



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 474**

51 Int. Cl.:
C07C 279/00 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01979513 .7**
86 Fecha de presentación : **05.10.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1324981**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2003**

54 Título: **Fenilaretamidas sustituidas con aminopiridinilo, aminoguanidinilo y alcoxiguanidinilo utilizados como inhibidores de proteasas.**

30 Prioridad: **06.10.2000 US 238132 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
U.S. Route 202 South
Raritan, New Jersey 08869, US

72 Inventor/es: **Pan, Wenxi;**
Lu, Tianbao;
Markotan, Thomas, P. y
Tomczuk, Bruce, E.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 269 474 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

Fenilaretamidas sustituidas con aminopiridinilo, aminoguanidinilo y alcoxiguanidinilo utilizados como inhibidores de proteasas.

5

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que funcionan como inhibidores de enzimas proteolíticas y concretamente a una nueva clase de inhibidores de trombina.

Técnica relacionada

15 Las proteasas son enzimas que escinden proteínas en enlaces peptídicos específicos, sencillos. Las proteasas pueden ser clasificadas en cuatro clases genéricas: de serina, de tiol o cisteinilo, de ácido o aspartilo, y metaloproteasas (Cuyper *et al.*, *J. Biol. Chem.* 257:7086 (1982)). Las proteasas son esenciales para una variedad de actividades biológicas, tales como la digestión, la formación y la disolución de coágulos sanguíneos, la reproducción y la reacción inmunológica a células y organismos foráneos. La proteólisis aberrante está asociada con numerosos estados de enfermedad en el hombre u otros mamíferos. Las proteasas de neutrófilos humanas, elastasa y catepsina G, han sido implicadas por contribuir a estados de enfermedad marcados por la destrucción de tejidos. Entre estos estados se incluyen el enfisema, la artritis reumatoide, las úlceras corneales y la nefritis glomerular. (Barret, in *Enzyme Inhibitors as Drugs*, Sandler, ed., University Park Press, Baltimore, (1980)). Proteasas adicionales tales como la plasmina, la esterasa C-1, la convertasa C-3, la uroquinasa, el activador del plasminógeno, la acrosina, y las calicreínas juegan papeles clave en las funciones biológicas normales de los mamíferos. En muchos casos, es beneficioso interrumpir la función de una o más enzimas proteolíticas en el curso del tratamiento terapéutico a un mamífero.

20

Entre las serina proteasas se incluyen enzimas tales como la elastasa (leucocitos humanos), la catepsina G, la plasmina, la esterasa C-1, la convertasa C-3, la uroquinasa, el activador del plasminógeno, la acrosina, la quimotripsina, la tripsina, la trombina, el factor Xa y las calicreínas. La elastasa leucocítica humana es liberada por los leucocitos polimorfonucleares en los lugares de inflamación y por tanto es una causa que contribuye a diversos estados de enfermedad. La catepsina G es otra serina proteasa de neutrófilos humanos. Se espera que los compuestos con la capacidad para inhibir la actividad de estas enzimas tengan un efecto antiinflamatorio útil en el tratamiento de la gota, la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, y en el tratamiento del enfisema. La quimotripsina y la tripsina son enzimas digestivas. Los inhibidores de estas enzimas son útiles en el tratamiento de la pancreatitis. Los inhibidores de la uroquinasa y el activador del plasminógeno son útiles para tratar los estados de enfermedad con crecimiento celular excesivo, tales como la hipertrofia prostática benigna, el carcinoma prostático y la psoriasis.

30

La serina proteasa trombina ocupa un papel central en la homeostasis y la trombosis, y como proteína multifactorial, induce diversos efectos sobre las plaquetas, las células endoteliales, las células de la musculatura lisa, los leucocitos, el corazón, y las neuronas. La activación de la cascada de la coagulación a través de la ruta intrínseca (activación por contacto) o de la ruta extrínseca (activación mediante exposición del plasma a una superficie no endotelial, daño en las paredes de los vasos o liberación de factor tisular) conduce a una serie de eventos bioquímicos que convergen en la trombina. La trombina escinde el fibrinógeno conduciendo por último a un tapón hemostático (formación de coágulo), activa potentemente las plaquetas a través de una escisión proteolítica única del receptor de trombina de la superficie celular (Coughlin, *Seminars in Hematology* 31 (4):270-277 (1994)), y autoamplifica su propia producción a través de un mecanismo de retroalimentación. Así, los inhibidores de la función de la trombina tienen potencial terapéutico en un huésped de enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares.

45

El factor Xa es otra serina proteasa en la ruta de la coagulación. El factor Xa se asocia con el factor Va y calcio sobre una membrana fosfolipídica formando de ese modo un complejo de protrombinasa. Este complejo de protrombinasa convierte después la protrombina en trombina (Claeson, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5:411-436 (1994); Harker, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5 (Suppl 1):S47-S58 (1994)). Se piensa que los inhibidores del factor Xa ofrecen una ventaja sobre los agentes que inhiben directamente la trombina puesto que los inhibidores de trombina directos todavía permiten la generación significativa de nueva trombina (Lefkovits and Topol, *Circulation* 90(3):1522-1536 (1994); Harker, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5 (Suppl 1):S47-S58 (1994)).

50

Se ha informado previamente sobre los métodos de formación de imágenes de diagnóstico *in vivo* para trombos intravasculares. En estos métodos de formación de imágenes se utilizan compuestos que son marcados detectablemente con átomos radiactivos o paramagnéticos. Por ejemplo, las plaquetas marcadas con el emisor gamma, In-111, pueden ser empleadas como agente de formación de imágenes para la detección de trombos (Thakur, M.L. *et al.*, *Throm Res.* 9:345 (1976); Powers *et al.*, *Neurology* 32:938 (1982)). La enzima trombolítica estreptoquinasa marcada con Tc-99m ha sido propuesta como un agente de formación de imágenes (Wong, Patente de los Estados Unidos Núm. 4.418.052 (1983)). Los dominios de unión a la fibrina de la proteína A derivada de *Staphylococcus aureus* marcada con los emisores gamma, I-125 e I-131, han sido propuestos como agentes de formación de imágenes (Pang, Patente de los Estados Unidos Núm. 5.011.686 (1991)). Los anticuerpos monoclonales que tienen especificidad por la fibrina (en contraste al fibrinógeno) y marcados con Tc-99 han sido propuestos como agentes de formación de imágenes (Berger *et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 5.024.829 (1991)); Dean *et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm.

