



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 044**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765222 .0**

96 Fecha de presentación : **18.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2054412**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Derivado de imino-imidazo-piridina que presenta actividad antitrombótica.**

30 Prioridad: **02.08.2006 DE 10 2006 036 023**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2010

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174 avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Heinelt, Uwe;**
Hofmeister, Armin y
Czech, Joerg

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 336 044 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

Derivado de imino-imidazo-piridina que representa actividad antitrombótica.

5 La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I que tienen actividad antitrombótica, que en particular inhiben el receptor activado por proteasas tipo 1 (PAR1, por sus siglas en inglés), a procedimientos para su preparación y a su uso como medicamentos.

10 El receptor activado por proteasas 1 (PAR1) es un receptor de trombina que pertenece a la clase de los receptores acoplados a proteína G (GPCR - siglas en inglés). El gen para PAR1 está en el cromosoma 5q13, se compone de dos exones y cubre una región de aproximadamente 27 kb. El PAR1 se expresa, entre otros, en células endoteliales, células de la musculatura lisa, fibroblastos, neuronas y plaquetas de sangre humana. En las plaquetas de la sangre, el PAR1 es un receptor importante de la transmisión de señales que participa en el inicio de la agregación de las plaquetas de la sangre. La activación de los PARs tiene lugar por medio de escisión proteolítica de una parte del extremo N de los PARs, por lo cual se expone una secuencia terminal del extremo N, que a continuación activa el receptor (Pharmacol Rev 54:203-217, 2002).

15 La coagulación de la sangre es un proceso de control del torrente sanguíneo esencial para la supervivencia de los mamíferos. El proceso de coagulación y la posterior disolución del coágulo después de que tenga lugar la curación de la herida, comienza después de la lesión del vaso y se puede dividir en cuatro fases:

1. La fase de constricción vascular: Por medio de esta, se disminuye la pérdida de sangre en el área dañada.
- 25 2. La siguiente fase es la de la activación plaquetaria por trombina. Las plaquetas se agregan en el sitio de la lesión de la pared vascular y forman un coágulo plaquetario todavía suelto. La proteína fibrinógeno es la principal responsable de la estimulación de la agregación plaquetaria. Las plaquetas también se unen al colágeno expuesto de la pared dañada del vaso.
- 30 3. El agregado plaquetario, aún suelto inicialmente, se entrecruza por fibrina. Si el trombo sólo contiene plaquetas y fibrina, es un trombo blanco: Si adicionalmente están presentes corpúsculos rojos de la sangre, es un trombo rojo.
4. Después de la curación de la herida, el trombo se disuelve por la acción de la proteína plasmina.

35 Dos rutas alternativas conducen a la formación de un coágulo de fibrina, la ruta intrínseca y la ruta extrínseca. Estas rutas son iniciadas por mecanismos diferentes, pero en una fase posterior convergen para dar un tramo común de la ruta de la cascada de la coagulación. La formación de un trombo rojo o de un coágulo sobre el fondo de una anomalía de la pared vascular sin una herida es el resultado de la ruta intrínseca. La formación del coágulo de fibrina como una respuesta al daño tisular o a una lesión es el resultado de la ruta extrínseca. Ambas rutas contienen un número relativamente grande de proteínas, que se conocen como factores de coagulación.

40 La ruta intrínseca necesita los factores de coagulación VIII, IX, X, XI y XII así como precalicreína, cininógeno de alto peso molecular, iones calcio y fosfolípidos de las plaquetas. Cada una de estas proteínas conduce a la activación del factor X. La ruta intrínseca se inicia cuando la precalicreína, cininógeno de alto peso molecular factor XI y XII se unen a una superficie cargada negativamente. Este momento se designa como la fase de contacto. La exposición al colágeno de la pared celular es el estímulo principal de la fase de contacto. El resultado de los procesos de la fase de contacto es la conversión de precalicreína en calicreína, que activa de nuevo el factor XII. El factor XIIa hidroliza más precalicreína a calicreína, de modo que el resultado es una activación. Con el aumento de la activación del factor XII tiene lugar la activación del factor XI, lo que conduce a una liberación de bradiquinina, un vasodilatador. Con ello tiene lugar la conclusión de la fase inicial de la vasoconstricción. La bradiquinina resulta a partir del cininógeno de alto peso molecular. En presencia de iones Ca^{2+} , el factor XIa activa el factor IX. El factor IX es una proenzima, que contiene radicales de α -carboxiglutamato (GLA, por sus siglas en inglés) dependientes de vitamina K. La actividad de la serina proteasa llega a ser evidente después de la unión de iones Ca^{2+} a estos radicales GLA. Varias serina proteasas de la cascada de coagulación de la sangre (factores II, VII, IX y X) contienen tales radicales GLA dependientes de vitamina K. El factor IXa escinde al factor X y conduce a la activación al factor Xa. El prerrequisito para la formación del factor IXa es la formación de un complejo quinasa a partir de iones Ca^{2+} y los factores VIIIa, IXa y X sobre la superficie de las plaquetas activadas. Una de las reacciones de las plaquetas activadas es la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies. La exposición de estos fosfolípidos hace sólo entonces posible la formación del complejo de quinasa. En este proceso, el factor VIII tiene la función de un receptor para los factores IXa y X. El factor VIII representa, por lo tanto, un cofactor en la cascada de coagulación. La activación del factor VIII con formación del factor VIIIa, el receptor real, solamente necesita una cantidad mínima de trombina. Con el aumento en la concentración de trombina, finalmente el factor VIIIa se escinde adicionalmente por la trombina y se inactiva. Esta actividad dual de la trombina con respecto al factor VIII conduce a una autolimitación de la formación del complejo de quinasa y, con ello, a una contención de la coagulación de la sangre.

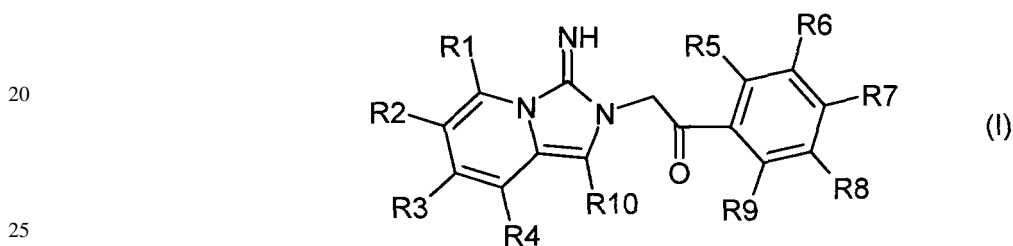
ES 2 336 044 T3

En la activación de plaquetas de sangre humana por trombina, PAR1 y PAR4 juegan un papel central; la activación de estos receptores en las plaquetas sanguíneas conduce a cambios morfológicos, liberación de ADP y agregación de las plaquetas de la sangre (Nature 413:26-27, 2001).

5 Inhibidores de PAR 1 se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente Europea EP1391451 o EP1391452, las solicitudes de patente Americana US 6.063.847 y US 2004/0152736 y en la solicitud Internacional WO 03/089428.

Los compuestos de la fórmula I según la invención son adecuados tanto para su uso profiláctico como para su uso terapéutico en seres humanos que padecen enfermedades que están acompañadas por trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos. Ejemplos de tales enfermedades son trombosis, trombosis venosa profunda, embolismos pulmonares, infarto cerebral, infarto cardíaco, presión sanguínea alta, enfermedades inflamatorias, reumatismo, asma, glomerulonefritis u osteoporosis. Los compuestos de la fórmula I según la invención se pueden emplear para la prevención secundaria y son adecuados tanto para terapia aguda como para terapia a largo plazo.

15 La invención, por tanto, se refiere a un compuesto de la fórmula I



y/o a todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o a las mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en la que

30 R1, R2, R3 y R4 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) -alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

35 2) -O-alquilo-(C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que -arilo-(C₆-C₁₄) y Het están sin sustituir o adicionalmente mono-, di- o trisustituidos por R15,

40 3) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R11, en el que R11 representa

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆),
- 45 3) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄),
- 4) -alquilen-(C₀-C₄)-Het o
- 50 5) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

55 5) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 60 2) -alquilo-(C₁-C₆),
- 3) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 4) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄),
- 65 5) -alquilen-(C₀-C₄)-Het o
- 6) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

ES 2 336 044 T3

6) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

7) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

8) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

9) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

10) -SO₂-CH₃,

11) -SO₂-CF₃,

12) -NO₂,

13) -CN,

14) -OH,

15) =O,

16) un átomo de hidrógeno o

17) halógeno,

R10 y R15 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C₁-C₄),

3) -O-alquilo (C₁-C₄),

4) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

5) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

6) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R16)(R17), en el que R16 y R17 significan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆),

7) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄),

8) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

9) -alquilen-(C₀-C₄)-Het o

10) -OH,

11) =O,

12) -NO₂,

13) -CN,

14) halógeno,

15) -SO₂-alquilo-(C₁-C₄) o

16) -SO₂-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

R5, R6, R7, R8 y R9 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

ES 2 336 044 T3

2) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que el arilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), Het, -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

5 3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

4) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro por, -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), Het, -cicloalquilo-(C₃-C₆), -C(O)-O-R16, -C(O)-N(R16)(R17), en el que R16 y R17 son como se han definido anteriormente, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

10

5) -SF₅,

6) -alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro por, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

15

7) -O-alquilo-(C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

20

8) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

9) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

10) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

25

11) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

12) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

30

13) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

14) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

35

15) -SO₂-CH₃,

16) -SO₂-CF₃,

40

17) -NO₂,

18) -CN,

19) -OH o

45

20) halógeno, o

R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9, junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman un heterociclo de cuatro a ocho miembros que, junto con el anillo de fenilo al cual está fusionado el heterociclo, forma un sistema bicíclico, en el que el resto heterocíclico está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH o metoxi.

50

2) La invención se refiere, además, a un compuesto de la fórmula I y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en la que

55

R1, R2, R3 y R4 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) -alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH, metoxi, -arilo-(C₆-C₁₄) o Het,

65

en el que el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, antrilo y fluorenilo y en el que el arilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido por R15,

ES 2 336 044 T3

en el que Het se selecciona del grupo que consiste en acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalino, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo y en el que Het está sin sustituir o está adicionalmente mono-, di- o trisustituido por R15,

2) -O-alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que Het y arilo son como se han definido anteriormente,

3) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R11, en el que R11 representa

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆),
- 3) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo es como se ha definido anteriormente,
- 4) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het es como se ha definido anteriormente, o
- 5) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

5) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆),
- 3) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 4) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo es como se ha definido anteriormente,
- 5) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het es como se ha definido anteriormente, o
- 6) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

6) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

7) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

- 8) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 9) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),
- 10) -SO₂-CH₃,
- 11) -SO₂-CF₃,
- 12) -NO₂,

ES 2 336 044 T3

13) -CN,

14) -OH,

5 15) =O,

16) un átomo de hidrógeno o

10 17) halógeno,

R10 y R15 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

15 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -O-alquilo-(C₁-C₄),

20 4) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

5) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

25 6) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R16)(R17), en el que R16 y R17 significan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆),

7) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo es como se ha definido anteriormente,

30 8) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

9) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het es como se ha definido anteriormente,

10) -OH,

35 11) =O,

12) -NO₂,

13) -CN,

40 14) halógeno,

15) -SO₂-alquilo-(C₁-C₄) o

45 16) -SO₂-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

R5, R6, R7, R8 y R9 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

50 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que el arilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), Het, -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que arilo y Het son como se han definido anteriormente,

55 3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

4) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro por, -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), Het, -cicloalquilo-(C₃-C₆), -C(O)-O-R16, -C(O)-N(R16)(R17), en el que R16 y R17 son como se han definido anteriormente, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que arilo y Het son como se han definido anteriormente,

60 5) -SF₅,

65 6) -alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

ES 2 336 044 T3

7) -O-alquilo-(C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que arilo y Het son como se han definido anteriormente,

5 8) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

9) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

10) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

11) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

12) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

13) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

14) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

15) -SO₂-CH₃,

16) -SO₂-CF₃,

17) -NO₂,

18) -CN,

19) -OH o

20) halógeno, o

R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un heterociclo de cuatro a ocho miembros que, junto con el anillo de fenilo al que está fusionado el heterociclo, forma un sistema bicíclico seleccionado del grupo que consiste en bencimidazol, benzisotiazol, benzisoxazol, benzo[1,3]dioxol, benzofurano, benzotiazol, benzisoxazol, benzotiofurano, benzotiofeno, benzo[1,3]oxatiol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinazolina, quinazolona, quinolina, 4H-quinolizina, quinoxalina, cromano, cromeno, cinolina, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofurano, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 2,3-dihidro-benzooxazol, 2,3-dihidro-benzotiazol, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, indazol, indol, indolina, isobenzofurano, isoquinolina, isocromano, isoindazol, isoindol, isoindolina, 7-oxa-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno, ftalazina, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina, 6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno, 3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,4]oxazozina, tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina o tetrahydroisoquinolina, en el que el resto heterocíclico está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH o metoxi.

3) La invención se refiere, además, a un compuesto de la fórmula I y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en la que

R1, R2, R3 y R4 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -O-alquilo-(C₁-C₄),

4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y significan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

5) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

6) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-alquilo-(C₁-C₄) o

7) =O,

ES 2 336 044 T3

8) halógeno,

R10 representa

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C₁-C₄),

3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆) o

4) -alquilen-(C₀-C₄)-fenilo,

R5, R6, R7, R8 y R9 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

3) halógeno,

4) -O-alquilo-(C₁-C₄),

5) -OH,

6) -alquilo (C₁-C₄),

7) -SF₅,

8) -alquilen-(C₀-C₄)-NH-C(O)-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

9) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y significan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄), o

10) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo o pirrolidinilo y está sin sustituir o está mono- o di-sustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), =O o -NH₂, o

R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9, junto con los átomos del anillo al que están unidos, forman un heterociclo de cuatro a ocho miembros que, junto con el anillo de fenilo al cual está fusionado el heterociclo, forma un sistema bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina, tetrahydroquinolina, tetrahydroiso-quinolina, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina ó 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-azabenzociclohepteno, en el que el resto heterocíclico está sin sustituir o está mono- o disustituido por -alquilo-(C₁-C₄) o halógeno.

La invención se refiere, además, a compuestos de la fórmula I del grupo que consiste en

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,

2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,

2-(1-ciclopropil-3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-1-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de hidrobromuro,

ES 2 336 044 T3

- 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,
- 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de hidrobromuro,
- éster metílico del ácido 2-[2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético,
- éster metílico del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,
- 1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,
- metilamida del ácido 2-[2-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético,
- metilamida del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-cloro-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético,
- 2,2,2-trifluoro-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)acetil]-5-pentafluoro-sulfanil-fenil}-acetamida como la sal de ácido trifluoroacético,
- 1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,
- 2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilfenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,
- 6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como la sal de ácido trifluoroacético,
- 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como la sal de ácido trifluoroacético,
- metilamida del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético o
- éster etílico del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-5-metoxi-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético.
- Por el término “alquilo-(C₁-C₄)” o “alquilo-(C₁-C₆)” se entienden radicales hidrocarbonados, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene 1 a 4 átomos de carbono ó 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo o neohexilo.
- Por el término “-alquileo-(C₀-C₄)” se entienden radicales hidrocarbonados, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 1-metilmetileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-propilmetileno, 1-etil-1-metilmetileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1-dimetilmetileno, 1-etiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno. “Alquileo-C₀-” es un enlace covalente.
- Por el término “-O-alquil-(C₁-C₈)” se entienden radicales alcoxi, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi o butoxi terciario.
- Por el término “-cicloalquilo-(C₃-C₆)” se entienden radicales tales como los compuestos que se derivan de monociclos de 3 a 6 miembros tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano.
- Por el término “-arilo-(C₆-C₁₄)” se entienden radicales con carbonos aromáticos que tienen 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Son radicales -arilo-(C₆-C₁₄), por ejemplo, fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Los radicales naftilo y, en particular, los radicales fenilo, son radicales arilo preferidos.

Por el término “Het” se entienden sistemas de anillos que tienen 4 a 15 átomos de carbono que se presentan en uno, dos o tres sistemas de anillo unidos unos a otros y que cada uno, dependiendo del tamaño del anillo, contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie que consiste en oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de estos sistemas de anillo son los radicales acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolínilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo. R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un heterociclo de cuatro a ocho miembros que, junto con el anillo de fenilo al que está fusionado el heterociclo, forma un sistema bicíclico que consiste en sistemas de dos anillos unidos uno al otro, en el que un anillo es un radical fenilo y el otro anillo forma un sistema de anillo parcialmente saturado o aromático que, dependiendo del tamaño del anillo, contiene uno, dos o tres heteroátomos, idénticos o diferentes, del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de estos sistemas de anillo son radicales tales como bencimidazol, benzisotiazol, benzisoxazol, benzotiofuranilo, benzotiazol, benzisoxazol, benzotiofuranilo, benzotiofeno, benzo[1,3]oxatiol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinazolina, quinazolona, quinolina, 4H-quinolizina, quinoxalina, cromano, cromeno, cinolina, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 2,3-dihidro-benzooxazol, 2,3-dihidro-benzotiazol, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, indazol, indol, indolina, isobenzofuranilo, isoquinolina, isocromano, isoindazol, isoindol, isoindolina, 7-oxa-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno, ftalazina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina, 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno, 3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazozina, tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina o tetrahidroisoquinolina.

Por el término “-fluoroalquilo-(C₁-C₃)” se entiende un radical alquilo parcial o completamente fluorado, que se deriva, por ejemplo, de los radicales siguientes

-CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ o -CF₂-CF₂-CH₂F.

Por el término “halógeno” se entiende flúor, cloro, bromo o yodo; se prefiere flúor, cloro o bromo, en particular flúor o cloro.

