido, véase anteriormente). Como valor nominal para el prensado se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

## ES 2 315 932 T3

### *Suspensión administrable por vía oral*

#### Composición:

5 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de la compañía FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

10

#### Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se incorpora a la suspensión el compuesto de acuerdo con la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 horas.

15

### *Solución administrable por vía oral*

#### Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución para vía oral.

#### Preparación:

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

30

### *Solución por vía i.v.*

Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente tolerable (por ejemplo, solución de sal común isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se filtra en condiciones de esterilidad y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

35

40

45

50

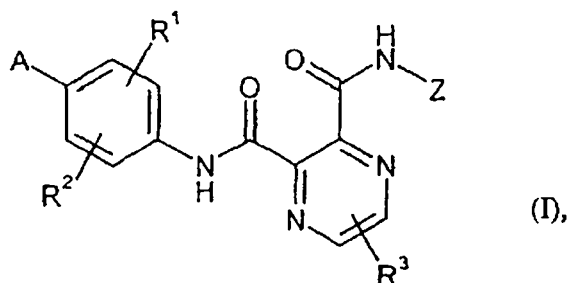
55

60

65

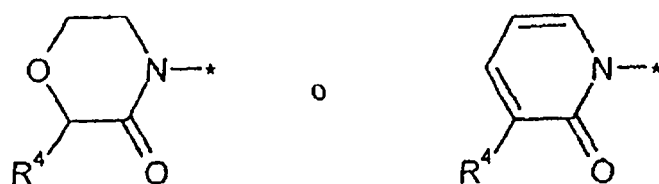
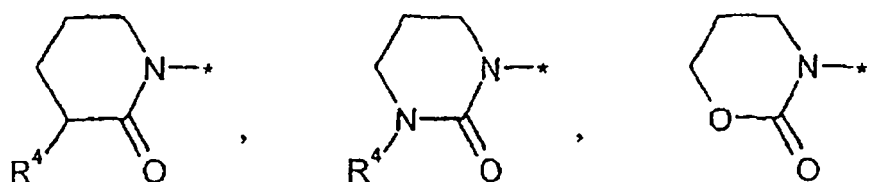
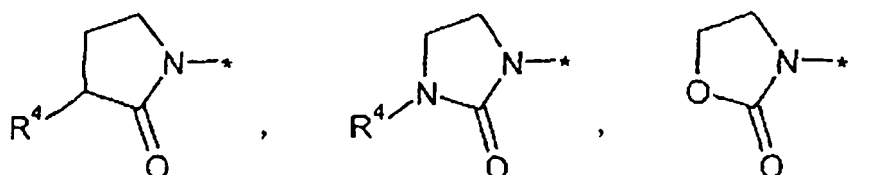
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

20 A representa un grupo de fórmula



en las que

55  $R^4$  significa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), amino, mono- o di-alquil ( $C_1-C_6$ )-amino, cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-amino, alcanilo ( $C_1-C_6$ )-amino o alcoxi ( $C_1-C_6$ )-carbonilamino, en donde alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), mono- y di-alquil ( $C_1-C_6$ )-amino pueden estar sustituidos respectivamente por su parte con hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, mono- o di-alquil ( $C_1-C_4$ )-amino, cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-amino o un heterociclo unido por un átomo de N, saturado, de 4 a 7 miembros, que puede contener un miembro de anillo del grupo N- $R^5$  u O, en el que

60  $R^5$  significa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ),

y \* significa el punto de unión con el anillo de fenilo,

65 Z representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o tienilo, que pueden estar sustituidos respectivamente una o dos veces, de modo igual o distinto, con sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), que puede estar sustituido por su parte con amino, etinilo y amino,