60

65

4.980.148 (1990)). Se ha informado sobre el uso del agente de contraste paramagnético, gadolinio-ácido dietilenti-
 triaminopentaacético en la formación de imágenes de resonancia magnética de pacientes tratados mediante trombolisis
 para el infarto de miocardio agudo (De Roos, A. *et al.*, *J. Card. Imaging*. 7:133 (1991)). Los derivados de alfa-
 cetoamida radiomarcados y marcados paramagnéticamente también han sido propuestos como agentes de formación
 5 de imágenes de trombo (Abelman *et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 5.656.600).

Sigue existiendo la necesidad de compuestos no peptídicos que sean inhibidores de proteasas potentes y selecti-
 vos, y que posean una mayor biodisponibilidad y menos efectos secundarios que los de los inhibidores de proteasa
 disponibles en la actualidad. Por consiguiente, las nuevas clases de inhibidores de proteasa potentes, caracterizados
 10 por una potente capacidad inhibidora y poca toxicidad para los mamíferos, son agentes terapéuticos potencialmente
 valiosos para una variedad de condiciones, incluyendo el tratamiento de diversos estados de enfermedad proteolíticos
 en mamíferos.

Compendio de la invención

15 La presente invención está dirigida a fenil-aretamidas sustituidas con aminopiridinilo, aminoguanidinilo, y alco-
 xiguanidinilo que tienen la Fórmula I (de más abajo). También se proporcionan los procedimientos para preparar los
 compuestos de Fórmula I. Los compuestos novedosos de la presente invención son potentes inhibidores de proteasas,
 especialmente de serina proteasas de tipo tripsina, tales como la quimotripsina, la tripsina, la trombina, la plasmina y
 20 el factor Xa. Algunos de los compuestos muestran actividad antitrombótica a través de la inhibición selectiva, directa
 de la trombina, o son intermedios útiles para formar compuestos que tienen actividad antitrombótica. También se pro-
 porciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para inhibir o tratar la proteolisis
 aberrante en un mamífero, y para tratar la trombosis, la isquemia, la apoplejía, la reestenosis o la inflamación en un
 mamífero.

25 La invención incluye una composición para inhibir la pérdida de plaquetas, inhibir la formación de agregados
 plaquetarios, inhibir la formación de fibrina, inhibir la formación de trombos, e inhibir la formación de émbolos
 en un mamífero, que comprende un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable. Estas
 composiciones pueden incluir opcionalmente anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, y agentes trombolíticos. Las
 30 composiciones pueden ser añadidas a la sangre, los productos de la sangre, o a los órganos de mamíferos con el fin de
 efectuar las inhibiciones deseadas.

También se proporciona el uso de un compuesto de la invención para inhibir o tratar la proteolisis aberrante en un
 mamífero, y para tratar el infarto de miocardio; la angina inestable; la apoplejía; la reestenosis; la trombosis venosa
 35 profunda; la coagulación intravascular diseminada ocasionada por trauma, la sepsis o metástasis tumoral; la hemo-
 diálisis; la cirugía con bypass cardiopulmonar; el síndrome de fatiga respiratoria en adultos; el choque endotóxico; la
 artritis reumatoide; la colitis ulcerativa; la induración; la metástasis; la hipercoagulabilidad durante la quimioterapia,
 la enfermedad de Alzheimer; el síndrome de Dawn; la formación de fibrina en el ojo; y la curación de heridas. Otros
 40 usos de los compuestos de la invención son como anticoagulantes embebidos en, o anclados físicamente a, materiales
 utilizados en la fabricación de dispositivos utilizados en la recogida de sangre, la circulación de sangre, y el almace-
 namiento de sangre, tales como catéteres, máquinas de diálisis de sangre, jeringas y tubos para recogida de sangre,
 conductos para sangre y stents.

45 La invención también se refiere a la reducción de la trombogenicidad de una superficie en un mamífero anclando a
 la superficie, covalentemente o no covalentemente, un compuesto de la invención.

En otro aspecto, en la presente invención se incluyen composiciones que son útiles para la formación de imágenes
in vivo de trombos en un mamífero, que comprenden un compuesto de la presente invención que es susceptible de ser
 50 detectado fuera del organismo. Las preferidas son las composiciones que comprenden un compuesto de la presente
 invención y una marca detectable, tal como un átomo radiactivo o paramagnético.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones diagnósticas que son útiles para la formación
 de imágenes *in vivo* de trombos en un mamífero, que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una
 55 cantidad efectiva para el diagnóstico de un compuesto o composición de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la formación de imágenes *in vivo* de trombos en un mamífero.

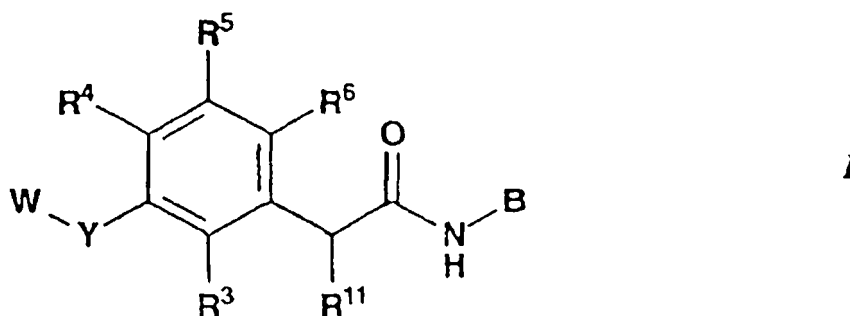
60 WO 96 40100 es una solicitud PCT publicada, y describe derivados de arilsulfonilaminobenceno y el uso de los
 mismos como inhibidores del factor Xa.

WO 99 51571 es una solicitud PCT publicada, y describe aminoguanidinas y alcoxiguanidinas sustituidas con
 benzamida y sulfonamida y el uso de las mismas como inhibidores de proteasas.