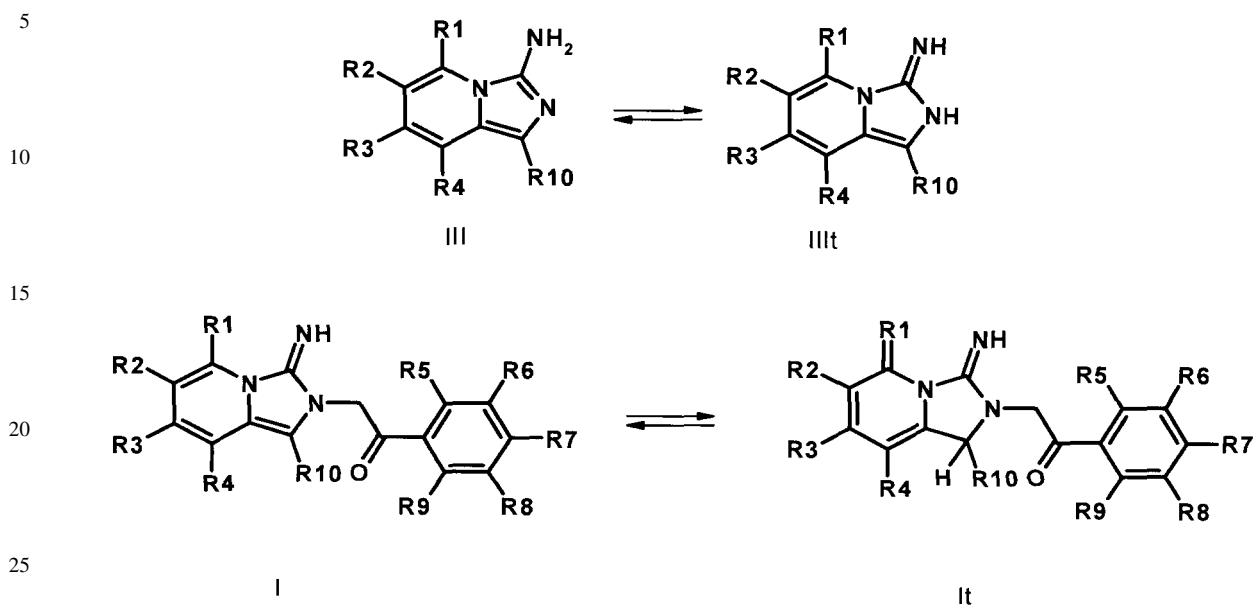
Por el término “=O” se entienden radicales tales como carbonilo (-C(O)-) o nitroso (-N=O).

Los grupos funcionales de los intermedios utilizados, por ejemplo grupos amino o carboxilo en los compuestos de la fórmula I, pueden estar enmascarados en este caso por grupos protectores adecuados. Grupos protectores adecuados para las funciones amino son, por ejemplo, el grupo t-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo ftalililo, así como el grupo protector tritilo o tosilo. Grupos protectores adecuados para la función carboxilo son, por ejemplo, ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Grupos protectores se pueden introducir o eliminar por técnicas que son bien conocidas o descritas en la presente memoria (véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley-Interscience). La expresión “grupo protector” también puede incluir correspondientes grupos protectores unidos a polímeros.

Los compuestos según la invención se pueden preparar por procedimientos bien conocidos o procedimientos que se describen en la presente memoria.

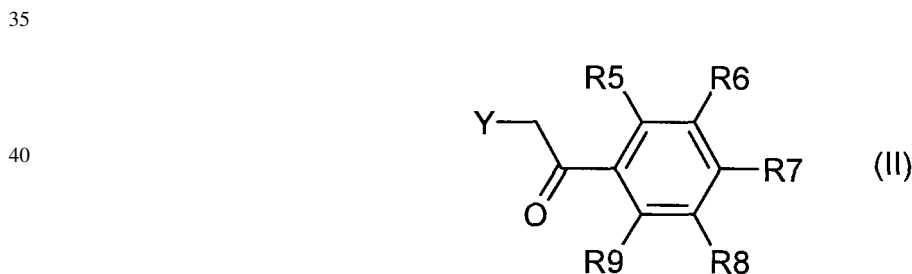
ES 2 336 044 T3

También están incluidas formas tautómeras posibles de las estructuras indicadas, tales como, por ejemplo, de la fórmula III/III_t o I/I_t (cuando R1 en la fórmula I es, por ejemplo, OH):

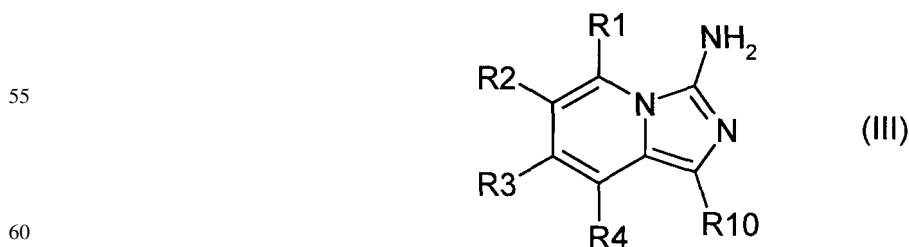


30 La invención se refiere, además, a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I y/o una forma estereoisómera del compuesto de fórmula I y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de fórmula I, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

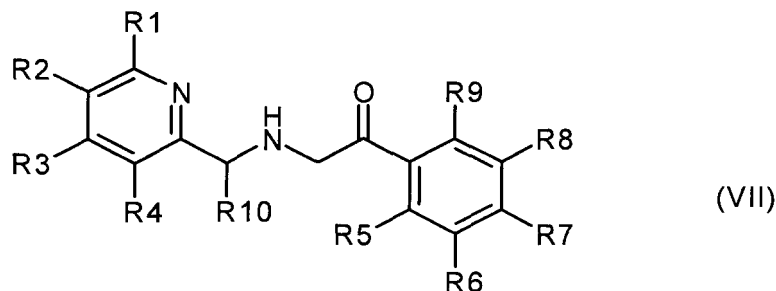


50 en la que los radicales R5, R6, R7, R8 y R9 son como se definen en la fórmula I e Y representa cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, con un compuesto de la fórmula III



65 en presencia de una base y de un disolvente, para dar un compuesto de la fórmula I, o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VII



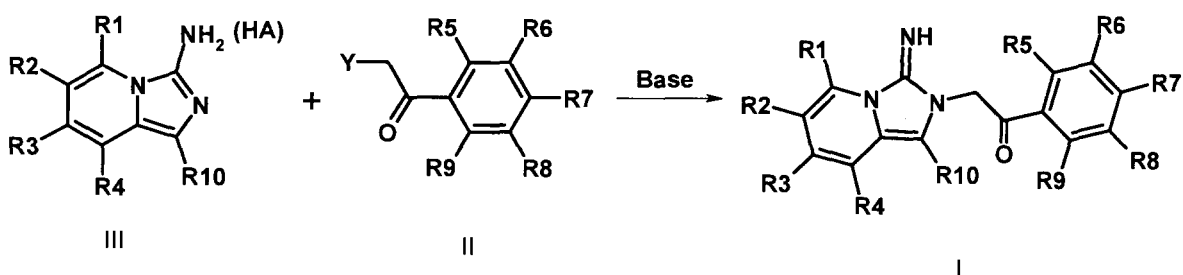
en la que los radicales R1 a R10 son como se definen en la fórmula I, con un compuesto Z-CN, en el que Z significa tosilato o bromuro, en presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula I, o

20 c) o se aísla el compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b) en forma libre o se libera a partir de sales fisiológicamente intolerables o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, se convierte en sales fisiológicamente tolerables, o

25 d) se separa un compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b), o un precursor adecuado de la fórmula I, que a causa de su estructura química se presenta en formas enantiómeras o diastereoisómeras, por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos, y escisión de los grupos quirales auxiliares en los enantiómeros o diastereoisómeros puros.

30 La invención se refiere, además, a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I según el esquema 1.

35 Esquema 1



55 Los productos de partida II y III, en el que III está presente eventualmente en forma de una sal, se hacen reaccionar en este caso a TA o una temperatura ligeramente elevada de 40°C a 60°C, ventajosamente en presencia de una base, preferentemente la base de Hünig, en un disolvente, preferentemente dimetilformamida (DMF), para dar el compuesto de la fórmula I. Los radicales R1 a R10 son como se definen en la fórmula I, Y corresponde a un buen grupo saliente tal como cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, preferentemente bromuro o mesilato.

60 Los compuestos de la fórmula II están comercialmente disponibles o se pueden obtener según procedimientos conocidos en la bibliografía. El acceso a los derivados de pentafluorosulfanilo de la fórmula II se describe más abajo.

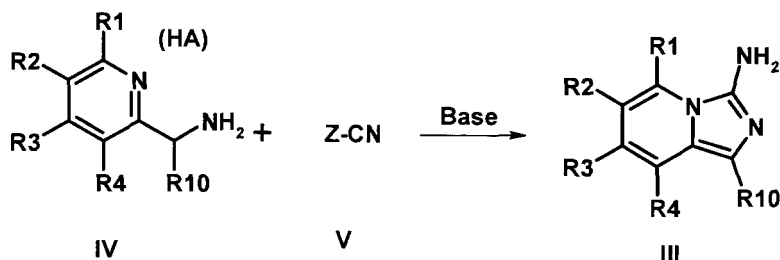
65

65

ES 2 336 044 T3

Los compuestos de la fórmula III se pueden preparar según el esquema 2 (véase también el documento DE 2211796).

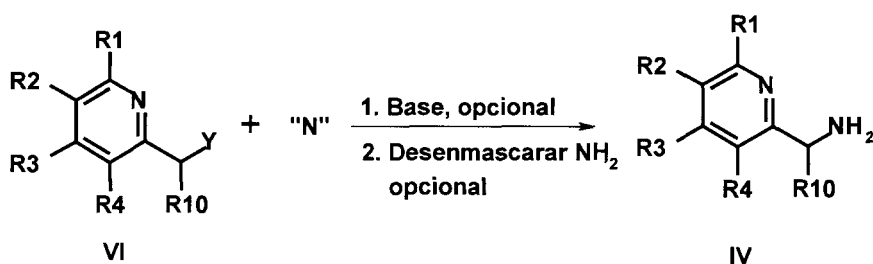
Esquema 2



20 En este caso, los compuestos de la fórmula IV - eventualmente en forma de sus sales (HA) - se ciclan, preferentemente en presencia de una base, con una fuente de cianuro V para dar las imidazopiridinas deseadas. Ácidos HA adecuados son preferentemente HBr, HCl, ácido trifluoroacético (TFA) y ácido sulfúrico. Z representa un buen grupo saliente, preferentemente tosilato o bromuro.

25 Los compuestos del tipo de fórmula IV están comercialmente disponibles o se pueden obtener de manera correspondiente al esquema 3a.

Esquema 3a

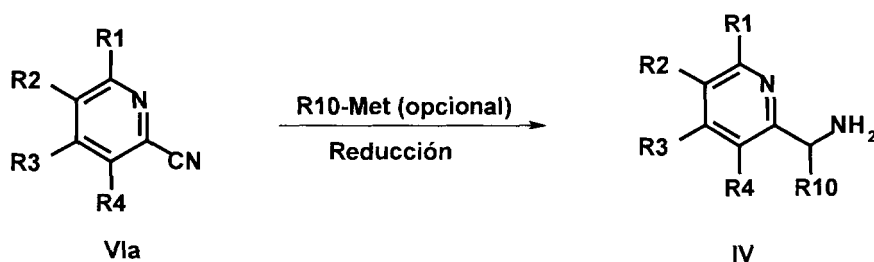


40 En este caso, las piridinas de tipo VI se convierten en presencia de un nucleófilo nitrogenado "N", y eventualmente de una posterior reacción para desenmascarar el grupo -NH₂, en las piridilmetilaminas IV. Como nucleófilos nitrogenados entran en consideración, en este caso, amoniaco, que conduce directamente, sin desenmascaramiento adicional, a los compuestos de tipo IV, azidas, tales como azida sódica, que se tiene que reducir posteriormente para la creación de la función amino, para lo que son adecuados trifenilfosfina (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2925, 2002) o catalizadores de metales nobles tales como paladio o platino en presencia de hidrógeno (J. Med. Chem. 5005, 2002), ftalimida, que se tiene que tratar posteriormente con hidrazina para el desenmascaramiento de la función amino (J. Med. Chem. 1315, 2004), o urotropina, que se tiene que tratar con ácido, preferentemente ácido clorhídrico, para el desenmascaramiento de la función amino (Synthesis 2145, 2003). Los radicales R1 a R4, R10 e Y son como se han definido anteriormente, donde Y, aquí, también puede ser -OH, que se activa *in situ* para dar un buen grupo saliente, que a continuación se sustituye posteriormente por uno de los nucleófilos nitrogenados anteriormente mencionados (Chem. Pharm. Bull. 1493, 1989; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2463, 2004).

50

Un acceso adicional a aminas de tipo IV se muestra en el esquema 3b.

Esquema 3b

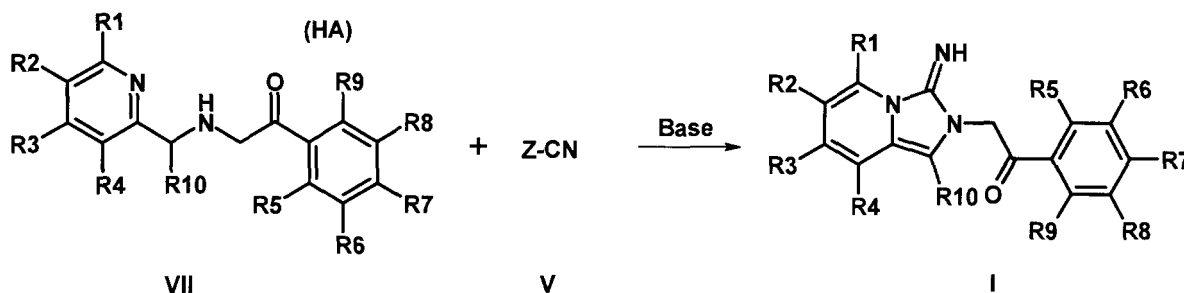


ES 2 336 044 T3

A partir de 2-cianopiridinas de tipo VIa se reduce la función nitrilo utilizando agentes reductores tales como hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos tales como paladio o níquel Raney para dar las aminas de tipo IV. Si la función nitrilo se hace reaccionar antes de la reducción con reactivos organometálicos tales como compuestos de Grignard o de organolitio, se puede introducir de esta forma el sustituyente R10. Las iminas intermedias, así obtenidas, se pueden reducir en las aminas IV mediante borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico. Los radicales R1 a R4 y R10 son como se han definido anteriormente. Met representa -Li o -MgBr.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el esquema 4.

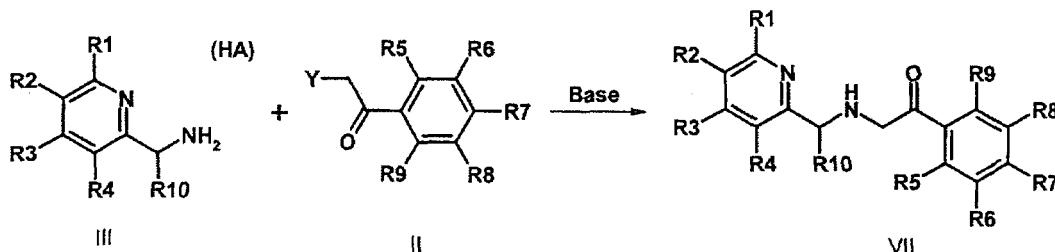
Esquema 4



En este caso, los compuestos de la fórmula VII - eventualmente en forma de sus sales (HA) - se ciclan en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, ácido acético, acetonitrilo, tolueno o mezclas adecuadas de estos disolventes, preferentemente tolueno, en presencia de una base, preferentemente la base de Hünig, utilizando una fuente de cianuro V, preferentemente bromuro de cianógeno, para dar las imidazopyridinas deseadas.

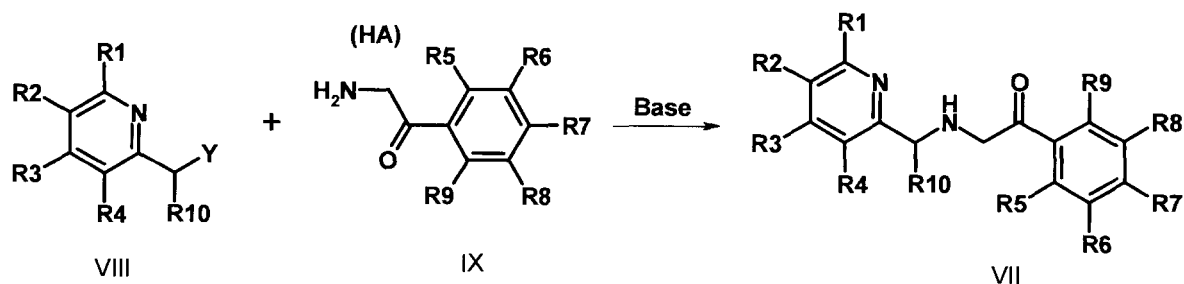
Compuestos de la fórmula VII se obtienen según el esquema 5, haciendo reaccionar aminas de la fórmula III con derivados de acetofenona del tipo de fórmula II. Esto se lleva a cabo preferentemente en disolventes tales como DMF, tetrahidrofurano (THF) o acetonitrilo, preferentemente en THF. Como bases entran en consideración la base de Hünig, hexametildisilazano de litio o carbonato de potasio, preferentemente hexametildisilazano de litio. Los radicales en este caso son como se han definido anteriormente.

Esquema 5



Alternativamente, los compuestos de la fórmula VII se pueden obtener según el esquema 6, haciendo reaccionar aminas de la fórmula IX con derivados de piridilo del tipo de la fórmula VIII. La reacción se lleva a cabo en disolventes tales como DMF, THF, acetonitrilo o etanol, preferentemente THF. Como bases entran en consideración la base de Hünig, hexametildisilazano de litio o carbonato de potasio, preferentemente hexametildisilazano de litio. Los radicales en este caso son como se han definido anteriormente.