## ES 2 315 932 T3

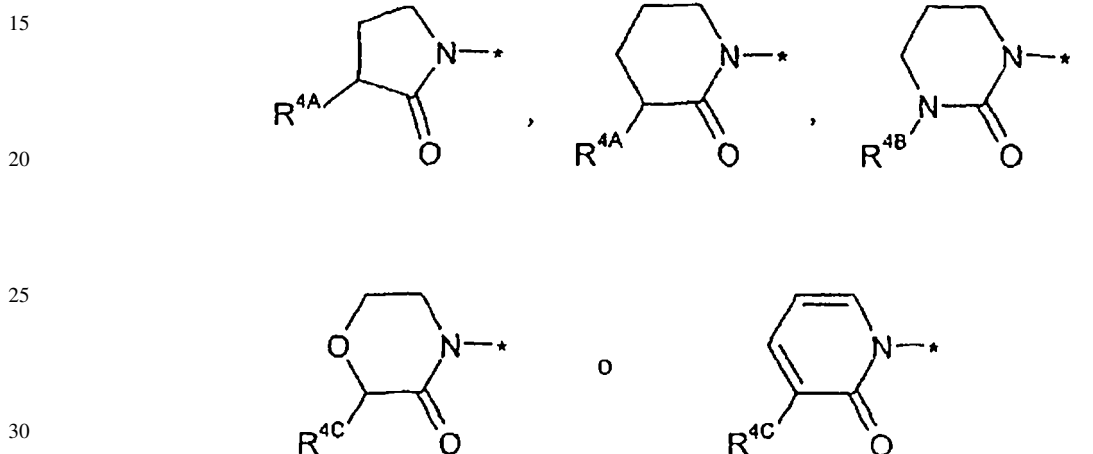
$R^1$  y  $R^2$  son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo ( $C_1-C_3$ ), ciclopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_3$ ), trifluorometoxi o amino, en donde alquilo ( $C_1-C_3$ ) y alcoxi ( $C_1-C_3$ ) por su parte pueden estar sustituidos con hidroxilo o amino y

5  $R^3$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino o mono- o di-alquil ( $C_1-C_4$ )-amino,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

A representa un grupo de fórmulas



en las que

35  $R^{4A}$  significa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o amino,

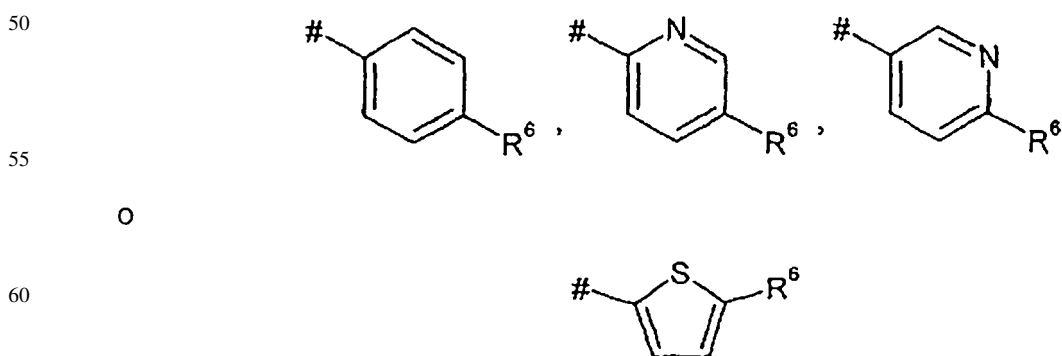
$R^{4B}$  significa metilo o etilo, que pueden estar sustituidos respectivamente con hidroxilo, amino, pirrolidino o ciclopropilamino, o amino,

40  $R^{4C}$  significa hidrógeno, metilo o etilo, en donde metilo o etilo pueden estar sustituidos respectivamente con hidroxilo, amino, pirrolidino o ciclopropilamino,

y

45 \* significa el punto de unión con el anillo de fenilo,

Z representa un grupo de fórmula



o

65 en las que

$R^6$  significa flúor, cloro, metilo, ciano o etinilo

## ES 2 315 932 T3

y

# significa los puntos de unión con el átomo de nitrógeno,

5 R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

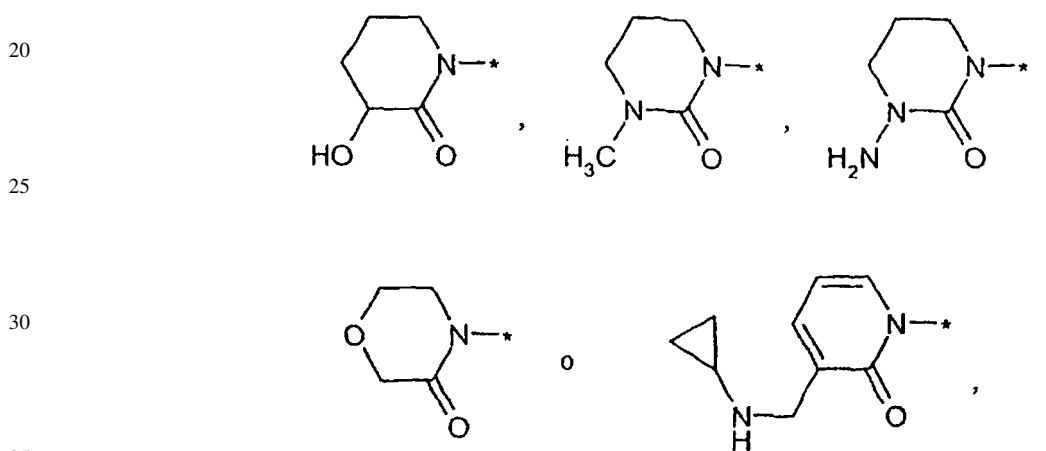
R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o metilo, y