65 WO 98 23565 es una solicitud PCT publicada, y describe aminoguanidinas y alcoxiguanidinas y el uso de las
 mismas como inhibidores de proteasas.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Entre los compuestos de la presente invención se incluyen los compuestos de Fórmula I:



o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

20 W es hidrógeno, R¹, R¹OC(O), R¹C(O), R¹(CH₂)_sNHC(O), R¹S(O)₂, o (R¹)₂CH(CH₂)_sCNH(O), donde s es 0-4;

R¹ es

25 R²,

R²(CH₂)_tC(R¹²)₂, donde t es 0-3, y cada R¹² puede ser igual o diferente, (R²)(OR¹²)CH(CH₂)_p, donde p es 1-4, (R²)₂(OR¹²)C(CH₂)_p, donde p es 1-4,

30 R²C(R¹²)₂(CH₂)_t, donde t es 0-3, y cada R¹² puede ser igual o diferente, donde (R¹²)₂ puede formar también un anillo con C representado por cicloalquilo C₃-C₉,

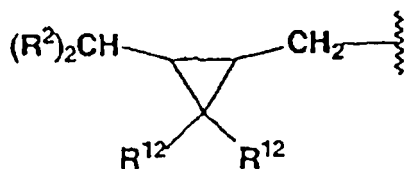
R²CF₂C(R¹²)₂(CH₂)_q, donde q es 0-2, y cada R¹² puede ser igual o diferente, donde (R¹²)₂ puede formar también un anillo con C representado por cicloalquilo C₃-C₉,

35 R²CH₂C(R¹²)₂(CH₂)_q, donde q es 0-2, y cada R¹² puede ser igual o diferente, donde (R¹²)₂ puede formar también un anillo con C representado por cicloalquilo C₃-C₉,

40 (R²)₂CH(CH₂)_r, donde r es 0-4 y cada R² puede ser igual o diferente, y donde (R²)₂ puede formar también un anillo con CH representado por cicloalquilo C₃-C₉, alquilo bicíclico C₇-C₁₂, alquilo tricíclico C₁₀-C₁₆, o un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros que puede ser saturado o insaturado, y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre los grupos formados por N, O y S,

R²O(CH₂)_p, donde p es 2-4,

45 (R₂)₂CF(CH₂)_r, donde r es 0-4 y cada R² puede ser igual o diferente, (R²)₂ puede formar también un anillo con C representado por cicloalquilo C₃-C₉, alquilo bicíclico C₇-C₁₂, alquilo tricíclico C₁₀-C₁₆, o un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros que puede ser saturado o insaturado, y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre los grupos formados por N, O y S,



65 donde s es 0 o 1, o

R²CF₂C(R¹²)₂;

ES 2 269 474 T3

R² es

fenilo, naftilo, o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, CF₃, OCF₃, COOH, CONH₂, o SO₂NH₂,

un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 9 a 10 miembros o un anillo no heterocíclico que puede ser saturado o insaturado, donde el anillo heterocíclico contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, y donde el anillo heterocíclico o no heterocíclico no está sustituido o está sustituido con halógeno o hidroxilo,

alquilo C₁-C₁₂, no sustituido o sustituido con uno o más de hidroxilo, COOH, amino, arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₉, CF₃, N(CH₃)₂, heteroarilo, o heterocicloalquilo,

CF₃,

cicloalquilo C₃-C₉, no sustituido o sustituido con arilo,

alquilo bicíclico C₇-C₁₂, o

alquilo tricíclico C₁₀-C₁₆;

Y es -NH- o -O-;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heteroarilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalcoxi, hidroxialquilo, ciano, nitro, -CO₂R^x, -CH₂R^x o -OR^x, donde R^x, en cada caso, es independientemente uno de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ o cicloalquilo C₃-C₉ donde dichos grupos alquilo C₁-C₁₂ o cicloalquilo C₃-C₉ pueden tener opcionalmente una o más insaturaciones;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo, o alqueno;

R¹² es

hidrógeno o halógeno,

fenilo, naftilo, o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, CF₃, OCF₃, COOH, o CONH₂,

un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 9 a 10 miembros que puede ser saturado o insaturado, y que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, alquilo C₁-C₁₂, no sustituido o sustituido con uno o más de hidroxilo, COOH, amino, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo, o heterocicloalquilo,

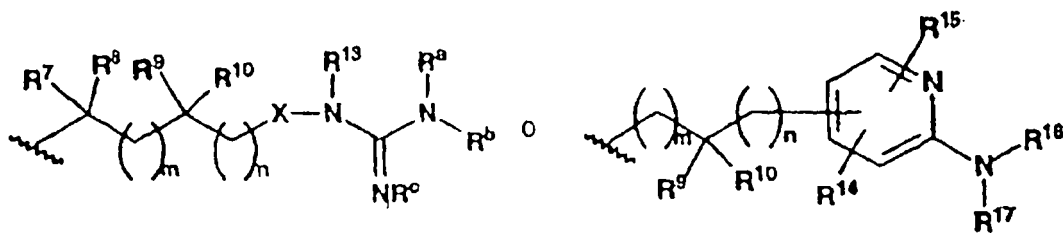
CF₃,

cicloalquilo C₃-C₉,

alquilo bicíclico C₇-C₁₂, o

alquilo tricíclico C₁₀-C₁₆;

B se selecciona del grupo formado por:



donde

R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o carboxialquilo;

ES 2 269 474 T3

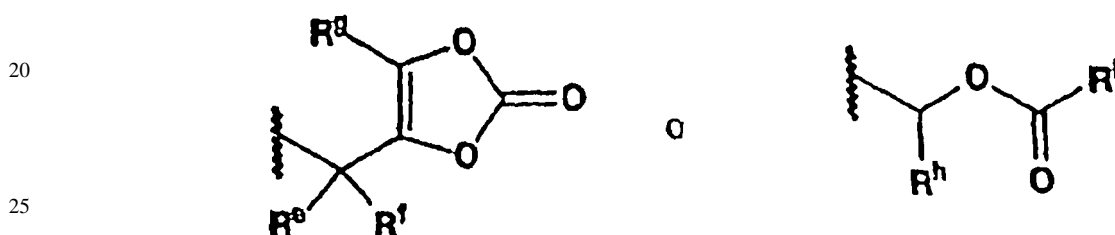
o R^7 y R^8 se toman juntos para formar $-(CH_2)_u-$, donde u es de 2 a 7, mientras que R^9 y R^{10} se definen como antes;

5 o R^9 y R^{10} se toman juntos para formar $-(CH_2)_v-$, donde v es de 2 a 7, mientras que R^7 y R^8 se definen como antes;

o R^7 y R^9 se toman juntos para formar $-(CH_2)_y-$, donde y es 0 (un enlace) o de 1 a 7, mientras que R^8 y R^{10} se definen como antes;

10 X es $-O-$, $-NR^{18}-$, o $-CH=N-$ (donde N está unido a NR^{13}) donde R^{18} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo o arilo están sustituidos opcionalmente con amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, acilamino, ciano o trifluorometilo;

15 R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxycarbonilo, ciano o $-CO_2R^w$, donde R^w es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 , arilo C_6-C_{14} , ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} ,