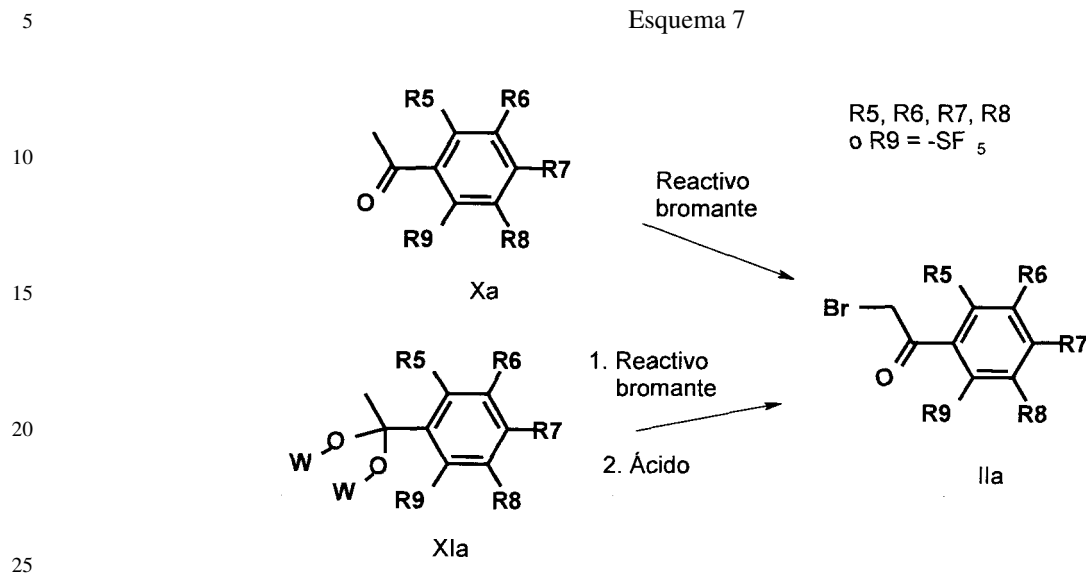
Esquema 6



ES 2 336 044 T3

Si uno de los radicales R5, R6, R7, R8 o R9 es un pentafluorosulfanilo (-SF₅), estos compuestos del tipo de fórmula IIa (Y = Br) se pueden preparar como se describe en el esquema 7.

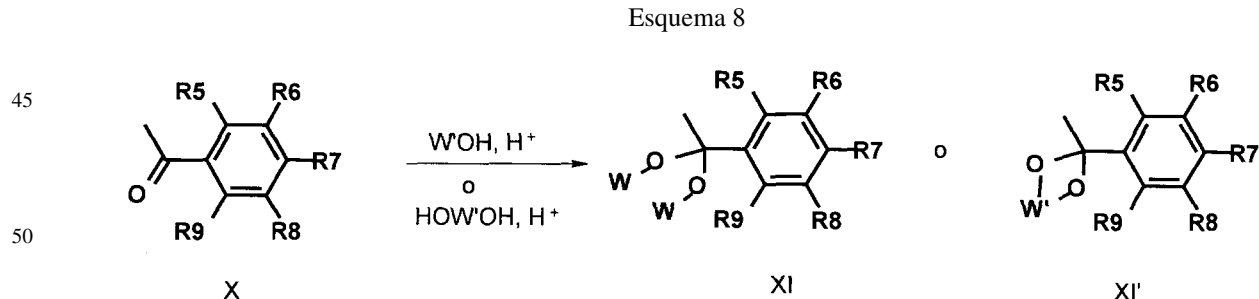
Esquema 7



30 En este caso, los derivados de acetofenona de la fórmula Xa se pueden bromar directamente, por ejemplo con Br₂, N-bromosuccinimida (NBS) o tribromuro de fenil-trimetilo, preferentemente en ácido acético glacial, metanol o mezclas de metanol/THF, para dar compuestos de la fórmula IIa o bien los cetales correspondientes del compuesto de la fórmula XIa de los derivados de acetofenona X se broman utilizando, por ejemplo, los reactivos bromantes de más arriba, preferentemente tribromuro de feniltrimetilo. Posteriormente, para obtener los compuestos de la fórmula IIa, los cetales se escinden en presencia de ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, preferentemente ácido sulfúrico.

35 Los cetales de las fórmulas XI, XIa y XI' se pueden obtener a partir de las cetonas de la fórmula X mediante reacciones de cetalización conocidas por los expertos en la técnica. Preferentemente, la reacción para dar los compuestos de la fórmula XI se lleva a cabo en metanol con ortoformiato de metilo en presencia de ácido DL-10-canforsulfónico (esquema 8).

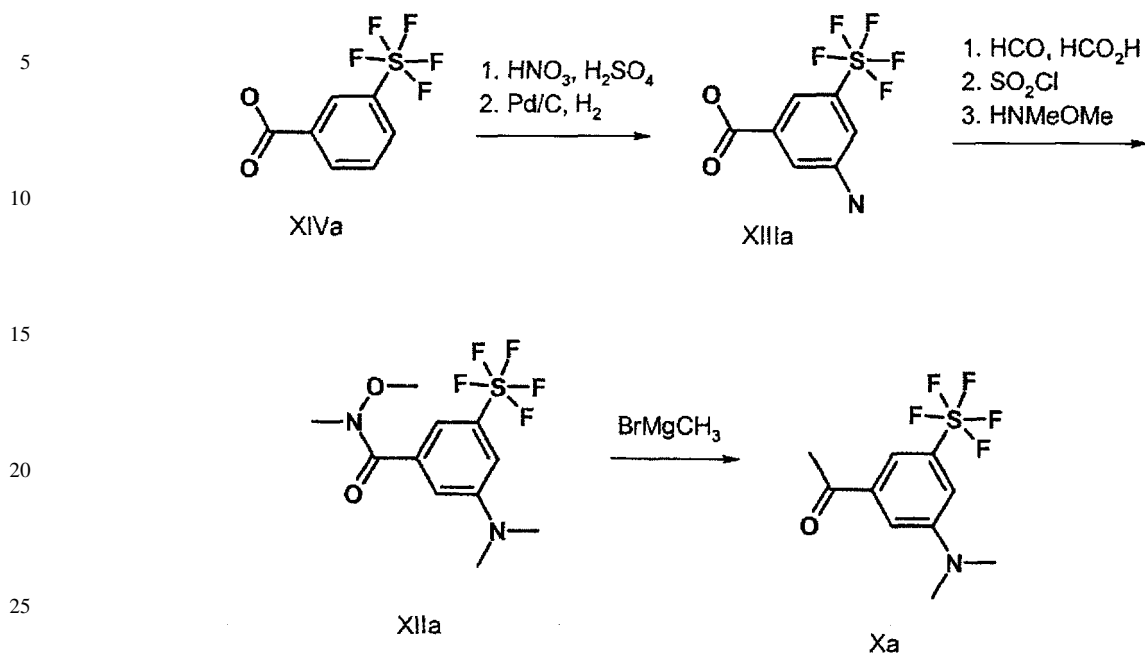
Esquema 8



60 Los radicales R5 a R9 en este caso son como se han definido anteriormente. El radical W corresponde a un grupo -alquilo-(C1-C4). El radical W' corresponde a etileno, propileno o butileno o, junto con el grupo -O-C-O-, forma un anillo 1,3-dioxo de tamaño de anillo 5, 6 ó 7. Cetales de este tipo se obtienen por reacción con alquilenglicoles tales como etilenglicol en presencia de ácidos tales como ácido sulfúrico o ácido para-toluensulfónico y/o agentes deshidratantes. En el caso más sencillo, se trabaja en tolueno en presencia de cantidades catalíticas de ácido para-toluensulfónico en un separador de agua.

65 Los compuestos sustituidos más complejos de la fórmula Xa con R5, R6, R7, R8 o R9 igual a pentafluorosulfanilo y con un R5, R6, R7, R8 o R9 adicional distinto de hidrógeno se pueden obtener a partir de derivados de pentafluorosulfanilo comercialmente disponibles. Los derivados que no están disponibles comercialmente se pueden obtener por analogía con procedimientos de preparación conocidos (Tetrahedron 56 (2000) 3399; Organic Letters 4 (17) (2002) 3013; solicitud de patente internacional WO 2005/047240). En el esquema 9 se muestra una ruta de síntesis para la 1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanilfenil)etanona no descrita con anterioridad.

Esquema 9



Usando reacciones conocidas por los expertos en la técnica, a partir del ácido 3-(pentafluorosulfanil)benzoico XIVa comercialmente disponible, este primero se nitro y posteriormente se redujo en la amina utilizando paladio sobre carbón en presencia de hidrógeno. A continuación, el ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanil-benzoico XIIIa obtenido se dimetiló en el nitrógeno de la amina bajo condiciones de Eschweiler-Clark, y el ácido carboxílico se convirtió en el cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo y posteriormente se hizo reaccionar con O,N-dimetilhidroxilamina. La 3-dimetilamino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanilbenzamida XIIa así obtenida se convirtió en el correspondiente derivado de pentafluorosulfanilo de la fórmula Xa utilizando bromuro de metilmagnesio.

Un compuesto de la fórmula I preparado según los esquemas 1 ó 4, o un precursor de la fórmula I adecuado que, a causa de su estructura química, se presenta en formas enantiómeras, se puede separar en los enantiómeros puros por formación de sal utilizando ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos y eliminación de los grupos quirales auxiliares (procedimiento c), o el compuesto de la fórmula I preparado según los esquemas 1 ó 4 se pueden aislar en forma libre o bien, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, se puede convertir en sales fisiológicamente tolerables (procedimiento d).

Los productos ácidos o básicos del compuesto de fórmula I se pueden presentar en forma de sus sales o en forma libre. Se prefieren las sales farmacológicamente tolerables, por ejemplo sales de metales alcalinos o alcalinotérreos o hidroclouros, sulfatos, hemisulfatos, metilsulfonatos, p-toluensulfonatos, todos los posibles fosfatos, y sales de los aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos tales como lactatos, citratos, tartratos, acetatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, maleatos o pamoatos.

La preparación de sales fisiológicamente tolerables a partir de compuestos de la fórmula I capaces de formación de sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, según la etapa c) del procedimiento se lleva a cabo de una manera conocida per se. Si los compuestos de la fórmula I contienen funcionalidades ácidas, se pueden formar sales estables de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos o sales de amonio opcionalmente sustituido, con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, hidrógeno-carbonatos, alcoholatos, así como amoníaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Los grupos básicos de los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácidos con ácidos. Para ello entran en consideración tanto ácidos inorgánicos como orgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, 4-bromobencenosulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

En la etapa d) del procedimiento, el compuesto de la fórmula I, si se presenta como una mezcla de diastereoisómeros o enantiómeros o se forma como mezclas de los mismos en la síntesis elegida, se separa en los estereoisómeros puros, bien por cromatografía sobre un material portador eventualmente quiral, o bien, si el compuesto racémico de la fórmula I es capaz de la formación de sales, también se puede llevar a cabo una cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas utilizando una base o ácido ópticamente activos como un coadyuvante. Como fases

estacionarias quirales para la separación cromatográfica de enantiómeros en capa fina o en columna, son adecuados los soportes de gel de sílice modificados (las denominadas “fases de Pirkle”), así como los carbohidratos de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. Con fines analíticos, se pueden usar derivatizaciones apropiadas conocidas por los expertos en la técnica, también métodos de cromatografía de gases en fases estacionarias quirales. Para la separación de enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, se forman las sales diastereoisómeras diferentemente solubles utilizando una base ópticamente activa, que normalmente se obtiene en el mercado, como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina, el componente menos soluble se aísla como un sólido, el diastereoisómero más soluble se precipita a partir de las aguas madre, y los enantiómeros puros se obtienen a partir de las sales diastereoisómeras así obtenidas. De la misma forma en principio, los compuestos racémicos de la fórmula I que contienen un grupo básico, tal como un grupo amino, se pueden convertir en los enantiómeros puros utilizando ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico, así como ácido (+)- y (-)-mandélico. Los compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina también se pueden convertir en los correspondientes ésteres o amidas utilizando aminoácidos enantioméricamente puros apropiadamente activados u opcionalmente protegidos en el N, o a la inversa ácidos carboxílicos quirales se pueden convertir en las amidas utilizando aminoácidos enantioméricamente puros protegidos en el carboxi o se pueden convertir en los correspondientes ésteres quirales utilizando ácidos hidroxicarboxílicos enantioméricamente puros tales como el ácido láctico. La quiralidad del radical aminoácido o alcohol introducido en la forma enantioméricamente pura se puede utilizar a continuación para la separación de los isómeros llevando a cabo una separación de los diastereoisómeros ahora presentes mediante cristalización o cromatografía sobre fases estacionarias adecuadas y después eliminando de nuevo el resto quiral llevado consigo mediante métodos adecuados.

Además, se da la posibilidad, en el caso de alguno de los compuestos según la invención, de emplear productos de partida diastereoméricamente o enantioméricamente puros para la preparación de las estructuras de la cadena principal. Se pueden emplear así otros procedimientos o procedimientos simplificados para la purificación de los productos finales. Estos productos de partida se prepararon en forma enantioméricamente o diastereoméricamente pura con antelación según procedimientos conocidos en la bibliografía. Esto puede significar, en particular, que en la síntesis de las estructuras de la cadena principal se utilizan procedimientos enantioselectivos, o bien se lleva a cabo una separación de enantiómeros (o de diastereoisómeros) en una etapa de síntesis anterior y no solamente en la etapa de los productos finales. Asimismo, puede lograrse una simplificación de las separaciones actuando en dos o más etapas.

La invención se refiere también a medicamentos, caracterizados por un contenido eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I y/o de una forma eventualmente estereoisómera del compuesto de la fórmula I, junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes activos y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerables.

A causa de las propiedades farmacológicas, los compuestos según la invención son adecuados, por ejemplo, para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que son tratables por inhibición del receptor activado por proteasas tipo 1 (PAR1). Así, los compuestos según la invención son adecuados para el uso tanto profiláctico como terapéutico en seres humanos. Resultan adecuados tanto para un tratamiento agudo como para una terapia a largo plazo. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en pacientes que padecen de alteraciones del bienestar o enfermedades que van acompañadas por trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

A ellos pertenecen infarto de miocardio, angina de pecho y todas las demás formas de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis después de una revascularización, angioplastia e intervenciones similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de derivación vascular. Además, los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en todas las intervenciones que conducen al contacto de la sangre con superficies extrañas tales como en pacientes de diálisis y pacientes que tienen catéteres permanentes. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear para reducir el riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como en operaciones de articulaciones de rodilla y de cadera. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares que acompañan la inflamación. Además, los compuestos de la fórmula I son adecuados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas. Los trastornos del sistema hemostático (por ejemplo depósitos de fibrina) estaban implicados en mecanismos que conducían a crecimiento del tumor y metástasis del tumor, y en trastornos inflamatorios y degenerativos de las articulaciones tales como artritis reumatoide y artrosis. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el retraso o prevención de procesos de este tipo.

Indicaciones adicionales para el uso de los compuestos de la fórmula I son cambios fibróticos del pulmón, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés) y del ojo, como los depósitos de fibrina después de operaciones oculares. Los compuestos de la fórmula I también son adecuados para la prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.

La aplicación de los medicamentos según la invención puede tener lugar por vía oral, inhalatoria, rectal o transdérmica, o por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración oral. Es posible el recubrimiento de endoprótesis vasculares con compuestos de la fórmula I y de otras superficies que entran en contacto con sangre en el cuerpo.

La invención también se refiere a un procedimiento para la producción de un medicamento, que comprende llevar por lo menos un compuesto de la fórmula I en una forma de administración adecuada con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable y opcionalmente ingredientes activos, aditivos o excipientes adecuados adicionales.

Formas de preparación sólidas o galénicas adecuadas son, por ejemplo, gránulos, polvos, grageas, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, zumos, suspensiones, emulsiones, gotas o disoluciones inyectables, así como preparados de liberación prolongada del ingrediente activo, en cuya preparación se utilizan excipientes habituales tales como vehículos, disgregantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchazón, deslizantes o lubricantes, aromatizantes, edulcorantes y solubilizantes. Como excipientes frecuentemente utilizados se pueden mencionar carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína láctea, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de bacalao, aceite de girasol, aceite de cacahuete o aceite de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes mono- o polihídricos tales como glicerol.

Preferentemente, los preparados farmacéuticos se producen y administran en unidades de dosificación, en las que cada unidad contiene como un constituyente activo una cierta dosis del compuesto de la fórmula I según la invención. En el caso de unidades de dosificación sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios, esta dosis puede ser de hasta aproximadamente 1000 mg, pero de preferencia aproximadamente 50 a 300 mg, y en el caso de disoluciones inyectables en forma de ampollas de hasta aproximadamente 300 mg, pero de preferencia aproximadamente 10 a 100 mg.

Para el tratamiento de un paciente adulto que pese aproximadamente 70 kg están indicadas, dependiendo de la eficacia del compuesto según la fórmula I, dosis diarias de aproximadamente 2 mg a 1000 mg de ingrediente activo, de preferencia aproximadamente 50 mg a 500 mg. Bajo ciertas circunstancias, sin embargo, también pueden ser adecuadas dosis diarias más altas o más bajas. La administración de la dosis diaria puede tener lugar tanto mediante administración individual en la forma de una unidad de dosificación individual o incluso varias unidades de dosificación más pequeñas como mediante administración múltiple de dosis subdivididas en ciertos intervalos.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar tanto como una monoterapia y como una politerapia o junto con todos los anti-trombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias pro-fibrinolíticamente activas, agentes que disminuyen la presión sanguínea, reguladores del azúcar en sangre, agentes que disminuyen los lípidos y antiarrítmicos.