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

10 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

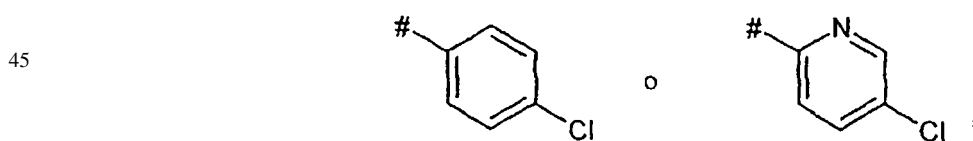
3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que

15 A representa un grupo heterocíclico de fórmulas



en las que \* significa el punto de unión con el anillo de fenilo

40 Z representa un grupo de fórmula



en las que # significa el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

55 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o metilo,

y

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

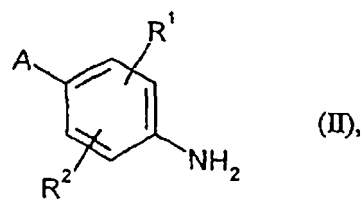
60 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

65 4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se definen en la reivindicación 1, **caracterizado** porque

# ES 2 315 932 T3

[A] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)

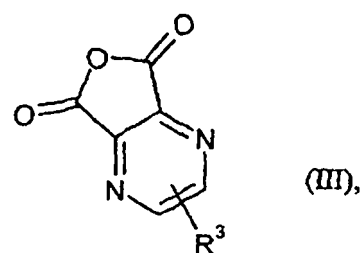
5



10

en la que A, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados dados en la reivindicación 1, en primer lugar con un compuesto de fórmula (III)

15

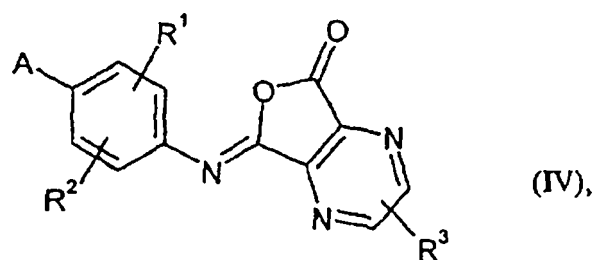


20

25

en la que R<sup>3</sup> tiene el significado dado en la reivindicación 1, dando compuestos de fórmula (IV)

30



35

40

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados dados en la reivindicación 1, y estos se transforman luego con un compuesto de fórmula (V)

45



en la que Z tiene el significado dado en la reivindicación 1,

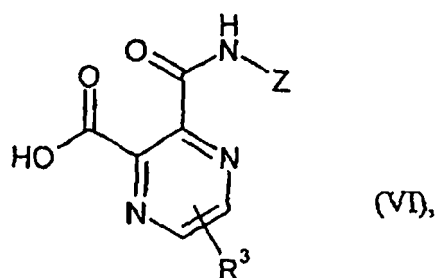
en compuestos de fórmula (I),

50

o

[B] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (V) en primer lugar con un compuesto de fórmula (III) dando compuestos de fórmula (VI)

55



60

65

## ES 2 315 932 T3

en la que  $R^3$  y Z tienen los significados dados en la reivindicación 1,

y estos se transforman luego con un compuesto de fórmula (II) en compuestos de fórmula (I),

5 y se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (I) dado el caso con (i) los disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10 5. Compuesto de fórmula (I) así como sus sales fisiológicamente inocuas, hidratos e hidratos de las sales fisiológicamente inocuas; como se define en la reivindicación 1, para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

10 6. Uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales fisiológicamente inocuas, hidratos o hidratos de las sales fisiológicamente inocuas, como se define en la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

15 7. Uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales fisiológicamente inocuas, hidratos o hidratos de las sales fisiológicamente inocuas, como se define en la reivindicación 1, para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*.

20 8. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales fisiológicamente inocuas, hidratos o hidratos de las sales fisiológicamente inocuas, como se define en la reivindicación 1, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

25 9. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales fisiológicamente inocuas, hidratos o hidratos de las sales fisiológicamente inocuas, como se define en la reivindicación 1, en combinación con un principio activo adicional.

25 10. Medicamento según la reivindicación 8 ó 9 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

30 11. Procedimiento para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*, **caracterizado** porque se añade una cantidad anticoagulatoriamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales fisiológicamente inocuas, hidratos o hidratos de las sales fisiológicamente inocuas, como se define en la reivindicación 1.

35

40

45

50

55

60

65