30 donde R^e y R^f son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , o arilo C_6-C_{14} , R^g es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , o arilo C_6-C_{14} , R^h es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , o arilo C_6-C_{14} , y R^i es ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} o alquilo C_1-C_{12} ,

n es de cero a 8; y

35 m es de cero a 6;

R^{13} es hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo, arilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcoxi C_1-C_{20} , aril(C_6-C_{14})oxi, o alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo;

40 R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halógeno o alcoxi; y

R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alcoxycarbonilo, ciano o $-CO_2R^j$, donde R^j es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 , arilo C_6-C_{14} , ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} , halo(C_1-C_{12})alquilo o



55 donde R^e , R^f y R^g son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ,

y donde, a no ser que se defina de otro modo, y cuando se utilice por sí mismo o como parte de otro grupo:

60 el término "alquilo" hace referencia a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono;

el término "alqueno" hace referencia a un radical de cadena lineal o ramificada de 2-20 átomos de carbono;

65 el término "alquino" hace referencia a un radical de cadena lineal o ramificada de 2-20 átomos de carbono, donde existe al menos un enlace triple entre dos de los átomos de carbono de la cadena;

ES 2 269 474 T3

el término "alcoxi" hace referencia a un radical de cadena lineal o ramificada de 1-20 átomos de carbono, unido a un átomo de carbono;

el término "arilo" hace referencia a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen 6-14 átomos de carbono en la porción anular;

el término "heteroarilo" hace referencia a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo; 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre;

el término "aralquilo" hace referencia a un grupo alquilo C_1-C_{12} que tiene un sustituyente arilo;

el término "cicloalquilo" hace referencia a grupos cicloalquilo que contienen de 3 a 9 átomos de carbono;

el término "monoalquilamina" hace referencia a un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono;

el término "dialquilamina" hace referencia a un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo, que tienen cada uno de 1 a 12 átomos de carbono.

Entre los compuestos dentro del alcance de la presente invención se incluyen aquellos para los cuales:

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 , halógeno, alqueno C_2-C_{20} , alquino C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{14} , ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} , heteroarilo, haloalquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , aril(C_6-C_{14})oxi, heteroariloxi, halo(C_1-C_{20})alcoxi o hidroxialquilo C_1-C_{12} ;

R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} o alqueno C_2-C_{20} ;

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} , arilo C_6-C_{14} , hidroxialquilo C_1-C_{12} ; aminoalquilo C_1-C_{12} ; monoalquil(C_1-C_{12})aminoalquilo C_1-C_{12} , dialquil(C_1-C_{12})aminoalquilo C_1-C_{12} , o carboxialquilo C_1-C_{12} ;

R^{18} es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 o arilo C_6-C_{14} , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con amino, monoalquil(C_1-C_{12})amino, dialquil(C_1-C_{12})amino, alcoxi C_1-C_{20} , hidroxilo, carboxilo, alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo, aril(C_6-C_{14})oxycarbonilo, ar(C_6-C_{14})alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo, arilo C_6-C_{14} , heteroarilo C_5-C_{10} , acilamino, ciano o trifluorometilo;

R^a , R^b y R^c son independientemente alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{20} , aril(C_6-C_{14})oxi, ar(C_6-C_{14})alcoxi C_1-C_{20} , o alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo;

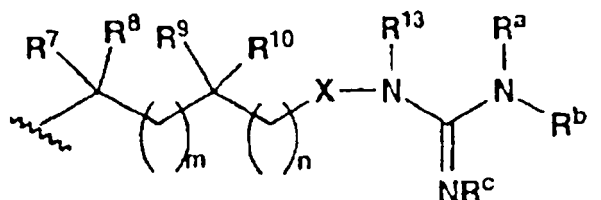
R^{13} es alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{20} , aril(C_6-C_{14})oxi o alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo;

R^{14} y R^{15} son independientemente alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 o alcoxi C_1-C_{20} ;

R^{16} y R^{17} son independientemente alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{20} , aril(C_6-C_{14})oxi o alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo.

Los compuestos preferidos de la Fórmula I anterior son aquellos para los que Y es -NH- o -SO₂NH-.

Un subgénero de compuestos preferidos de la Fórmula I anterior son aquellos para los que B es



donde R^7 - R^{10} , R^{13} y R^a - R^c se definen como antes.

ES 2 269 474 T3

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, halógeno o alcoxi C₁-C₂. Preferiblemente R³ es flúor e hidroxilo.

Entre los valores preferidos de n en la Fórmula I se incluyen de cero a 6, más preferiblemente de cero a 4, y muy preferiblemente cero, 1 o 2. Entre los valores preferidos de m se incluyen de cero a 4, más preferiblemente cero, 1, 2, o 3.

Se debe entender que se considera que en la presente invención se incluyen los estereoisómeros así como los isómeros ópticos, v.g. las mezclas de enantiómeros así como los enantiómeros y los diastereómeros individuales, que aparecen como consecuencia de una asimetría estructural en compuestos seleccionados de la presente serie. Los compuestos de la presente invención pueden tener también formas cristalinas polimorfas, estando todas las formas cristalinas polimorfas incluidas en la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I también pueden ser solvatados, especialmente hidratados. La hidratación se puede producir durante la elaboración de los compuestos o composiciones que comprende los compuestos, o la hidratación se puede producir a lo largo del tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos.

Ciertos compuestos dentro del alcance de la Fórmula I son derivados referidos como profármacos. La expresión "profármaco" denota un derivado de un fármaco de acción directa conocido, cuyo derivado tiene características de liberación y valor terapéutico potenciados en comparación con el fármaco, y es transformado en el fármaco activo mediante un procedimiento químico o enzimático. Los profármacos útiles son aquellos en los que R^a, R^b, R^c y/o R^d son -CO₂R^w, donde R^w se ha definido antes. Ver, la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.466.811 y Saulnier *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4:1985-1990 (1994).

Cuando existe cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente en la Fórmula I, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones. Asimismo, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si tales combinaciones producen compuestos estables.

En otro aspecto, en la presente invención se incluyen composiciones que son útiles para la formación de imágenes *in vivo* de trombos en un mamífero, comprendiendo un compuesto de la presente invención susceptible de ser detectado fuera del organismo. Son preferidas las composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y una marca detectable, tal como un átomo radiactivo o paramagnético.

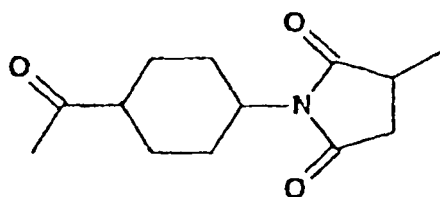
En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones diagnósticas que son utilizadas para la formación de imágenes *in vivo* de trombos en un mamífero, comprendiendo un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva para el diagnóstico de un compuesto o composición de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la formación de imágenes *in vivo* de trombos en un mamífero.