Ejemplos

Normalmente, los productos finales se caracterizaron por un método de cromatografía-espectroscopía de masas (acoplamiento LCUV/ESI-MS) y por ¹H-RMN. Los compuestos se describen por la indicación del tiempo de retención asociado en la corriente de iones (LCMS-rt) y de la correspondiente señal M+H⁺ en el espectro de masas asociado. Cuando no fue posible obtener ninguna señal de masa M+H⁺ bajo las condiciones descritas, se indicaron como alternativa los datos de ¹H-RMN. Las abreviaturas utilizadas o se explican o corresponden a las convenciones habituales. Si no se indica otra cosa, las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo sobre gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo/heptano o DCM/metanol como eluyente.

La separación por evaporación de disolventes normalmente tuvo lugar a presión reducida a 35°C hasta 45°C en un evaporador rotatorio y se describe por “liberado del disolvente”, “concentrado” o “disolvente eliminado”.

Si no se menciona otra cosa, los análisis LCUV/MS se llevaron a cabo bajo las condiciones siguientes:

Columna: YMC J'shere ODS H80 20x2,1 mm, Waters GmbH, Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Alemania; material de relleno de 4 μm,

Eluyente: ACN:H₂O + TFA al 0,05% (caudal 1 ml/min)

Gradiente: 4:96 (0 min) → 95:5 (2 min) → 95:5 (2,4 min) → 4:96 (2,45 min)

Ionización: ESI+

Desviándose de esto, los análisis LCUV/MS - marcados en el texto por “método B” - se llevaron a cabo bajo las condiciones siguientes:

Columna: YMC J'sphere 33x2; material de relleno de 4 μm,

Eluyente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O + TFA al 0,05% (caudal 1 ml/min)

ES 2 336 044 T3

Gradiente: 5:95(0 min) → 95:5(2,5 min) → 95:5(3,0 min)

Ionización: ESI+

5

La HPLC preparativa usando gel de sílice de fase inversa (RP, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo utilizando los métodos siguientes:

Método A, método estándar si no se menciona ningún otro en el texto

10

Columna: Merck (Darmstadt, Alemania) Purosphere® RP18 25x250 mm, 10 μm

Disolvente: ACN:H₂O + TFA al 0,05% (caudal 25 ml/min)

15

Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (40 min)

Método B

20

Columna: Merck Purosphere® RP18 25x250 mm, 10 μm

Disolvente: ACN:H₂O + TFA al 0,05% (caudal 25 ml/min)

25

Gradiente: 0:100 (0 min) → 0:100 (5 min) → 20:80 (20 min).

30

Las reacciones tuvieron lugar en aparatos de reacción estándar tales como matraces de una o múltiples bocas que, si no se describe otra cosa, apropiado a la necesidad, tenían una capacidad de 5 ml a 2000 ml y, dependiendo de lo requerido, estaban equipados con un tabique, tapón, condensador, agitador u otros artículos de equipamiento. Si no se menciona otra cosa, todas las reacciones tuvieron lugar bajo argón como gas protector y se agitaron utilizando agitadores magnéticos.

35

Abreviaturas utilizadas:

abs.absoluto (a)

ACNacetónitrilo

40

Bocbutoxicarbonilo

DCMdiclorometano

45

DIPEAN,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)

DMFdimetilformamida

DMSOdimetilsulfóxido

50

LCMS-Rt tiempo de retención del compuesto en la corriente de iones

LCUV/MScromatografía de líquidos-ultravioleta/espectroscopía de masas

55

MeOHmetanol

Tatemperatura ambiente (20°C a 25°C)

TFAácido trifluoroacético

60

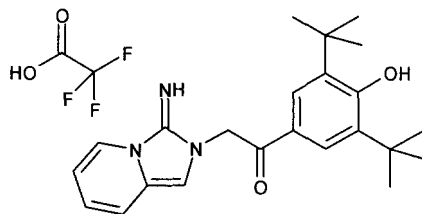
THF tetrahidrofurano.

65

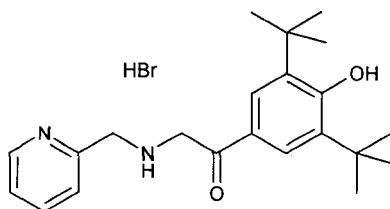
ES 2 336 044 T3

Ejemplo 1

1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético



1a) Hidrobromuro de 1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etanona



Se dispuso 2-(aminometil)piridina (100 mg) en THF absoluto (12 ml) y se mezcló con disolución de hexametildisilazano de litio (1,01 ml, 1 M en THF) a TA con agitación y bajo argón. Después de 30 min, se añadió gota a gota 2-bromo-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (0,5 eq., 151 mg, disuelto en 1,5 ml de THF absoluto). Para completar la reacción, se añadió la cantidad restante de bromuro (151 mg) y después de 2 horas el precipitado formado se filtró con succión y se secó. Los 98 mg del compuesto del título obtenido están contaminados con pequeñas cantidades de THF que, sin embargo, no interfieren con la reacción posterior.

LCMS-Rt: 1,21 min [M+H⁺]: 355,1.

1b) 1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)etanona como la sal de ácido trifluoroacético

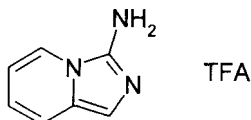
Se disolvió hidrobromuro de 1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etanona (95 mg) en agua. Después de la adición de disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Las fases en acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 67 mg de la base libre.

Ésta se recogió con tolueno (5 ml) y se mezcló con agitación con bromuro de cianógeno (22 mg, disuelto en 1,5 ml de tolueno). Después de 1,5 h, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 40 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt: 1,30 min [M+H⁺]: 380,1.

Alternativamente, 1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona se puede preparar como la sal de ácido trifluoroacético como sigue:

1c) Imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina como la sal de ácido trifluoroacético



2-aminometilpiridina (1 g) se disolvió en tolueno abs. (5 ml) y se trató con agitación con bromuro de cianógeno (1 g), disuelto en tolueno abs. (5 ml). Después de agitar a TA durante 4 h, la mezcla se dejó reposar durante el fin de semana. A continuación, el disolvente se decantó del precipitado resultante y el residuo se lavó con acetonitrilo. Aproximadamente 300 mg de 1,7 g del precipitado se purificaron posteriormente por medio de HPLC preparativa (método B). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 74 mg del compuesto deseado.

ES 2 336 044 T3

LCMS-Rt: 0,34 min [M+H⁺]: 134,1.

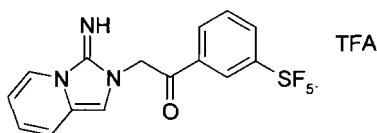
1d) 1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-*a*]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético

5 Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético de la imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilamina (10 mg), a TA y con agitación, en DMF abs. (1,5 ml) y se trató con base de Hünig (7 μ l). A continuación, se añadió gota a gota 2-bromo-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (14 mg, disuelta en 0,5 ml de DMF). Después de agitar a TA durante 4 h, la mezcla se dejó reposar durante la noche y después se mezcló con disolución saturada de sal común y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se
10 eliminaron residuos de DMF a un alto vacío. El producto bruto obtenido se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 9 mg del compuesto deseado.

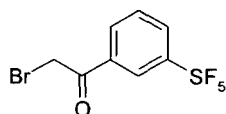
15 LCMS-Rt: 1,33 min [M+H⁺]: 380,2.

Ejemplo 2

20 2-(3-imino-imidazo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético



2a) 2-bromo-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona



35 Se dispuso 3-pentafluorosulfanil-acetofenona (400 mg) en ácido acético glacial (10 ml) y se añadió lentamente gota a gota bromo (91 μ l, disuelto en 1 ml de ácido acético glacial). Después de agitar a TA durante 4 horas, la mezcla se dejó reposar durante toda la noche y a continuación se liberó del disolvente. El residuo se recogió dos veces con tolueno y se llevó a sequedad. El producto bruto obtenido se purificó por medio de HPLC preparativa. Las
40 fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 252 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,69 min [M+H⁺]: 324,9.

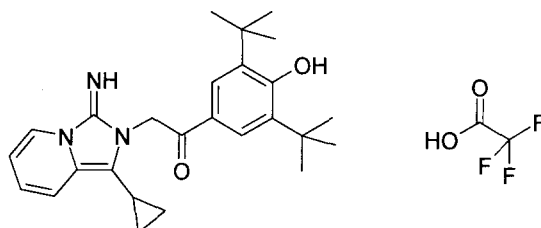
45 2b) 2-(3-imino-imidazo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético

Se hizo reaccionar imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilamina como la sal de ácido trifluoroacético (20 mg, Ejemplo 1c) según el Ejemplo 1d) con 2-bromo-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona (26 mg) en presencia de base de Hünig. En lugar de DMF, se utilizó THF como disolvente. Se aislaron 25 mg del compuesto deseado.

50 LCMS-Rt: 1,13 min [M+H⁺]: 378,0.

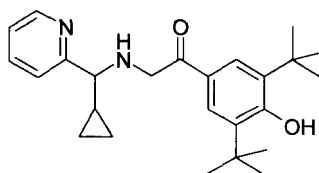
Ejemplo 3

55 2-(1-ciclopropil-3-imino-imidazo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético



ES 2 336 044 T3

3a) 2-[(ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-amino]-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona



Se disolvió casi completamente C-ciclopropil-C-piridin-2-ilmetilamina (200 mg) en THF abs. (15 ml) con agitación. Después de la adición de disolución de hexametildisilazano de litio (1,8 ml, 1 M in THF), 30 min más tarde se añadió gota a gota 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona (296 mg, disueltos en 3 ml de THF abs.). Después de agitar durante 2 h, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo, se volvieron básicas con disolución saturada de carbonato potásico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 13 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt: 1,33 min [M+H⁺]: 395,1.

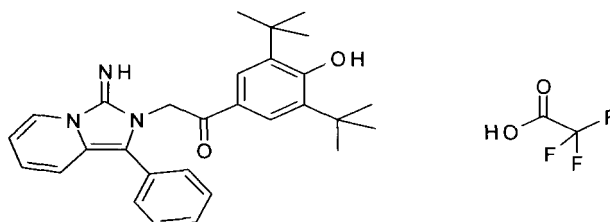
3b) 2-(1-ciclopropil-3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético

Se cicló 2-[(ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-amino]-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (13 mg) con bromuro de cianógeno (4 mg) en tolueno como se describe en el Ejemplo 1b). Se obtuvieron 4 mg del compuesto deseado.

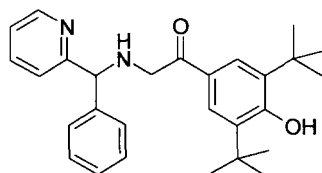
LCMS-Rt: 1,42 min [M+H⁺]: 420,2.

Ejemplo 4

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-1-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético



4a) 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-[(fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-etanona como la sal de ácido trifluoroacético



Se disolvió hidrócloruro de fenil-(2-piridin)-metilamina (150 mg) en un poco de agua, se alcalinizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 113 mg de la base libre. De ésta, se disolvieron 55 mg en THF (4 ml) y se añadió gota a gota 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (96 mg, disueltos en 2 ml de THF) con agitación. Después de agitar a TA durante 4 h, la mezcla se dejó reposar durante toda la noche y a continuación se filtró el precipitado formado. Las aguas madre se concentraron y se purificaron por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se aislaron 12 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,40 min [M+H⁺]: 431,3.

ES 2 336 044 T3

4b) *1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-1-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético*

Se hizo reaccionar la sal de ácido trifluoroacético de 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-[(fenil-piridin-2-il-metil)-amino]-etanona (12 mg) en tolueno de forma análoga al Ejemplo 1b). Se obtuvieron 3 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,50 min [M+H⁺]: 456,2.

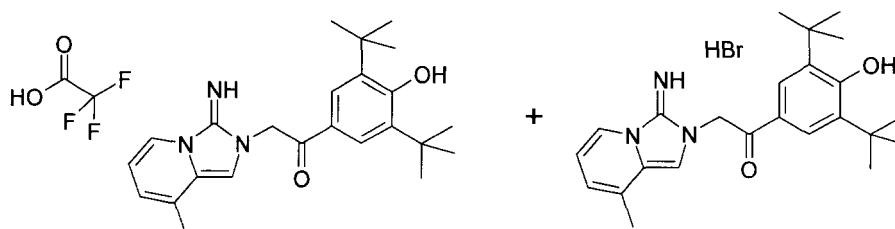
10 Ejemplo 5

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético o hidrobromuro

15

20

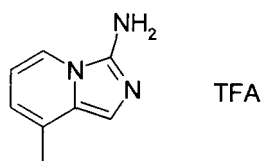
25



5a) *8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina como la sal de ácido trifluoroacético*

30

35



40

Se disolvió 2-aminometil-3-metil-piridina (500 mg) en tolueno abs. (15 ml) y se añadió gota a gota bromuro de cianógeno (455 mg, disuelto en 5 ml de tolueno) con agitación. Después de una hora, El precipitado se separó por filtración con succión y las aguas madre se descartaron. El precipitado y el residuo pegajoso del matraz se purificaron por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se aislaron 191 mg del compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

45

LCMS-Rt: 0,68 min [M+H⁺]: 148,1.

5b) *1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como el hidrobromuro ó*

50

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético

55

Se disolvió 8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (30 mg como la sal de ácido trifluoroacético) en THF abs. (5 ml), se trató con base de Hünig (19 μ l) y se añadió lentamente gota a gota 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (38 mg, disuelta en 1,5 ml THF abs.). Después de agitar a TA durante 2 horas, la mezcla se dejó reposar durante toda la noche y a continuación se calentó a 60°C para completar la reacción y se añadió de nuevo un poco de bromuro (4 mg). El precipitado formado se separó por filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 8,5 mg del compuesto del título como el hidrobromuro.

60

LCMS-Rt: 1,30 min [M+H⁺]: 394,2.

65

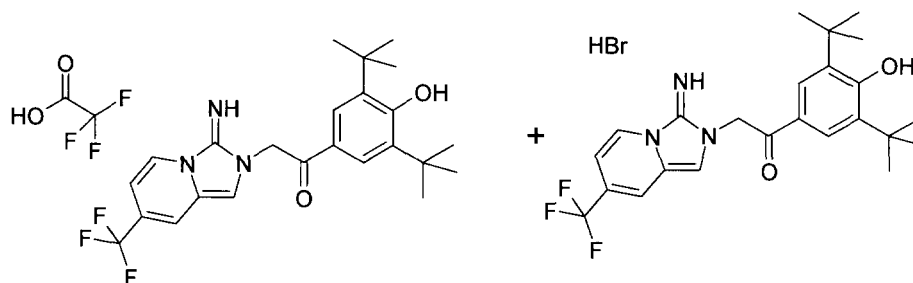
Para la obtención de la sal de ácido trifluoroacético, las aguas madre se concentraron y purificaron por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 23 mg del compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 1,30 min [M+H⁺]: 394,2.

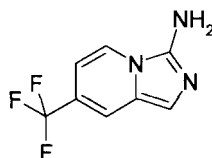
ES 2 336 044 T3

Ejemplos 6a y 6b

1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético (6a) o hidrobromuro (6b)



6a) 7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina



Se disolvió el hidrocloreto de C-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-metilamina (600 mg) en agua, se mezcló con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 300 mg de la base libre. Ésta se disolvió en tolueno abs. (15 ml) y se añadió lentamente gota a gota bromuro de cianógeno (191 mg, disuelto en 5 ml tolueno). Después de 24 horas, el precipitado formado se separó por filtración con succión, se secó y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 168 mg del compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 0,76 min [M+H⁺]: 202,1.

6b) 1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético y el hidrobromuro

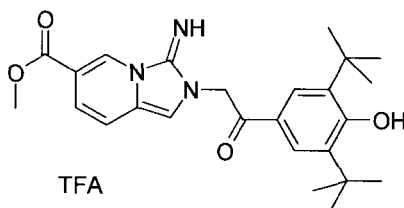
Se hizo reaccionar 7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (25 mg) según el Ejemplo 5b). Se obtuvieron 11,6 mg del hidrobromuro y, después de la cromatografía, 9 mg del derivado de ácido trifluoroacético.

Sal de TFA: LCMS-Rt: 1,38 min[M+H⁺]: 448,2

Sal de HBr: LCMS-Rt: 1,38 min[M+H⁺]: 448,2.

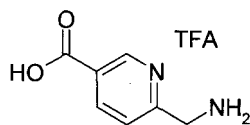
Ejemplo 7

Éster metílico del ácido 2-[2-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético



ES 2 336 044 T3

7a) Trifluoroacetato del ácido 6-aminometil-nicotínico



5

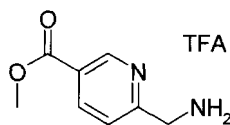
10

Se disolvió ácido 6-ciano-nicotínico como el trifluoroacetato (1 g) en metanol (300 ml), se mezcló con níquel Raney (0,224 g) y se hidrogenó en un autoclave oscilante a 80°C durante 20 h bajo 10 bar de presión de hidrógeno. A continuación, la mezcla se filtró, el residuo se lavó con una mezcla de agua/metanol y se concentró el filtrado. El residuo se recogió con ACN/agua y se liofilizó. Se obtuvieron 500 mg del producto, que estaban suficientemente puros para su uso en la siguiente etapa.

15

LCMS-Rt: 0,14 min [M+H⁺]: 153,1.

7b) Éster metílico del ácido 6-aminometilnicotínico como la sal de ácido trifluoroacético



20

25

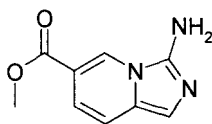
30

Se disolvió trifluoroacetato del ácido 6-aminometil-nicotínico (500 mg) en metanol (45 ml). Después de la adición de ácido sulfúrico concentrado (10 gotas), la disolución se mantuvo a reflujo durante 24 h. Después de enfriar, se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del ACN y se liofilizaron. Se obtuvieron 395 mg del compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 0,27 min [M+H⁺]: 167,1.