Según un aspecto preferido, los compuestos útiles son aquellos en los que el sustituyente R¹ está sustituido con una marca detectable, tal como un átomo de yodo radiactivo, tal como I-125, I-131 o I-123. En este aspecto, R¹ es preferiblemente fenilo, que tiene una sustitución I-123 en para, I-125 en para o I-131 en para, o bencilo que tiene una sustitución I-123 en meta, I-125 en meta o I-131 en meta.

La marca detectable puede ser también un quelato radiactivo o paramagnético en el que un ligando (L) adecuado está anclado a un sustituyente R¹, o directamente o a través de un grupo conector divalente A". Alternativamente, el grupo -A"-L sustituye al grupo W en la Fórmula I. Mediante ligando adecuado se quiere significar un radical orgánico que sea capaz de quelar un ión metálico radiactivo o paramagnético.

En estos compuestos, en el grupo conector divalente A" se incluyen los grupos que son capaces de unirse covalentemente con un grupo amino libre y los medios quelantes. Por ejemplo, A" puede ser -C(=S)-, -C(=O)-, -C(=NH)-(CH₂)₆-C(=NH)-, -C(=O)-(CH₂)₆-C(O)-,



y similares.

Asimismo, en los compuestos representados por la Fórmula I, en el ligando quelante, L, se incluyen los grupos susceptibles de unirse covalentemente o de unirse no covalentemente a un átomo radiactivo o paramagnético. Entre los medios quelantes se incluyen aquellos que se utilizan habitualmente para formar complejos con átomos radiactivos o paramagnéticos. Entre estos se incluyen medios quelantes que contienen de 3 a 12, preferiblemente de 3 a 8, grupos ácido metilfosfónico, grupos ácido metilencarbohidroxámico, grupos carboxietilideno, o especialmente grupos carboximetileno, que están unidos a un átomo de nitrógeno. Si sólo están unidos uno o dos de los grupos ácidos al átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno está unido a otro átomo de nitrógeno que tiene semejantes grupos mediante un grupo etileno sustituido opcionalmente o mediante hasta cuatro unidades etilénicas separadas por un átomo de nitrógeno u oxígeno o azufre. Es preferido como medio para formar complejos el ácido dietilentriamino-N,N,N',N'',N'''-pentaacético (DTPA). El DTPA es bien conocido en la técnica como medio quelante para los átomos radiactivos de indio-111 (In-111), tecnecio-99m (Tc-99m), y el átomo paramagnético gadolinio (Gd). Khaw, *et al.*, *Science* 209:295 (1980); Paik C.H. *et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 4.652.440 (1987); Gries, H. *et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 4.957.939 (1990). Un ligando quelante preferido, L, es el ácido 1-(*p*-aminobencil)-dietilentriaminopentaacético. También están incluidos como medios quelantes los compuestos que tienen radicales sulfhidrilo o amina, cuyo total en cualquier combinación es al menos cuatro. Estos radicales sulfhidrilo o amina están separados entre sí por al menos dos átomos que pueden ser de carbono, nitrógeno, oxígeno, o azufre. Es especialmente preferida para medio quelante, L, la metalotioneína que es bien conocida en la técnica como agente quelante para el Tc-99m.

El término "alquilo" según se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo hace referencia a radicales tanto de cadena lineal como ramificada de hasta 12 carbonos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo. Preferiblemente, alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alqueno" según se utiliza aquí significa un radical de cadena lineal o ramificada de 2-20 átomos de carbono, si la longitud de la cadena está limitada a esto, incluyendo, pero no limitado a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares. Preferiblemente, la cadena alquénica tiene de 2 a 10 átomos de carbono de longitud, más preferiblemente, de 2 a 8 átomos de carbono de longitud, muy preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono de longitud.

El término "alqueno" se utiliza aquí para significar un radical de cadena lineal o ramificada de 2-20 átomos de carbono, si la longitud de la cadena está limitada a esto, donde existe al menos un enlace triple entre dos de los átomos de carbono en la cadena, incluyendo, pero no limitado a acetileno, 1-propileno, 2-propileno, y similares. Preferiblemente, la cadena alquénica tiene de 2 a 10 átomos de carbono de longitud, más preferiblemente, de 2 a 8 átomos de carbono de longitud, muy preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono de longitud.

En todos los casos en las que existe un radical alqueno o alqueno como grupo sustituyente, el enlace instaurado, esto es, el enlace vinileno o acetileno, preferiblemente no está anclado directamente al radical nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "alcoxi" se utiliza aquí para significar un radical de cadena lineal o ramificada de 1-20 átomos de carbono, si la longitud de la cadena está limitada a esto, unido a un átomo de oxígeno, incluyendo, pero no limitado a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, y similares. Preferiblemente la cadena alcoxilada tiene de 1 a 10 átomos de carbono de longitud, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono de longitud.

El término "arilo" según se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo hace referencia a grupos aromáticos bicíclicos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono en la porción anular, tales como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

El término "heteroarilo" según se emplea aquí hace referencia a grupos que tienen de 5 a 14 átomos anulares; 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (donde los ejemplos de los grupos heteroarilo son: los grupos tienilo, benzo[b]tienilo, naf-to[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4H-carbazolilo, carbazolilo, (3-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo).

El término "aralquilo" o "arilalquilo" según se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, hace referencia a grupos alquilo C₁-C₁₂ preferiblemente C₁-C₆, como se ha estudiado antes que tienen un sustituyente arilo, tal como bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

El término "cicloalquilo" según se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, hace referencia a los grupos cicloalquilo que contienen de 3 a 9 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos típicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclónonilo.

El término "alquilo C₇-C₁₂ bicíclico" se desea que incluya biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo), biciclo[2.2.2]octilo, 1,1,3-trimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo (bornilo), y similares.

ES 2 269 474 T3

El término “alquilo C₁₀-C₁₆ tricíclico” se desea que incluya triciclo[5,2,1,0²⁻⁶] decilo, adamantilo, y similares.

El término “halógeno” o “halo” según se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo hace referencia a cloro, bromo, flúor o yodo siendo más preferidos el cloro y el flúor.

5

El término “monoalquilamina” según se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo hace referencia a un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 12, preferiblemente 1 a 6, átomos de carbono.

10

El término “dialquilamina” según se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo hace referencia a un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo, teniendo cada uno de 1 a 12, preferiblemente de 1 a 6, átomos de carbono.