35

7c) Éster metílico del ácido 3-amino-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



40

45

50

Se disolvió trifluoroacetato de éster metílico del ácido 6-aminometil-nicotínico (390 mg) en tolueno (35 ml) y se mezcló con base de Hünig (230 μ l). Después se añadió lentamente, gota a gota, bromuro de cianógeno (0,35 ml de una disolución 5 M en acetonitrilo). Después de agitar a TA durante 3 h, se eliminó el disolvente y el residuo se recogió con agua y disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Luego, el residuo se recogió con un poco de agua, se mezcló con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 110 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 0,67 min [M+H⁺]: 192,1.

55

7d) Éster metílico del ácido 2-[2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético

60

65

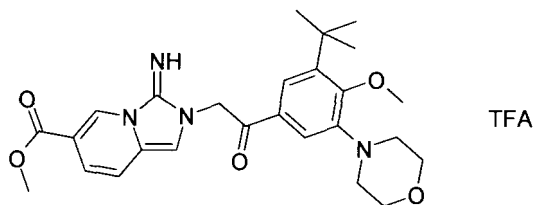
Se disolvió éster metílico del ácido 3-amino-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (26 mg) en DMF abs. (2,5 ml) y se añadió lentamente, gota a gota, 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etanona (45 mg, disuelta en 1,5 ml de DMF abs.). Después de agitar durante 5 horas, la mezcla de reacción se dejó reposar durante toda la noche y, a continuación, se añadió más bromuro (10 mg, disueltos en 0,5 ml de DMF abs.) para completar la reacción. Después de agitar durante 2 h más, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 50 mg del compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 1,30 min [M+H⁺]: 438,3.

ES 2 336 044 T3

Ejemplo 8

Éster metílico del ácido 2-[2-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético

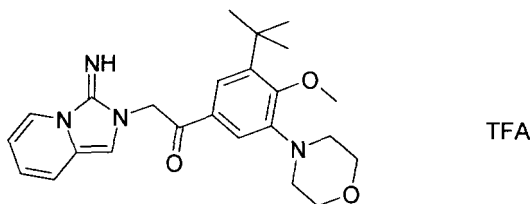


Se disolvió éster metílico del ácido 3-amino-imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carboxílico (20 mg) en DMF abs. (1 ml) y se añadió lentamente, gota a gota, 2-bromo-1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (45 mg, disuelta en 1 ml de DMF abs.; preparada según el documento WO 2004/078721). Después de agitar a TA durante 4 h, se calentó adicionalmente a 40°C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó reposar durante todo el fin de semana y a continuación se eliminó el disolvente a alto vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 40 mg del compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 1,27 min [M+H⁺]: 481,2.

Ejemplo 9

1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-*a*]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético

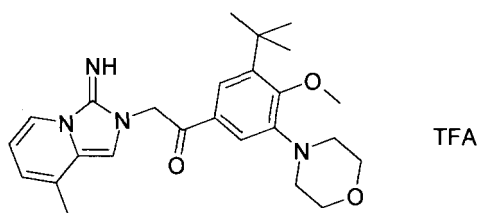


Se disolvió imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilamina como la sal de ácido trifluoroacético (16 mg, Ejemplo 1c) en DMF abs. (1 ml), se trató con base de Hünig (31 μ l) y se añadió lentamente, gota a gota, 2-bromo-1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (45 mg, disueltos en 1 ml de DMF abs.; preparada según el documento WO 2004/078721). Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla se dejó reposar durante toda la noche y después se eliminó el disolvente a alto vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 12 mg del compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 1,28 min [M+H⁺]: 423,3.

Ejemplo 10

1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-*a*]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético



Se disolvió 8-metil-imidazo[1,5-*a*]piridin-3-ilamina como la sal de ácido trifluoroacético (30 mg, Ejemplo 5a) en DMF abs. (2 ml), se trató con base de Hünig (19 μ l), y se añadió lentamente, gota a gota, 2-bromo-1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (43 mg, disueltos en 1 ml de DMF abs.; preparada según el documento WO

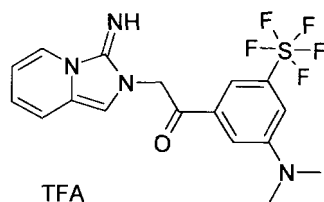
ES 2 336 044 T3

2004/078721). Después de 4,5 h, se añadió más bromuro (4 mg en 0,1 ml de DMF) para completar la reacción. Después de agitar durante 3 h más, la mezcla se dejó estar durante toda la noche y luego se eliminó el disolvente a alto vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 26 mg del compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

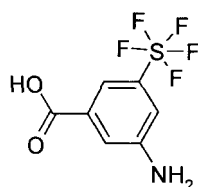
LCMS-Rt: 1,33 min [M+H⁺]: 437,1.

Ejemplo 11

1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético



11a) *Ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanil-benzoico*

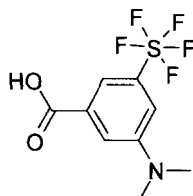


Se disolvió ácido 3-pentafluorosulfanil-benzoico (3,0 g) en ácido nítrico fumante (20 ml) y se agitó a TA con exclusión de la humedad. A continuación, se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 75°C. Después de agitar a 75°C durante 6 h, se dejó reposar durante toda la noche, después se añadió más ácido sulfúrico (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 75°C durante 8 h. Después de dejar reposar durante toda la noche, se añadió sobre agua helada y se agitó durante 2 h. La cristalización que comenzaba se completó durante la noche en un frigorífico. Después, el precipitado se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,7 g de ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico. Fue posible obtener 530 mg más a partir de las aguas madre después de extraer tres veces con cloruro de metileno, secar las fases combinadas de cloruro de metileno sobre sulfato magnésico y concentrar el disolvente.

Posteriormente, los 2,7 g se disolvieron en metanol (70 ml), se añadió níquel Raney (aproximadamente 500 mg) y se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno). Después de 2 h, el catalizador se separó por filtración y el residuo del filtro se lavó bien con metanol. El filtrado se concentró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,3 g de producto bruto, que se hicieron reaccionar directamente en la siguiente etapa.

LCMS-Rt: 1,21 min [M+H⁺]: 264,0.

11b) *Ácido 3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-benzoico*



Ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanil-benzoico (800 mg), ácido fórmico (12 ml) y disolución de formalina al 37% de concentración (8 ml) se añadieron en cada caso a dos recipientes de microondas. Luego, ambos recipientes se calentaron a 110°C durante 30 min. Después de enfriar, las disoluciones se combinaron y se añadieron sobre agua helada. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,76 g del compuesto del título, que se hicieron reaccionar directamente en la siguiente etapa.

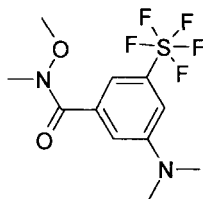
ES 2 336 044 T3

LCMS-Rt: 1,48 min [M+H⁺]: 292,0.

11c) *3-dimetilamino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida*

5

10



15

20

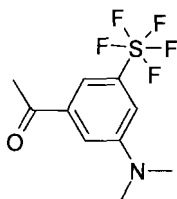
Se disolvió ácido 3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-benzoico (1,0 g) en cloruro de metileno (60 ml). Se añadió con agitación cloruro de tionilo (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Para completar la reacción, se calentó, posteriormente, a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, se eliminó el disolvente, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), se trató con hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina y se añadió base de Hünig (1 ml). Después de agitar durante una hora, se eliminó el disolvente, y el residuo se recogió con acetato de etilo y se lavó 5 veces con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 980 mg del compuesto del título, que se hicieron reaccionar directamente en la siguiente etapa.

LCMS-Rt: 1,53 min [M+H⁺]: 335,0.

25

11d) *1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona*

30



35

40

45

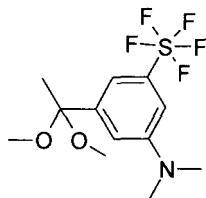
Se disolvió 3-dimetilamino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida (980 mg) en THF abs. (50 ml) y se añadió gota a gota disolución de bromuro de metilmagnesio (2,1 ml; disolución 3 M en éter dietílico) a 0°C con agitación. Después de que se terminó la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó a TA durante 1 h. Para completar la reacción, se añadió más disolución de bromuro de metilmagnesio (0,3 ml) y se agitó durante 2 h más. Después de almacenar durante toda la noche en un frigorífico, la mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N con enfriamiento. Después de la adición de agua y acetato de etilo, se extrajo dos veces más con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 100/0 a 50/50 en 30 min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se separó el disolvente y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 650 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt: 1,69 min [M+H⁺]: 290,0.

50

11e) *[3-(1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-dimetil-amina*

55



60

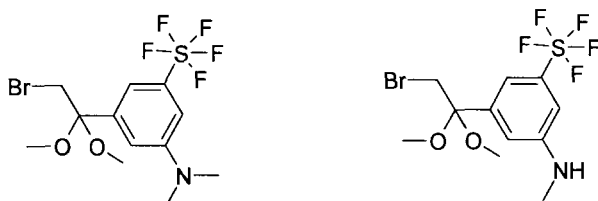
65

Se disolvió 1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona (650 mg) en metanol (50 ml) y se trató con agitación con ortoformiato de trimetilo (715 mg) y ácido DL-10-canforsulfónico (10 mg). Después de agitar durante 3 h, se añadió más ortoformiato (200 mg), y se agitó durante 2 h y después se dejó reposar durante toda la noche. Después se eliminó el disolvente y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 730 mg de producto bruto, que se hicieron reaccionar directamente en la siguiente etapa.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,01 (1 H); 6,79 (1 H); 6,93 (1H), 3,10 (6 H); 2,98 (6 H); 1,47 (3 H).

ES 2 336 044 T3

11f) [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-dimetil-amina y [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-metil-amina



Se disolvió [3-(1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-dimetil-amina (730 mg) en una mezcla de metanol (15 ml) y THF (15 ml). Se añadió a esto tribromuro de fenil-trimetilo (818 mg) con agitación. Después de 3 h, se añadió más tribromuro de fenil-trimetilo (205 mg) para completar la reacción y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. Después de dejar reposar durante toda la noche, se añadieron disolución de tiosulfato sódico, agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 100/0 a 50/50 en 30 min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se eliminó el disolvente y el residuo se secó a alto vacío.

Se obtuvieron 490 mg del compuesto dimetilamino y 144 mg del compuesto monometilamino.

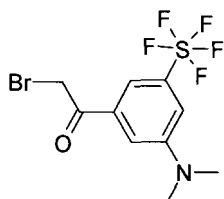
Derivado de dimetilamina:

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,14 (1 H); 7,00 (1 H); 6,95 (1H), 3,85 (2 H); 3,14 (6 H); 2,99 (6 H)

Derivado de monometilamina:

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,02 (1 H); 6,91 (1 H); 6,84 (1H), 6,34 (1H), 3,80 (2 H); 3,14 (6 H); 2,71 (3 H).

11g) 2-bromo-1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona



Se suspendió [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-dimetil-amina (230 mg) en agua (2,3 ml) y luego se añadió, gota a gota y con enfriamiento, ácido sulfúrico concentrado (2,3 ml). Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en acetonitrilo/agua, se congeló y se liofilizó durante toda la noche. Se obtuvieron 170 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,80 min [M+H⁺]: 367,9; 369,9.

11h) 1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético

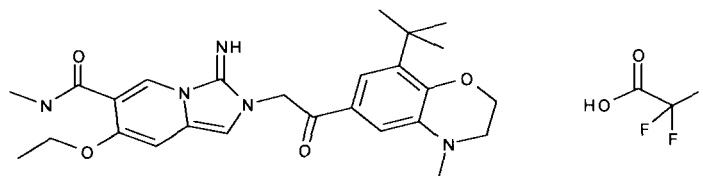
Se disolvió imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina como la sal de ácido trifluoroacético (20 mg, Ejemplo 1c) en THF abs. (5 ml) y se añadieron 2-bromo-1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona (29 mg) y base de Hünig (14 µl). Después de agitar a TA durante 6 h y dejar reposar durante toda la noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 18 mg del compuesto deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt: 1,21 min [M+H⁺]: 421,0.

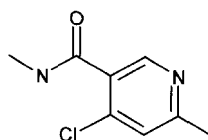
ES 2 336 044 T3

Ejemplo 12

Metilamida del ácido 2-[2-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético



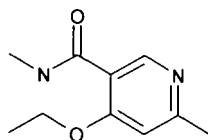
12a) 4-cloro-6,N-dimetil-nicotinamida



Se disolvió ácido 4-hidroxi-6-metilnicotínico (5 g) en DCM abs. (30 ml) y se mezcló con 10 gotas de DMF. A esta mezcla se añadió cuidadosamente, gota a gota, cloruro de oxalilo (15 ml). Después de agitar durante cuatro horas y dejar reposar durante toda la noche, se eliminó el disolvente y para un secado adicional, la mezcla se conectó a alto vacío. El cloruro de 4-cloro-6-metil-nicotinoilo obtenido (8 g) se disolvió en DCM abs. (160 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadió gota a gota una disolución metanólica de metilamina al 40% de concentración (66 ml) en el curso de 15 min. Después de retirar el enfriamiento, se agitó adicionalmente a TA durante 2 h. Después de la adición de agua (150 ml), se extrajo con DCM (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 4,4 g del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 0,34 min [M+H⁺]: 185,1.

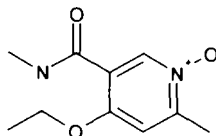
12b) 4-etoxi-6,N-dimetil-nicotinamida



Se disolvió con agitación 4-cloro-6,N-dimetil-nicotinamida (2,4 g) en etanol abs. (40 ml) y se mezcló con etóxido sódico (1,8 g). Después de agitar a TA durante 4 h, la mezcla se dejó reposar durante toda la noche. Después de la adición de agua, se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 2,2 g del compuesto del título.

LCMS-Rt: 0,32 min [M+H⁺]: 195,1.

12c) 4-etoxi-6,N-dimetil-1-oxi-nicotinamida



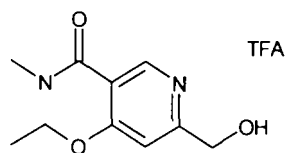
Se disolvió 4-etoxi-6,N-dimetil-nicotinamida (2,2 g) en cloroformo (160 ml), y se mezcló en porciones con ácido meta-cloroperbenzoico (2,7 g) bajo enfriamiento con hielo y agitación. Después de retirar el baño de hielo, la mezcla se continuó agitando durante 4 h y se dejó reposar durante toda la noche. Después de la adición de disolución de carbonato sódico al 5% de concentración, se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, de modo que se obtuvieron 979 mg de producto bruto. Éste se cromatografió sobre gel de sílice (gradiente de DCM/MeOH). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 717 mg del compuesto buscado. La fase acuosa se liofilizó durante toda la noche y el residuo se agitó con DCM. Después de la filtración, se llevó a sequedad. El residuo correspondió a 720 mg más del producto deseado.

LCMS-Rt: 0,52 min [M+H⁺]: 211,1.

ES 2 336 044 T3

12d) 4-etoxi-6-hidroximetil-N-metil-nicotinamida como la sal de ácido trifluoroacético

5



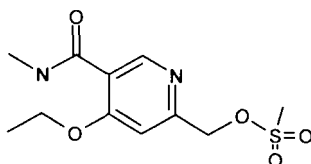
10 Se disolvió 4-etoxi-6,N-dimetil-1-oxi-nicotinamida (720 mg) en DCM abs. (45 ml) con agitación y se mezcló con anhídrido trifluoroacético (4,8 ml). Después de agitar a TA, la mezcla se dejó reposar durante toda la noche y posteriormente se retiró el 75% del disolvente.

15 El residuo se trató con disolución saturada de cloruro sódico y se ajustó a pH 9 con carbonato potásico. Después de extraer con DCM (tres veces) se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 696 mg del compuesto deseado.

20 LCMS-Rt: 0,25 min [M+H⁺]: 211,1.

12e) Éster 4-etoxi-5-metil-carbamoil-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico

25



30

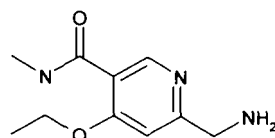
35 Se recogió 4-etoxi-6-hidroximetil-N-metil-nicotinamida (696 mg como la sal de ácido trifluoroacético) en un poco de DCM, se trató con disolución saturada de sal común y se ajustó a pH 9 con carbonato potásico sólido. Después de la extracción con DCM (tres veces), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 445 mg del compuesto libre de TFA. Éstos se disolvieron en DCM absoluto (30 ml) y se trataron sucesivamente con anhídrido metanosulfónico (1,3 g disueltos en 5 ml de DCM abs.) y trietilamina (1,44 ml). Después de 2 h, se añadieron agua y disolución saturada de sal común. Después de la extracción con DCM (3 veces), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Para la eliminación de la trietilamina en la mayor extensión posible, el residuo se extrajo de nuevo en presencia de ácido cítrico al 10% de concentración. Se obtuvieron 485 mg del compuesto deseado.

40

LCMS-Rt: 0,72 min [M+H⁺]: 289,0.

12f) 6-aminometil-4-etoxi-N-metil-nicotinamida

45



50

55 Se añadió gota a gota éster 4-etoxi-5-metilcarbamoil-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (436 mg), disuelto en MeOH abs.(7 ml), a una disolución metanólica de amoniaco (7,1 ml; 7N) en un recipiente de microondas a TA y con agitación en el transcurso de 10 min. Después de dejar reposar toda la noche, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. El producto se trató con disolución saturada de cloruro sódico y se volvió alcalino con carbonato potásico. Después de la extracción con cloruro de metileno, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 71 mg del compuesto del título.

60

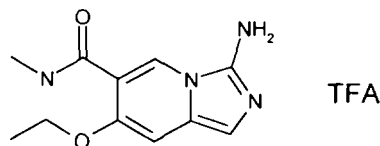
LCMS-Rt: 0,27 min [M+H⁺]: 210,1.

65

ES 2 336 044 T3

12g) *Metilamida del ácido 3-amino-7-etoxi-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético*

5



10

Se dispuso 6-aminometil-4-etoxi-N-metil-nicotinamida (68 mg) disuelta en tolueno abs. (10 ml). A continuación, la mezcla se trató gota a gota con bromuro de cianógeno (48 mg), disuelto en tolueno abs. (1 ml), a TA con agitación y en una atmósfera de argón. Después de agitar a TA durante cuatro h, se separó el disolvente a presión reducida, el residuo se agitó con cloruro de metileno y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se llevó a sequedad y posteriormente se purificó por medio de HPLC preparativa. El residuo del filtro se extrajo de nuevo con cloruro de metileno y el residuo obtenido después de la filtración se purificó también por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se eliminó el acetonitrilo a presión reducida. Después de liofilizar, se obtuvieron 15 mg del compuesto del título, además de 21 mg de producto de partida.

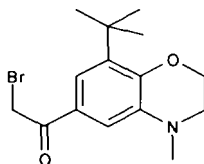
15

20

LCMS-Rt: 0,69 min [M+H⁺]: 235,0.

12h) *2-bromo-1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona*

25



30

Se calentó 1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona (250 mg, comprado a Chembio-tek, India) a 50°C hasta 55°C en una mezcla de ácido acético (4 ml) y tolueno (8 ml). Se añadió cuidadosamente gota a gota bromo (200 mg disueltos en ácido acético) a esta temperatura. Después de 2,5 h, se retiró la calefacción y la mezcla se trató con agua helada a TA y se extrajo tres veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en gel de sílice, de manera que se obtuvieron 65 mg del compuesto deseado, además de 43 mg más de producto, que estaban ligeramente contaminados, y 37 mg de producto de partida.

35

LCMS-Rt: 1,81 min [M+H⁺]: 326,0; 328,0.

40

12i) *Metilamida del ácido 2-[2-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético*

45

Se trató metilamida del ácido 3-amino-7-etoxi-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético (12 mg) con base de Hünig (6,3 µl) en DMF abs. (3 ml) con agitación y en argón. A continuación, se añadió gota a gota 2-bromo-1-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona (12,5 mg) disuelta en DMF abs. (0,5 ml) a la disolución. Después de agitar a TA durante 2,5 h, se calentó 40°C durante 30 min y posteriormente se dejó reposar durante toda la noche. A continuación, se eliminó el disolvente a alto vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se eliminó el acetonitrilo a presión reducida. Después de liofilizar, se obtuvieron 10 mg del compuesto del título.

50

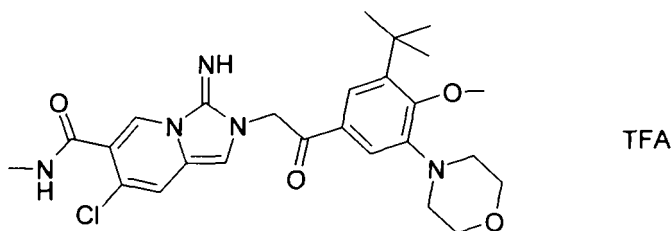
LCMS-Rt: 1,24 min [M+H⁺]: 480,2.

55

Ejemplo 13

Metilamida del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-cloro-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético

60

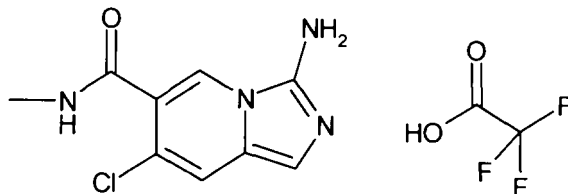


65

ES 2 336 044 T3

13a) *Metilamida del ácido 3-amino-7-cloro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético*

5



10

Metilamida del ácido 3-amino-7-cloro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12 a-g), dejándose fuera la etapa 12b). Se obtuvieron 9 mg del compuesto del título.

15

LCMS-Rt: 0,32 min [M+H⁺]: 225,0.

13b) *Metilamida del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-cloro-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético*

20

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 12, metilamida del ácido 3-amino-7-cloro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (9 mg como la sal de TFA) se acopló con 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (10 mg, preparada según el documento WO 2004/078721) en presencia de base de Hünig. Se obtuvieron 4 mg del compuesto del título.

25

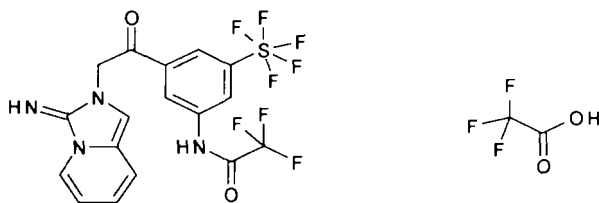
LCMS-Rt: 1,24 min [M+H⁺]: 514,2.

Ejemplo 14

30

2,2,2-trifluoro-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil}-acetamida como la sal de ácido trifluoroacético

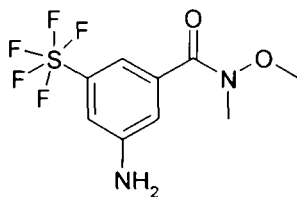
35



40

14a) *3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida*

45



50

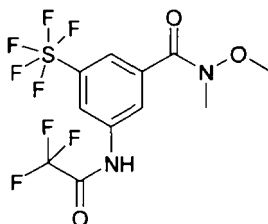
Se disolvió 3-amino-5-pentafluorosulfanil-benzoico (200 mg, Ejemplo 11a) en cloruro de metileno (12 ml). Lo siguiente se añadió sucesivamente con agitación: N,O-dimetilhidroxilamina x HCl (148 mg), anhídrido de ácido 1-propanofosfórico (242 mg) y trietilamina (292 μ l). La disolución transparente se agitó a TA durante 4 h y se dejó reposar durante todo el fin de semana. Para la elaboración, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con disolución de hidrógeno-sulfato potásico. Después de que la fase en acetato de etilo se hubiera posteriormente extraído dos veces con disolución de carbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo, se volvieron básicas con disolución saturada de hidrógeno-carbonato sódico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 77 mg del compuesto deseado.

65

LCMS-Rt: 1,30 min[M+H⁺]: 307,0.

ES 2 336 044 T3

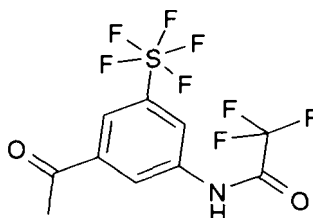
14b) *N*-metoxi-*N*-metil-5-pentafluorosulfanil-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida



Se disolvió 3-amino-*N*-metoxi-*N*-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida (77 mg) en cloruro de metileno (3 ml) y se añadió trietilamina (42 μ l), seguido por anhídrido trifluoroacético (45 μ l) con agitación y con exclusión de humedad. Después de agitar a TA durante 3 h y dejar reposar durante toda la noche, se añadieron agua y disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se separaron las fases y la fase en cloruro de metileno se lavó adicionalmente tres veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El producto obtenido (86 mg) se empleó sin más purificación en la siguiente etapa.

LCMS-Rt: 1,53 min [M+H⁺]: 403,0.

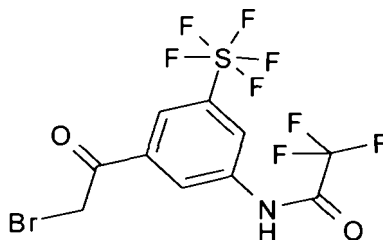
14c) *N*-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida



Se disolvió *N*-metoxi-*N*-metil-5-pentafluorosulfanil-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida (20 mg) en THF absoluto (2 ml) y se agitó a TA con disolución de hexametildisilazano de litio (45 μ l, 1 M en THF) durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota disolución de metilmagnesio (17 μ l, 3 M en éter dietílico) con agitación a 0°C. Después de agitar a TA durante 1 h, se añadió, gota a gota y con enfriamiento, ácido clorhídrico 1N, seguido por agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 17 mg de producto bruto. Después de hacer reaccionar más *N*-metoxi-*N*-metil-5-pentafluorosulfanil-3-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-benzamida (60 mg) de la manera descrita (producto bruto obtenido: 60 mg), los productos brutos se combinaron y se purificaron por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo, se volvieron básicas con disolución saturada de hidrógeno-carbonato sódico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 37 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt: 1,61 min[M+H⁺]: 358,0.

14d) *N*-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida



Se disolvió inicialmente *N*-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (20 mg) en ácido acético glacial (1 ml) y se añadió lentamente, gota a gota, bromo (9 mg) disuelto en ácido acético glacial (90 μ l). Después de agitar a TA durante 30 min, la mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. Después de enfriar a TA, el ácido acético glacial se diluyó con una gran cantidad de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio hasta quedar libres de ácido, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido (24 mg) se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) [ppm]: 8,45 [1H], 8,35 [1H], 8,25 [1H], 4,45 [s, 2H].

ES 2 336 044 T3

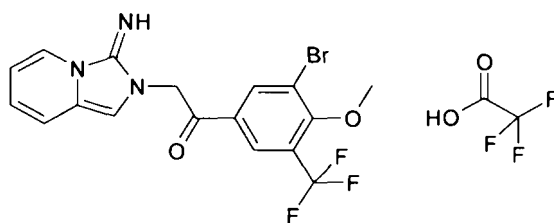
14e) *2,2,2-trifluoro-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil}acetamida como la sal de ácido trifluoroacético*

Se disolvió trifluoroacetato de imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (20 mg, Ejemplo 1c) en THF absoluto (4 ml) y se añadió con agitación N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluoro-sulfanil-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (26 mg). Después de la adición de DIPEA (10 μ l), se agitó a TA durante 1 h y se dejó reposar durante toda la noche. Después de esto, la mezcla de reacción se combinó con agua, se extrajeron tres veces con acetato de etilo y las fases en acetato de etilo combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo aceitoso se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 7 mg del compuesto deseado.

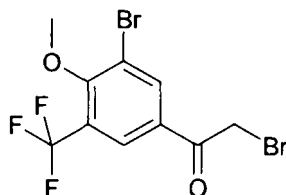
LCMS-Rt: 1,22 min[M+H⁺]: 489,0.

15 Ejemplo 15

1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético



15a) *2-bromo-1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona*



Se dispuso una mezcla de agua (0,4 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,4 ml) y se añadió 4-metoxi-3-trifluorometil-acetofenona (100 mg) a TA. A continuación, se introdujo en porciones, con agitación, bromato potásico (77 mg). Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se puso en el congelador durante toda la noche. Después se trató con agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (gradiente n-heptano/acetato de etilo) y posteriormente se purificó finalmente por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 12 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt: 1,74 min[M+H⁺]: 374,8 (50%), 376,9 (100%), 378,8 (45%).

15b) *1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético*

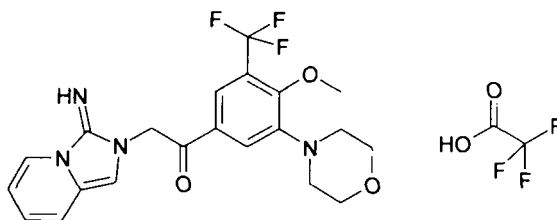
Se dispuso trifluoroacetato de imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (8 mg, Ejemplo 1c) en DMF absoluta (0,5 ml) a TA junto con base de Hünig (5,5 μ l). Se añadió gota a gota con agitación 2-bromo-1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona (12 mg, disuelta en 0,5 ml de DMF absoluta). Después de agitar a TA durante 3,5 h, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 4 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt: 1,21 min [M+H⁺]: 428,0; 430,0.

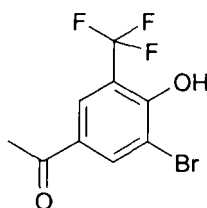
ES 2 336 044 T3

Ejemplo 16

2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometilfenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético



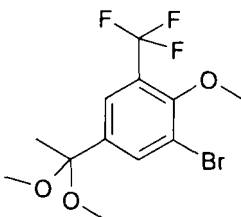
16a) 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-trifluorometilfenil)-etanona



Se dispuso 4-hidroxi-3-(trifluorometil)-acetofenona (4 g) en acetonitrilo (150 ml) y se añadió gota a gota a -10°C N-bromosuccinimida (4,5 g, disuelta en 100 ml de acetonitrilo). Después de que la adición estuviera terminada, se retiró el baño de refrigeración y se continuó agitando durante 5 h. Después de dejar reposar durante toda la noche, el volumen de disolvente se redujo a un cuarto y el residuo se mezcló con n-heptano/agua. Después de separar la fase orgánica, ésta se lavó una vez con disolución de tiosulfato sódico al 5% de concentración y una vez con agua. El precipitado formado en el transcurso de esto (6,9 g) se separó por filtración con succión y se hizo reaccionar directamente más adelante en la siguiente etapa.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 11,3 [ancho, 1H], 8,37 [1H], 8,06 [1H], 2,57 [s, 3H].

16b) 1-bromo-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-benceno

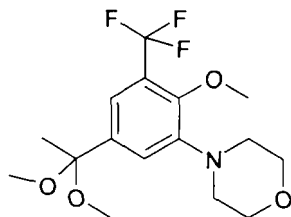


Se disolvió 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-etanona (6,8 g) en metanol absoluto (50 ml) y se trató sucesivamente con ácido DL-10-canforsulfónico (111 mg) y ortoformiato de trimetilo (8 ml). Después de agitar a TA durante 2 h, se añadieron DMF (75 ml) y carbonato de potasio (5,0 g), seguido por yodometano (3 ml). Después de agitar durante 6 h, el lote se dejó reposar durante toda la noche y se trató con una mezcla 1:1 de n-heptano/agua. Después de separar la fase orgánica, se extrajo adicionalmente una vez con n-heptano y a continuación las fases de heptano combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 7 g del producto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 7,92 [1H], 7,64 [1H], 3,90 [s, 3H], 3,09 [s, 6H], 1,50 [s, 3H].

ES 2 336 044 T3

16c) 4-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-fenil]-morfolina



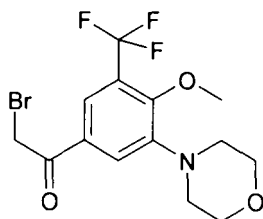
5

10

15 Se dispuso 1-bromo-5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-benceno (2 g) y se hizo pasar argón a su través con agitación durante 0,5 h. A continuación, se mezcló con acetato de Pd(II) (13 mg), BINAP (54 mg) y terc-butolato sódico (784 mg), seguido por morfolina (0,6 ml). La mezcla obtenida se agitó en argón a 85°C durante 8 h y después de dejar reposar toda la noche a TA, se agitó a 85°C durante 8 h y se dejó reposar durante toda la noche. Luego se eliminó el disolvente y el residuo se purificó sobre gel de sílice (gradiente n-heptano-acetato de etilo). Se obtuvieron 20 468 mg del producto deseado.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,26 [1H], 7,23 [1H], 3,88 [s, 3H], 3,78 [m, 4H], 3,10 [s, 6H], 3,06 [m, 4H], 1,47 [s, 3H].

25 16d) 2-bromo-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-etanona



30

35

40 Se dispuso 4-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-2-metoxi-3-trifluorometil-fenil]-morfolina (460 mg) en THF absoluto (4 ml) y metanol (1,6 ml), y se añadió con agitación a 7°C bromuro de fenil-trimetil-amonio (530 mg). Luego se retiró el baño de refrigeración y se agitó durante 8 h. Después de dejar reposar durante toda la noche, se trató con disolución de tiosulfato sódico al 5% de concentración (0,8 ml) y agua (4 ml). La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos en acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y se trató con una mezcla (5 ml) de acetonitrilo (90 partes), agua (10) y TFA (0,05), así como más TFA (0,5 ml). Esta mezcla se agitó a TA durante aproximadamente 4 h. A continuación, se eliminó el disolvente y el residuo se mezcló con agua, se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases en acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (gradiente de n-heptano-acetato de etilo). Después de la combinación de las fracciones que contenían producto, la mezcla se llevó a sequedad. Se 50 obtuvieron 200 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,67 min [M+H⁺]: 382,0; 384,0.

55 16e) 2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético

Se disolvió trifluoroacetato de imidazo[1,5-a]piridin-3-ilamina (30 mg, Ejemplo 1c) en DMF absoluta (4 ml) con agitación y se añadió DIPEA (20 μl). Después de que se hubo añadido lentamente gota a gota 2-bromo-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-etanona (51 mg, disueltos en 1 ml de DMF) en el transcurso de 15 min, la mezcla se agitó a TA durante 3,5 h. Después de dejar reposar durante toda la noche, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 35 mg del compuesto deseado.

60

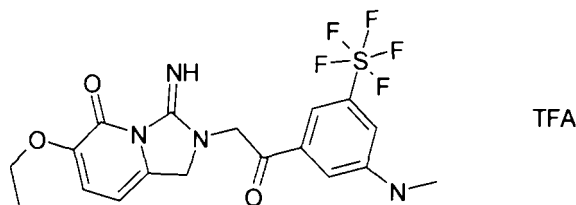
LCMS-Rt: 1,17 min[M+H⁺]: 435,1.

65

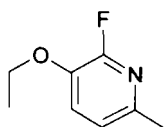
ES 2 336 044 T3

Ejemplo 17

6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como la sal de ácido trifluoroacético



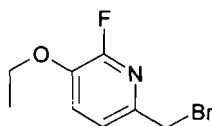
17a) 3-etoxi-2-fluoro-6-metil-piridina



Se dispuso 2-fluoro-3-hidroxi-6-picolina (500 mg) en DMF absoluta (20 ml) y se añadió carbonato de potasio (1 g). Después de esto, se añadió yoduro de etilo (0,6 ml), gota a gota y con agitación, y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Después de separar la fase orgánica, se extrajo adicionalmente tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido (477 mg) se hizo reaccionar directamente en la siguiente etapa.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 7,52 [dd, 1H], 7,10 [d, 1H], 4,10 [c, 2H], 2,32 [s, 3H], 1,33 [t, 3H].