15

El término “hidroxialquilo” según se emplea aquí hace referencia a cualquiera de los grupos alquilo anteriores substituidos con uno o más radicales hidroxilo.

El término “carboxialquilo” según se emplea aquí hace referencia a cualquiera de los grupos alquilo anteriores substituidos con uno o más radicales ácido carboxílico.

20

El término “heterociclo” o “anillo heterocíclico”, según se utiliza aquí excepto cuando se indique, representa un sistema anular heterocíclico bicíclico de 5 a 7 miembros estable, cualquiera de cuyos anillos puede ser saturado o insaturado, y que consta de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre puede ser oxidados opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede ser cuaternarizado opcionalmente, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está fusionado a un anillo de benceno. Son especialmente útiles los anillos que contienen un oxígeno o azufre, de uno a tres átomos de nitrógeno, o un oxígeno o azufre combinado con uno o dos átomos de nitrógeno. El anillo heterocíclico puede estar anclado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca la creación de una estructura estable. Entre los ejemplos de tales grupos heterocíclicos se incluyen piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilosulfóxido, tiamorfolinilosulfona, y oxadiazolilo. Morfolino es lo mismo que morfolinilo.

35

El término “heteroátomo” se utiliza aquí para significar un átomo de oxígeno (“O”), un átomo de azufre (“S”) o un átomo de nitrógeno (“N”). Se debe advertir que cuando el heteroátomo es nitrógeno, puede formar un radical NR^aR^b, donde R^a y R^b son, independientemente del otro, hidrógeno o alquilo C₁ a C₈, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 5, 6, o 7 miembros.

40

Los Esquemas 1-8 esbozan una ruta sintética para los compuestos de Fórmula 1.

45

(Esquema pasa a página siguiente)