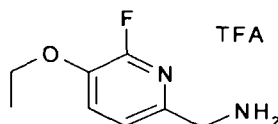
17b) 6-bromometil-3-etoxi-2-fluoro-piridina



Se dispuso 3-etoxi-2-fluoro-6-metil-piridina (400 mg) en tetracloruro de carbono (30 ml) y, después de la adición de N-bromosuccinimida (505 mg) y 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo) (85 mg), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 h. Después de dejar reposar durante toda la noche a TA, se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (gradiente de n-heptano-acetato de etilo). Después de la combinación de las fracciones que contenían producto, se llevó a sequedad. Se obtuvieron 393 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,40 min $[\text{M}+\text{H}^+]$: 233,9; 235,9.

17c) C-(5-etoxi-6-fluoro-piridin-2-il)-metilamina como la sal de ácido trifluoroacético



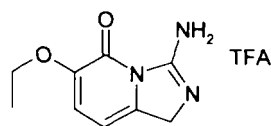
Se disolvió 6-bromometil-3-etoxi-2-fluoro-piridina (390 mg) en cloroformo (50 ml) y se trató con hexametilente-tramina (234 mg) con agitación. Después de agitar a 50°C durante 1 h, se separó el disolvente y el residuo se recogió con etanol absoluto (35 ml). Después de la adición de ácido clorhídrico concentrado (1 ml), se agitó a 50°C durante 3 h y luego se dejó reposar durante toda la noche a TA. Después de eliminar el disolvente, el residuo se recogió con agua y se liofilizó. Una parte del producto bruto se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 134 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt: 0,48 min $[\text{M}+\text{H}^+]$: 171,1.

ES 2 336 044 T3

17d) 3-amino-6-etoxi-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como la sal de ácido trifluoroacético

5



10

15

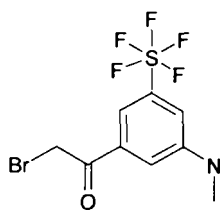
Se recogió trifluoroacetato de C-(5-etoxi-6-fluoro-piridin-2-il)-metilamina (134 mg) con un poco de agua, se mezcló con 1,5 ml de disolución saturada de cloruro sódico, se alcalinizó con carbonato de potasio (47 mg) y luego la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió con tolueno absoluto (8 ml) y se disolvió con agitación. Después, se mezcló gota a gota con una disolución de bromuro de cianógeno (0,18 ml, 5 M en acetonitrilo). Después de 1,5 h, se separó el disolvente y el residuo se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. La liofilización con agua se repitió tres veces en presencia de TFA (0,05%). Después de esto, se obtuvieron 55 mg del compuesto deseado.

20

LCMS-Rt: 0,31 min[M+H⁺]: 194,1.

17e) 2-bromo-1-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona

25



30

35

40

45

Se suspendió [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-metilamina (400 mg, preparada como se describe en el Ejemplo 11f)) en agua (4 ml) y después se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (4 ml) con agitación y enfriamiento. Después de agitar a TA durante 4 h, el lote se vertió sobre agua helada y se ajustó cuidadosamente a pH 8 con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. A continuación se extrajo 3 veces con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 312 mg de producto bruto. 100 mg del mismo se purificaron por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo, se volvieron básicas con disolución saturada de hidrógeno-carbonato sódico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 59 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt: 1,67 min[M+H⁺]: 353,9; 355,9.

50

17f) 6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona

55

60

Se disolvió sal de ácido trifluoroacético de 3-amino-6-etoxi-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona (25 mg) en un poco de agua y se alcalinizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 14 mg de la base libre, que se disolvió en DMF (2,5 ml). Se añadió gota a gota 2-bromo-1-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona (26 mg, disueltos en 0,5 ml de DMF) a esta disolución con agitación en el transcurso de 5 min. Se agitó a TA durante 3 h y se dejó reposar durante toda la noche. Después se separó el disolvente y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 17 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,18 min[M+H⁺]: 467,0.

65

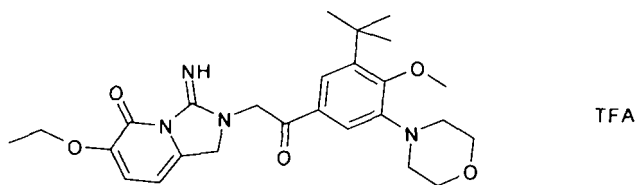
ES 2 336 044 T3

Ejemplo 18

2-[2-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como la sal de ácido trifluoroacético

5

10



15

De manera análoga al Ejemplo 17), se hizo reaccionar la sal de ácido trifluoroacético de 3-amino-6-etoxi-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona (25 mg, Ejemplo 17) con 2-bromo-1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (30 mg, Ejemplo 10).

Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título.

20

LCMS-Rt: 1,27 min[M+H⁺]: 483,2.

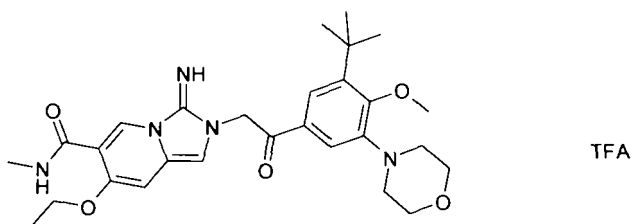
Ejemplo 19

25

Metilamida del ácido 2-[2-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético

30

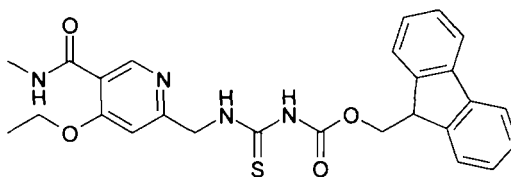
35



40

19a) *N*-(4-etoxi-5-metilcarbamoil-piridin-2-ilmetil)-*N'*-(fluoren-9-ilmetil-oxicarbonil)-tiurea

45



50

Se disolvieron 500 mg (2,39 mmol) de 6-aminometil-4-etoxi-*N*-metil-nicotinamida (Ejemplo 12f) en 25 ml de dioxano y se trataron a TA con 672,4 mg (2,39 mmol) de isotiocianato de fluoren-9-ilmetil-oxicarbonilo. Después de una hora, la mezcla se liberó del disolvente y el residuo se recogió en DCM. Se lavó tres veces con disolución acuosa de LiCl y una vez con agua. Después de secar con MgSO₄, la mezcla se concentró y el producto bruto (875 mg), así obtenido, se hizo reaccionar más adelante sin más purificación.

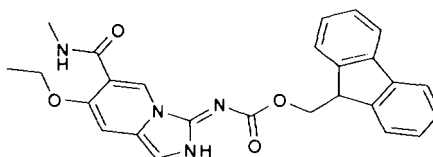
55

LCMS-Rt: 1,31 min[M+H⁺]: 491,2.

60

19b) Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (7-etoxi-6-metilcarbamoil-2H-imidazo[1,5-a]piridin-3-iliden)-carbámico

65



ES 2 336 044 T3

Se disolvieron 875 mg de N-(4-etoxi-5-metilcarbamoyl-piridin-2-ilmetil)-N'-(fluoren-9-ilmetil-oxycarbonil)-tiourea (Ejemplo 19a, producto bruto) en 25 ml de dioxano y se mezclaron a TA con 837 mg (1,96 mmol) de trifluoroacetato de mercurio(II). Después de 10 minutos, se concentró y el residuo se recogió en DCM. La fase orgánica se lavó tres veces con disolución de LiCl al 4% de concentración y una vez con agua, se secó con MgSO₄ y se concentró en un evaporador rotatorio. El producto bruto, así obtenido, (590 mg) se hizo reaccionar más adelante sin más purificación.

LCMS-Rt: 1,25 min[M+H⁺]: 457,2.

19c) *Metilamida del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético*

Se disolvieron 590 mg de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (7-etoxi-6-metilcarbamoyl-2H-imidazo[1,5-a]piridin-3-iliden)carbámico (19b, producto bruto) en 25 ml de dimetilacetamida y se mezclaron con 573 mg (1,55 mmol) de 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-etanona (preparada según el documento WO 2004/078721). La disolución se agitó a 70°C durante tres horas. Después de dejar reposar durante toda la noche a TA, se agitó durante dos horas más a 95°C. Después se separó el disolvente y el producto bruto se purificó dos veces en HPLC preparativa, después de lo cual fue posible aislar 63,5 mg del compuesto del título.

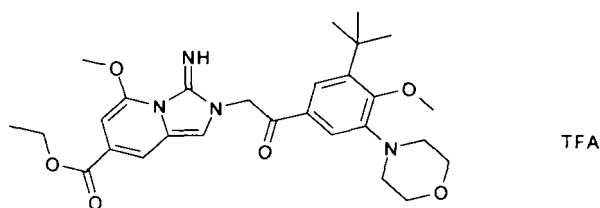
LCMS-Rt (método B): 1,52 min[M+H⁺]: 524,2.

20

Ejemplo 20

25 *Éster etílico del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-5-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético*

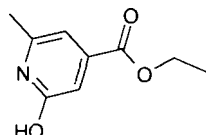
30



35

20a) *Éster etílico del ácido 2-hidroxi-6-metil-isonicotínico*

40



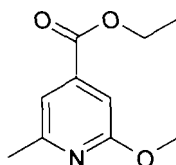
45 Se disolvieron 20,0 g (130,6 mmol) de ácido 2-hidroxi-6-metil-isonicotínico en 200 ml de etanol y se mezclaron con 20 ml de H₂SO₄ concentrado. Después de que la mezcla de reacción se hubo mantenido a reflujo durante dos horas, se liberó del disolvente. El residuo se recogió en disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron, aislándose 20,1 g del compuesto del título.

50

LCMS-Rt: 0,82 min[M+H⁺]: 182,2.

20b) *Éster etílico del ácido 2-metoxi-6-metil-isonicotínico*

55



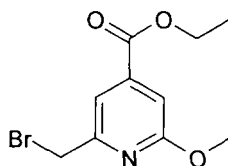
60

65 Se suspendieron 20,0 g (111,4 mmol) de éster etílico del ácido 2-hidroxi-6-metil-isonicotínico (20a) en 330 ml de tolueno. Después de la adición de 36,54 g (132,5 mmol) de Ag₂CO₃ y 23,5 g (165,6 mmol) de yoduro de metilo, se calentó a 100°C con agitación KPG. Después de 4 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó dos veces con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró, aislándose 16,9 g del compuesto del título como un aceite amarillento.

LCMS-Rt: 1,49 min[M+H⁺]: 196,2.

ES 2 336 044 T3

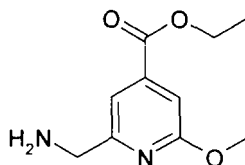
20c) Éster etílico del ácido 2-bromometil-6-metoxi-isonicotínico



Se disolvieron 16,9 g (86,6 mmol) de éster etílico del ácido 2-metoxi-6-metil-isonicotínico (19b) en tetracloruro de carbono y se calentaron a reflujo después de la adición de 16,18 g (90,9 mmol) de N-bromosuccinimida y 0,28 g (1,73 mmol) de AIBN. Después de mantener a reflujo durante tres horas y dejar reposar durante toda la noche a TA, se añadieron 7,7 g (43,3 mmol) más de N-bromosuccinimida y se mantuvo a reflujo durante tres horas. Después de enfriar a TA, se diluyó con DCM, se lavó dos veces con disolución saturada de NaHCO_3 y una vez con agua, se secó con MgSO_4 y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó en una HPLC preparativa. Las fracciones de producto se liberaron del acetonitrilo a presión reducida y las disoluciones acuosas se extrajeron con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró en un evaporador rotatorio, aislándose 10,95 g del compuesto del título.

LCMS-Rt: 1,65 min $[\text{M}+\text{H}^+]$: 274,1.

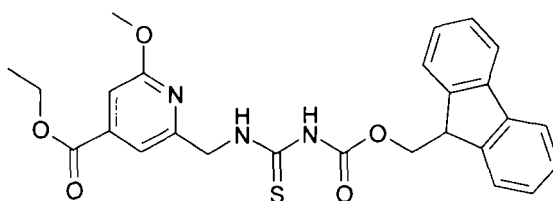
20d) Éster etílico del ácido 2-aminometil-6-metoxi-isonicotínico



Se dispusieron 6,72 g (47,9 mmol) de hexametilentetramina (urotropina) en 250 ml de cloroformo y se añadió gota a gota a 0°C una disolución de 10,95 g (39,95 mmol) de éster etílico del ácido 2-bromometil-6-metoxi-isonicotínico (20c) en cloroformo. Se agitó a TA durante 4,5 horas y después de esto se añadieron 3,36 g (24,0 mmol) más de hexametilentetramina (urotropina). Después de dejar reposar a TA durante 60 horas más, el disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se disolvió en 500 ml de etanol. Se añadieron 50 ml de HCl concentrado y la mezcla se agitó a TA durante dos horas. Después de la adición de 30 ml más de HCl concentrado y agitar a TA durante toda la noche, se liberó del disolvente a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se mezcló cuidadosamente con K_2CO_3 hasta que ya no se observó evolución de gas. A continuación, se lavó dos veces con disolución saturada de K_2CO_3 , y la fase orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. El producto bruto así obtenido (7,60 g) se hizo reaccionar más adelante sin más purificación.

LCMS-Rt: 0,74 min $[\text{M}+\text{H}^+]$: 211,2.

20e) N-(4-etoxicarbonil-6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-N'-(fluoren-9-ilmetil-oxicarbonil)-tiourea

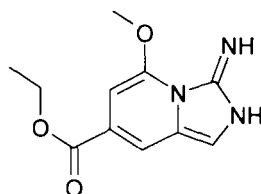


Se disolvieron 6,67 g (31,7 mmol) de éster etílico del ácido 2-aminometil-6-metoxi-isonicotínico (20d) en 175 ml de tolueno y se trataron a TA con 8,93 g (281,3 mmol) de isotiocianato de fluoren-9-ilmetil-oxicarbonilo. Después de 15 minutos, el precipitado resultante se separó por filtración y se secó a 50°C , aislándose 4,6 g del compuesto del título. El filtrado se concentró, el residuo se recogió en DCM y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. El producto bruto, así obtenido, se cromatografió sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 90:10 \rightarrow 75:25), siendo posible aislar 8,1 g más del compuesto del título.

LCMS-Rt: 2,21 min $[\text{M}+\text{H}^+]$: 492,0.

ES 2 336 044 T3

20f) Éster etílico del ácido 3-imino-5-metoxi-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico



Se trataron 1,17 g (2,38 mmol) de N-(4-etoxicarbonil-6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-N'-(fluoren-9-ilmetil-oxicarbonil)-tiourea (20e) con 491 mg (2,38 mmol) de DCC en 25 ml de tolueno y se mantuvieron a reflujo durante seis horas. Después de dejar reposar a TA, la mezcla se liberó del disolvente y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 75:25 → acetato de etilo/metanol 90:10), siendo posible aislar 88 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt: 0,81 min[M+H⁺]: 236,2.

20g) Éster etílico del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-5-metoxi-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético

Se disolvieron 88 mg (0,37 mmol) de éster etílico del ácido 3-imino-5-metoxi-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (20f) en 4 ml de dimetilacetamida y se trataron con una disolución de 138,5 mg (0,37 mmol) de 2-bromo-1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-etanona (preparada según el documento WO 2004/078721) en 2 ml de dimetilacetamida. Después de 24 horas a TA, se liberó del disolvente a presión reducida y el residuo se purificó en una HPLC preparativa, siendo posible aislar 61 mg del compuesto del título.

LCMS-Rt (método B): 1,66 min[M+H⁺]: 525,3.

Ejemplos farmacológicos

Método de determinación del PAR 1 Inhibición de la agregación plaquetaria mediada por PAR1

El ensayo farmacológico de las sustancias se llevó a cabo en la agregación de trombocitos inducida por TRAP (péptido activador del receptor de trombina, por sus siglas en inglés) en un formato de 96 pocillos. Con este fin, se tomó sangre de voluntarios sanos en jeringas de 20 ml en las cuales se dispusieron 2 ml de citrato sódico al 3,13% de concentración. Después de una centrifugación de 20 minutos a 150 x g, el plasma rico en plaquetas (PRP) se separó y se trató con 1 μ l de disolución de PEG1 (500 μ g/ml en etanol)/ml de PRP. Después de la incubación a TA durante 5 minutos, se centrifugó a 120 x g durante 15 minutos para separar los leucocitos. El PRP libre de leucocitos se transfirió a tubitos de PP de 15 ml y se centrifugó a 360xg durante 15 minutos para sedimentar las plaquetas. A continuación, el plasma se decantó y el sedimento de plaquetas procedente de 5 ml de PRP se resuspendió en 1 ml de Tyrode (NaCl 120 mM, KCl 2,6 mM, NaHCO₃ 12 mM, NaH₂PO₄ x H₂O 0,39 mM, HEPES 10 mM, BSA al 0,35%, glucosa 5,5 mM, pH 7,4) y se ajustó con Tyrode a un recuento de plaquetas de 3x10⁵/microlitro (μ L). Después se mezclaron 13 ml de esta suspensión de células con 866 μ l de disolución de CaCl₂ 10 mM y se pipetearon 120 μ l de la misma por pocillo a una placa de 96 pocillos, en los que dispusieron 15 μ l de la sustancia que se iba a testar. Después de la incubación en la oscuridad a TA durante 30 minutos, se añadieron 15 μ l de una disolución de TRAP (70-100 μ M) como agonista y se registró la cinética con agitación a 37°C durante 20 minutos en un SpectraMax 340 a 650 nm. Se calcularon las áreas bajo las curvas de control negativo (Tyrode/DMSO) y control positivo (15 μ l de agonista/DMSO) y la diferencia se definió como el valor de 100%. Se pipetearon las sustancias que se iban a ensayar como una serie de diluciones en una determinación duplicada, asimismo se determinó el AUC de cada concentración de la sustancia y se calculó el % de inhibición del AUC frente al control. Por medio del % de inhibición, se calculó la IC₅₀ con la ayuda de un análisis de regresión no lineal según la ecuación de 4 parámetros.

ES 2 336 044 T3

La tabla 2 muestra los resultados.

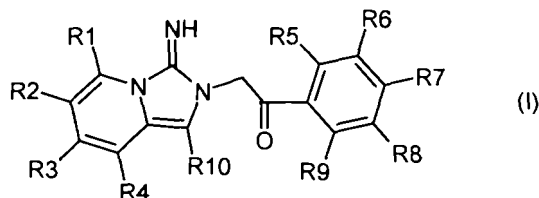
TABLA 2

| Compuesto del Ejemplo | Inhibición de la agregación plaquetaria IC ₅₀ [micro M] | Compuesto del Ejemplo | Inhibición de la agregación plaquetaria IC ₅₀ [micro M] |
|-----------------------|---|-----------------------|---|
| 2 | 13 | 12 | 0,02 |
| 3 | 0,85 | 18 | 9,5 |
| 6b | 0,73 | 19 | 0,9 |
| 8 | 0,51 | 20 | 0,07 |

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



15 y/o a todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o a las mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en la que

R1, R2, R3 y R4 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

20 1) -alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

25 2) -O-alquilo-(C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que -arilo-(C₆-C₁₄) y Het están sin sustituir o adicionalmente mono-, di- o trisustituidos por R15,

3) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R11, en el que R11 representa

30 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₆),

3) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄),

35 4) -alquilen-(C₀-C₄)-Het o

5) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

40 4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

5) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y representan, independiente-

45 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₆),

3) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

50 4) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄),

5) -alquilen-(C₀-C₄)-Het o

55 6) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

6) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

7) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

65 8) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

9) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

ES 2 336 044 T3

10) -SO₂-CH₃,

11) -SO₂-CF₃,

5 12) -NO₂,

13) -CN,

10 14) -OH,

15) =O,

16) un átomo de hidrógeno o

15 17) halógeno,

R10 y R15 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

20 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C₁-C₄),

25 3) -O-alquilo (C₁-C₄),

4) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

5) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

30 6) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R16)(R17), en el que R16 y R17 significan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o-alquilo-(C₁-C₆),

7) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄),

35 8) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

9) -alquilen-(C₀-C₄)-Het o

40 10) -OH,

11) =O,

12) -NO₂,

45 13) -CN,

14) halógeno,

15) -SO₂-alquilo-(C₁-C₄) o

50 16) -SO₂-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

R5, R6, R7, R8 y R9 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

55 1) un átomo de hidrógeno,

60 2) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que el arilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), Het, -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

65 4) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro por, -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), Het, -cicloalquilo-(C₃-C₆), -C(O)-O-R16, -C(O)-N(R16)(R17), en el que R16 y R17 son como se han definido anteriormente, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

5) -SF₅,

ES 2 336 044 T3

6) -alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro por, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

7) -O-alquilo-(C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

8) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

9) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

10) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

11) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

12) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

13) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

14) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

15) -SO₂-CH₃,

16) -SO₂-CF₃,

17) -NO₂,

18) -CN,

19) -OH o

20) halógeno, o

R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9, junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman un heterociclo de cuatro a ocho miembros que, junto con el anillo de fenilo al cual está fusionado el heterociclo, forma un sistema bicíclico, en el que el resto heterocíclico está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, y

en el que "Het" son sistemas de anillos con 4 a 15 átomos de carbono, que se presentan en uno, dos o tres sistemas de anillos unidos entre sí y que, en función del tamaño del anillo, contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre.

2. Compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que

R1, R2, R3 y R4 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) -alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH, metoxi, -arilo-(C₆-C₁₄) o Het,

en el que el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, antrilo y fluorenilo y en el que el arilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido por R15,

en el que Het se selecciona del grupo que consiste en acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofurani-

ES 2 336 044 T3

lo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo y en el que Het está sin sustituir o está adicionalmente mono-, di- o trisustituido por R15,

2) -O-alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que Het y arilo son como se han definido anteriormente,

3) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R11, en el que R11 representa

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₆),

3) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo es como se ha definido anteriormente,

4) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het es como se ha definido anteriormente, o

5) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

5) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₆),

3) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

4) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo es como se ha definido anteriormente,

5) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het es como se ha definido anteriormente, o

6) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

6) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

7) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

8) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

9) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

10) -SO₂-CH₃,

11) -SO₂-CF₃,

12) -NO₂,

13) -CN,

14) -OH,

15) =O,

16) un átomo de hidrógeno o

17) halógeno,

ES 2 336 044 T3

R10 y R15 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -O-alquilo-(C₁-C₄),

4) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

5) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

6) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R16)(R17), en el que R16 y R17 significan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆),

7) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo es como se ha definido anteriormente,

8) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

9) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het es como se ha definido anteriormente,

10) -OH,

11) =O,

12) -NO₂,

13) -CN,

14) halógeno,

15) -SO₂-alquilo-(C₁-C₄) o

16) -SO₂-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

R5, R6, R7, R8 y R9 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que el arilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), Het, -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que arilo y Het son como se han definido anteriormente,

3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆),

4) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro por, -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), Het, -cicloalquilo-(C₃-C₆), -C(O)-O-R16, -C(O)-N(R16)(R17), en el que R16 y R17 son como se han definido anteriormente, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que arilo y Het son como se han definido anteriormente,

5) -SF₅,

6) -alquilo-(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por halógeno, -NH₂, -OH o metoxi,

7) -O-alquilo-(C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), Het, halógeno, -NH₂, -OH o metoxi, en el que arilo y Het son como se han definido anteriormente,

8) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

9) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, en el que R11 es como se ha definido anteriormente,

10) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

ES 2 336 044 T3

11) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

12) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-C(O)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro, como se han definido anteriormente,

13) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

14) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

15) -SO₂-CH₃,

16) -SO₂-CF₃,

17) -NO₂,

18) -CN,

19) -OH o

20) halógeno, o

R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un heterociclo de cuatro a ocho miembros que, junto con el anillo de fenilo al que está fusionado el heterociclo, forma un sistema bicíclico seleccionado del grupo que consiste en bencimidazol, benzisotiazol, benzisoxazol, benzo[1,3]dioxol, benzofurano, benzotiazol, benzisoxazol, benzotiofurano, benzotiofeno, benzo[1,3]oxatiol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinazolina, quinazolona, quinolina, 4H-quinolizina, quinoxalina, cromano, cromeno, cinolina, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 1,3-dihidro-isobenzofurano, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 2,3-dihidro-benzooxazol, 2,3-dihidro-benzotiazol, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, indazol, indol, indolina, isobenzofurano, isoquinolina, isocromano, isoindazol, isoindol, isoindolina, 7-oxa-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno, ftalazina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina, 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno, 3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazozina, tetrahydroquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina o tetrahydroisoquinolina, en el que el resto heterocíclico está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), -arilo-(C₆-C₁₄), -cicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, -NH₂, -OH o metoxi.

3. Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R1, R2, R3 y R4 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -O-alquilo-(C₁-C₄),

4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y significan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

5) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

6) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-alquilo-(C₁-C₄) o

7) =O,

8) halógeno,

R10 representa

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C₁-C₄),

3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₆) o

4) -alquilen-(C₀-C₄)-fenilo,

ES 2 336 044 T3

R5, R6, R7, R8 y R9 son idénticos o diferentes y representan, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),

3) halógeno,

4) -O-alquilo-(C₁-C₄),

5) -OH,

6) -alquilo (C₁-C₄),

7) -SF₅,

8) -alquilen-(C₀-C₄)-NH-C(O)-fluoroalquilo-(C₁-C₃),

9) -alquilen-(C₀-C₄)-N(R12)-R13, en el que R12 y R13 son idénticos o diferentes y significan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄), o

10) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo o pirrolidinilo y está sin sustituir o está mono- o di-sustituido, independientemente uno de otro, por -alquilo-(C₁-C₄), =O o -NH₂, o

R5 y R6, R6 y R7, R7 y R8 o R8 y R9, junto con los átomos del anillo al que están unidos, forman un heterociclo de cuatro a ocho miembros que, junto con el anillo de fenilo al cual está fusionado el heterociclo, forma un sistema bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina, tetrahydroquinolina, tetrahydroiso-quinolina, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina ó 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-azabenzociclohepteno, en el que el resto heterocíclico está sin sustituir o está mono- o disustituido por -alquilo-(C₁-C₄) o halógeno.

4. Compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque es el compuesto

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,

2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona,

2-(1-ciclopropil-3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-etanona,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-1-fenil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de hidrobromuro,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,

1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(3-imino-7-trifluorometil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de hidrobromuro,

éster metílico del ácido 2-[2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico,

éster metílico del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,

1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-imino-8-metil-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,

1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona,

metilamida del ácido 2-[2-(8-terc-butil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico,

ES 2 336 044 T3

metilamida del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-cloro-3-imino-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico,

5 2,2,2-trifluoro-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)acetil]-5-pentafluoro-sulfanil-fenil}-acetamida como la sal de ácido trifluoroacético,

1-(3-bromo-4-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,

10 2-(3-imino-imidazo[1,5-a]piridin-2-il)-1-(4-metoxi-3-morfolin-4-il-5-trifluorometil-fenil)-etanona como la sal de ácido trifluoroacético,

15 6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como la sal de ácido trifluoroacético,

2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]piridin-5-ona como la sal de ácido trifluoroacético,

20 metilamida del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-7-etoxi-3-imino-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético o

éster etílico del ácido 2-[2-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-5-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico como la sal de ácido trifluoroacético.

25 5. Medicamento, **caracterizado** por una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable, aditivos y/u otros ingredientes activos y excipientes.

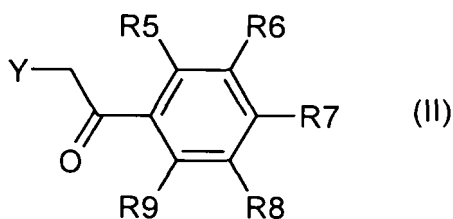
30 6. Uso del compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para la producción de un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas las enfermedades del tipo que se acompañan de trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

35 7. Uso según la reivindicación 6, **caracterizado** porque se trata de infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, enfermedades vasculares periféricas, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis después de una revascularización y angioplastia e intervenciones similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de derivación vascular, o la reducción del riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como en operaciones de artroplastias de rodilla y de cadera, o intervenciones que conducen al contacto de la sangre con superficies extrañas tales como en pacientes de diálisis y pacientes que tienen catéteres permanentes o coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares que están acompañados por inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento tumoral y metástasis tumoral, trastornos inflamatorios y degenerativos de las articulaciones tales como artritis reumatoide y artrosis, trastornos del sistema hemostático tales como depósitos de fibrina, cambios fibróticos del pulmón, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto o depósitos de fibrina del ojo después de operaciones oculares o prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.

50 8. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I, según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

55

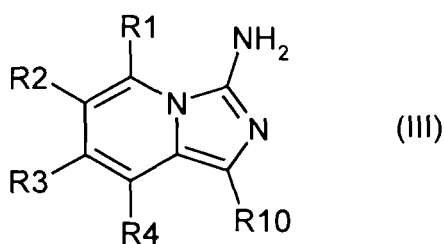


ES 2 336 044 T3

en la que los radicales R5, R6, R7, R8 y R9 son como se definen en la fórmula I e Y representa cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, con un compuesto de la fórmula III

5

10



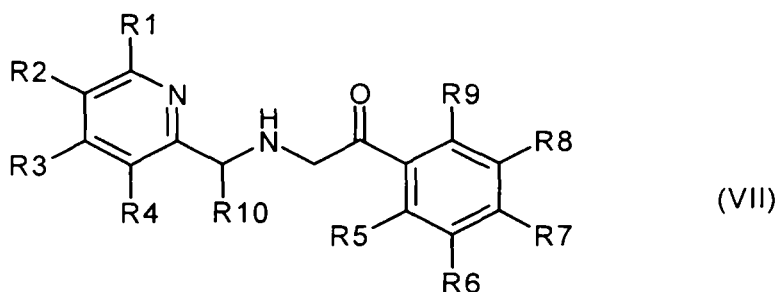
15

en presencia de una base y de un disolvente para dar un compuesto de la fórmula I, o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VII

20

25



30

35

en la que los radicales R1 a R10 son como se definen en la fórmula I, con un compuesto Z-CN, en el que Z es tosilato o bromuro, en presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula I, o

40

c) aislar el compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b) en forma libre o liberarlo a partir de sales fisiológicamente intolerables o, en el caso de presencia de grupos ácidos o básicos, convertirlo en sales fisiológicamente tolerables, o

45

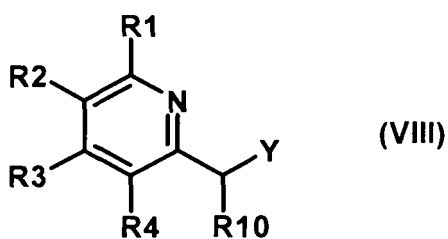
d) separar un compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b), o un precursor adecuado de la fórmula I, que a causa de su estructura química se da en formas enantiómeras o diastereoisómeras, por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos, y escisión de los grupos quirales auxiliares en los enantiómeros o diastereoisómeros puros.

9. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula VII

50

según la reivindicación 8, **caracterizado** porque un compuesto de la fórmula VIII

55



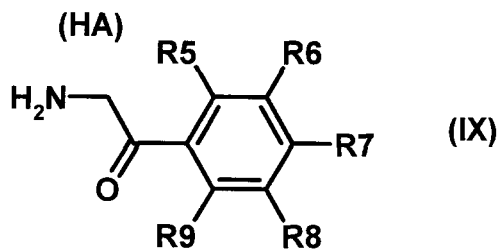
60

65

ES 2 336 044 T3

en la que los radicales R1, R2, R3, R4 y R10 son como se definen en la fórmula I e Y representa cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IX

5



10

15

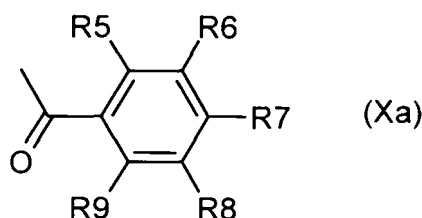
en presencia de una base y de un disolvente para dar un compuesto de la fórmula I.

10. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula II según la reivindicación 8, en el que Y significa Br y uno de los radicales R5, R6, R7, R8 o R9 representa pentafluorosulfanilo, **caracterizado** porque

20

a) un compuesto de fórmula Xa

25



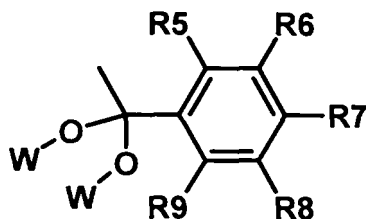
30

en la que uno de los radicales R5, R6, R7, R8 o R9 representa pentafluorosulfanilo y los otros radicales R5, R6, R7, R8 y R9 son como se definen en la fórmula I, se convierte con un reactivo bromante en el compuesto de la fórmula II, o

35

b) un compuesto de fórmula XIa

40



45

en la que uno de los radicales R5, R6, R7, R8 o R9 representa pentafluorosulfanilo y los otros radicales R5, R6, R7, R8 y R9 son como se definen en la fórmula I, W representa etileno, propileno o butileno o, junto con el grupo -O-C-O-, forma un anillo de 1,3-dioxo de tamaño de anillo 5, 6 ó 7, se trata con un reactivo bromante y, a continuación, se convierte en presencia de un ácido en el compuesto de la fórmula II.

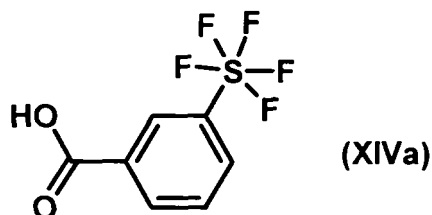
50

11. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula Xa según la reivindicación 10, en el que R6 representa pentafluorosulfanilo y R8 representa dimetilamina y los radicales R5, R7 y R9 son como se definen en la fórmula I, **caracterizado** porque

55

a) un compuesto de fórmula XIVa

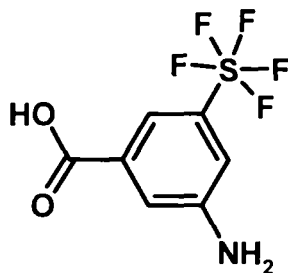
60



65

primero se nitra y posteriormente se reduce con hidrógeno para dar la amina de la fórmula XIIIa,

5

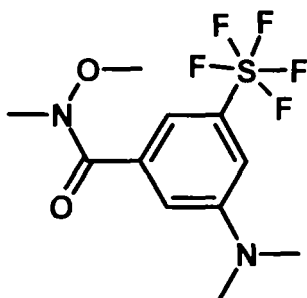


(XIIIa)

10

15 b) el compuesto de la fórmula XIIIa obtenido se dimetila sobre el nitrógeno y el ácido carboxílico se convierte con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido y posteriormente se hace reaccionar con O,N-dimetil-hidroxilamina para dar un compuesto de la fórmula XIIa, y

20



(XIIa)

25

30

c) el compuesto de la fórmula XIIa obtenido se convierte con bromuro de metilmagnesio en el compuesto de la fórmula Xa.

35

40

45

50

55

60

65