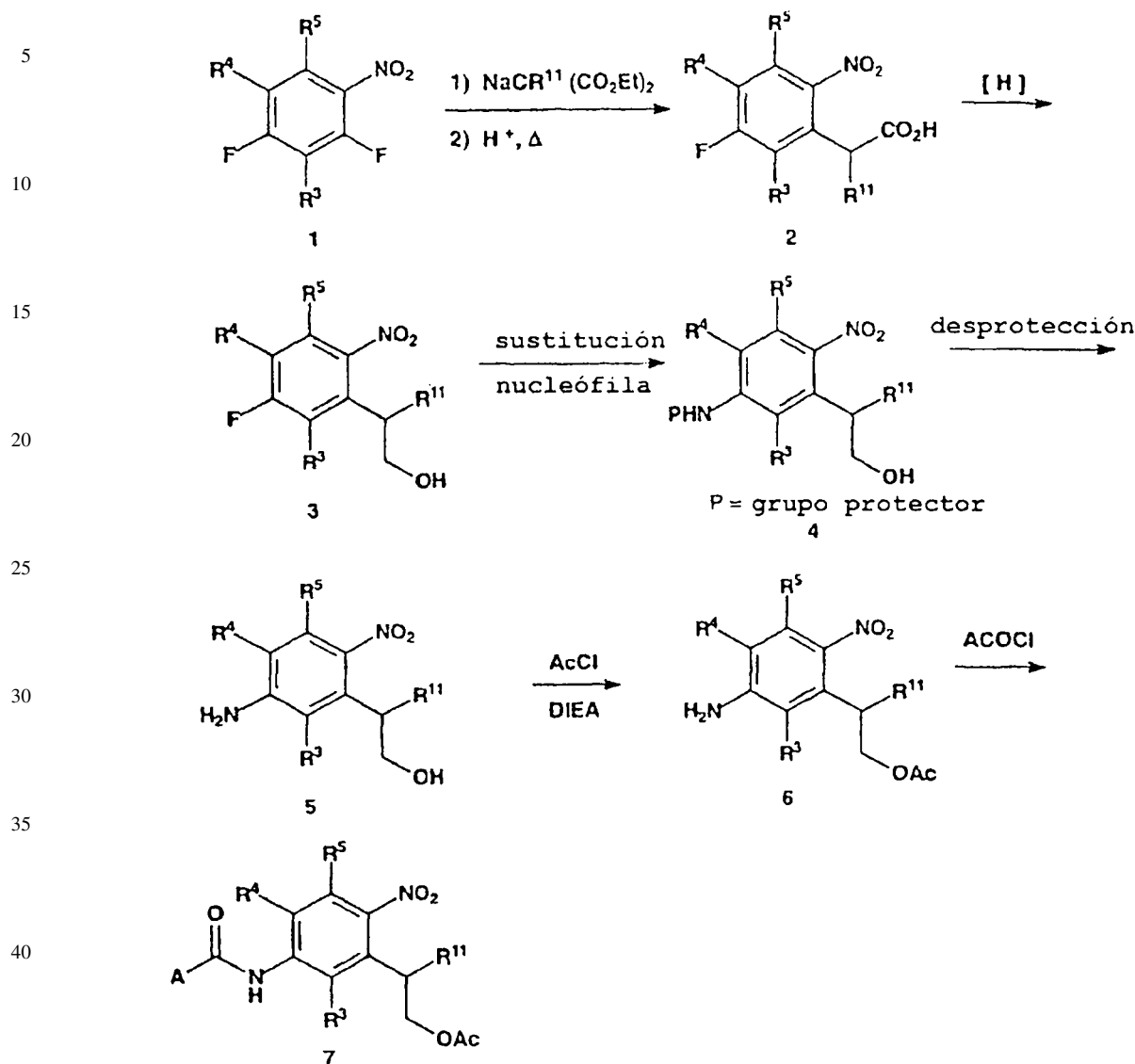
50

55

60

65

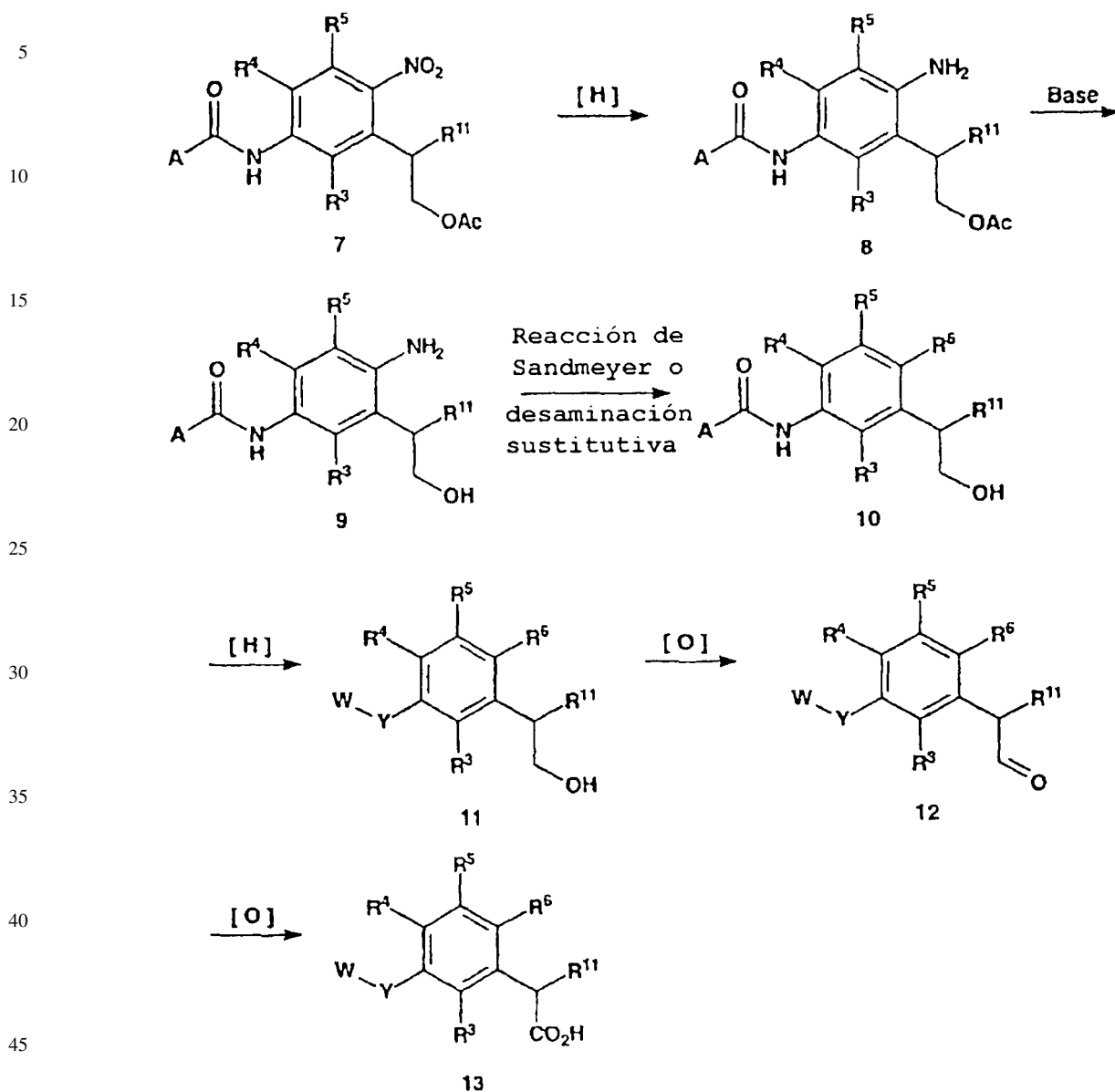
Esquema 1



En el Esquema 1, se introduce una cadena lateral de ácido acético en un anillo de benceno mediante reacción de un nitrobenzoceno fluorado 1, tal como 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzoceno, con la sal metálica de un éster malonato sustituido o no sustituido, tal como malonato de dietilo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF), seguido de hidrólisis ácida y de la posterior descarboxilación al calentar, para producir el compuesto 2 (Yokomoto, M.W., *et al.*, Solicitud de Patente Europea Publicada Núm. 0.470.578 A1 (1991)). El grupo carboxilo de 2 es convertido en un grupo hidroxilo en condiciones de reducción típicas, por ejemplo con complejo de borano (BH_3)-TBF y borohidruro de sodio (NaBH_4), en un disolvente adecuado tal como THF, para dar el alcohol 3 (Yokomoto, M.W., *et al.*, *idem*). La introducción de una funcionalidad adecuada en para con relación al grupo nitro en el anillo se logra mediante la sustitución nucleófila del fluoruro de en compuesto 3 con un nucleófilo adecuado, tal como *t*-butilamina, en disolventes adecuados tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y tolueno a reflujo, para proporcionar el compuesto 4 (Yokomoto, M.W., *et al.*, *idem*). El grupo protector de nitrógeno, tal como *t*-butilo, en el compuesto 4 es eliminado en condiciones normalizadas, por ejemplo con ácido clorhídrico concentrado (HCl) a reflujo, para dar el compuesto 5 (Yokomoto, M.W., *et al.*, *idem*). El grupo hidroxilo del compuesto 5 es enmascarado con un grupo protector adecuado, tal como acetilo, en condiciones normalizadas bien conocidas en la técnica (Greene, T.W., y Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1991)), por ejemplo con cloruro de acetilo en diclorometano (DCM) en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina (DIEA), para dar el compuesto 6. El acoplamiento de un compuesto carbonílico activado ACOCI con el compuesto 6 en un disolvente adecuado, tal como DCM, produce el compuesto 7.

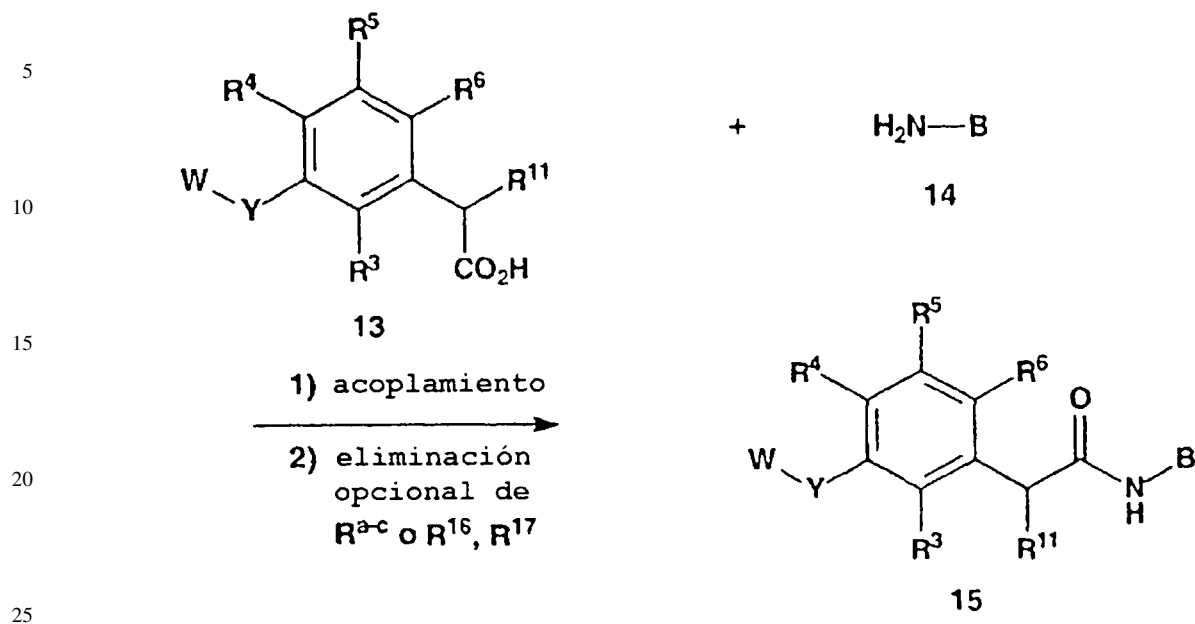
65

Esquema 2



50 En el Esquema 2, la reacción de un compuesto arilnitro 7 en condiciones típicas tales como hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono activado en etanol o metanol, produce la arilamina 8. El grupo protector acetilo del compuesto 8 es eliminado (con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto antes de la manipulación del grupo amino) mediante hidrólisis en condiciones alcalinas, por ejemplo con una solución acuosa de carbonato de potasio (K_2CO_3) en metanol, para liberar el grupo protector de hidroxilo, produciendo el compuesto 9. El R^6 deseado es introducido en el andamiaje central del compuesto 9 mediante una reacción de tipo Sandmeyer ((a) Gunstone, F.D., *et al.*, *Org. Syn. Collect Vol. 1*, Wiley, Nueva York, N.Y. (1941), pág. 170; (b) Yokomoto, M.W., *et al.*, Solicitud de Patente Europea Publicada Núm. 0.470.578 A1 (1991)) con reactivos adecuados, tales como nitrito de sodio ($NaNO_2$) y HCl seguido de cloruro de cobre ($CuCl$) (I), o mediante desaminación sustitutiva (Doyle, M.P., *et al. J. Org. Chem.* 42:2426 (1977)) con los reactivos apropiados, tales como nitrilo de *t*-butilo (*t*-BuONO) y cloruro de cobre ($CuCl_2$) (II) para dar el compuesto 10. El grupo amino de la arilamina 9 puede ser convertido en un grupo metilo en condiciones de acoplamiento carbono-carbono en presencia de un catalizador de paladio a través de un intermedio de sal de arenodiazonio (Kikukawa, K., *et al.*, *J. Org. Chem.* 48:1333 (1983)). El compuesto 10 a su vez, es reducido con un agente reductor adecuado, tal como BH_3 , para generar el fragmento WY del compuesto 11 donde Y es -NH-. La oxidación de 11 con un agente oxidante, tal como complejo de trióxido de azufre-piridina (SO_3 -piridina) en DCM, rinde el aldehído 12. La construcción del centro y del fragmento izquierdo se logra finalmente mediante la oxidación adicional del aldehído 12 a ácido carboxílico 13 en condiciones de oxidación adecuadas, por ejemplo con clorito de sodio ($NaClO_2$) en presencia de dihidrogenofosfato de sodio (NaH_2PO_4) y DMSO (Dalcanale, E., *et al.*, *J. Org. Chem.* 51:567 (1986)).

Esquema 3

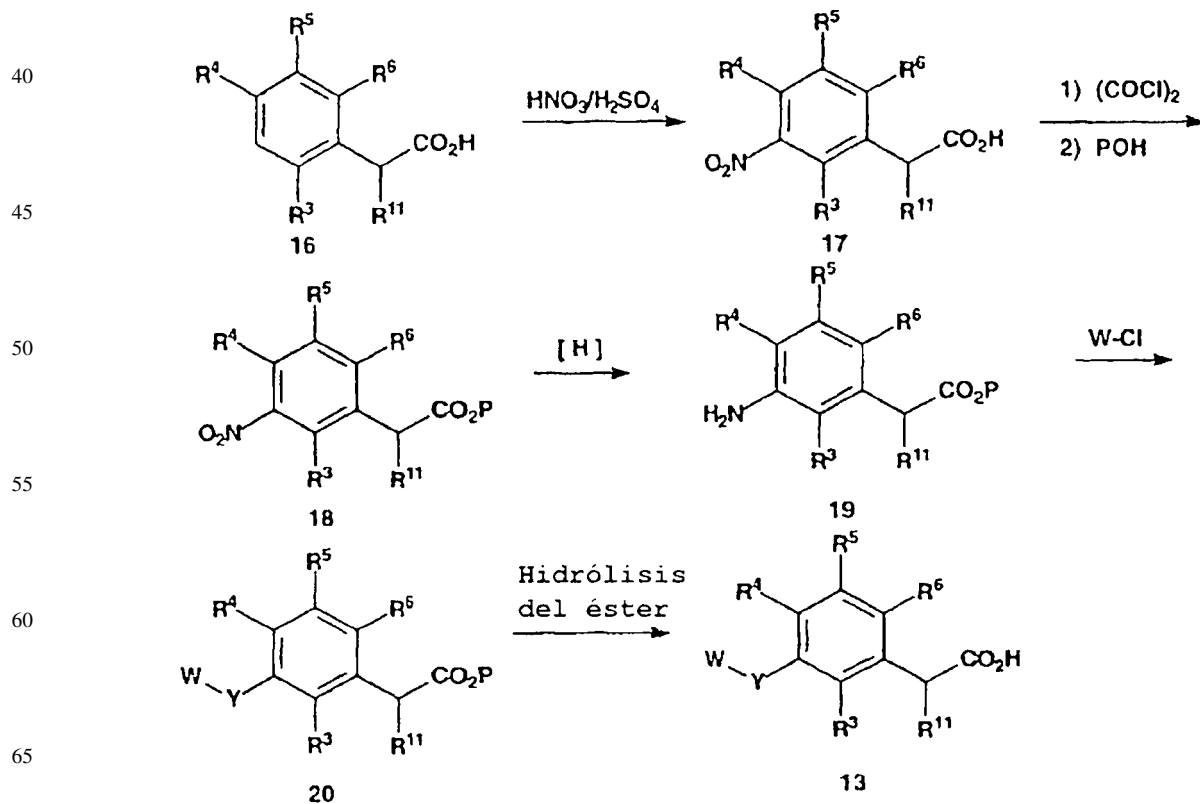


30

35

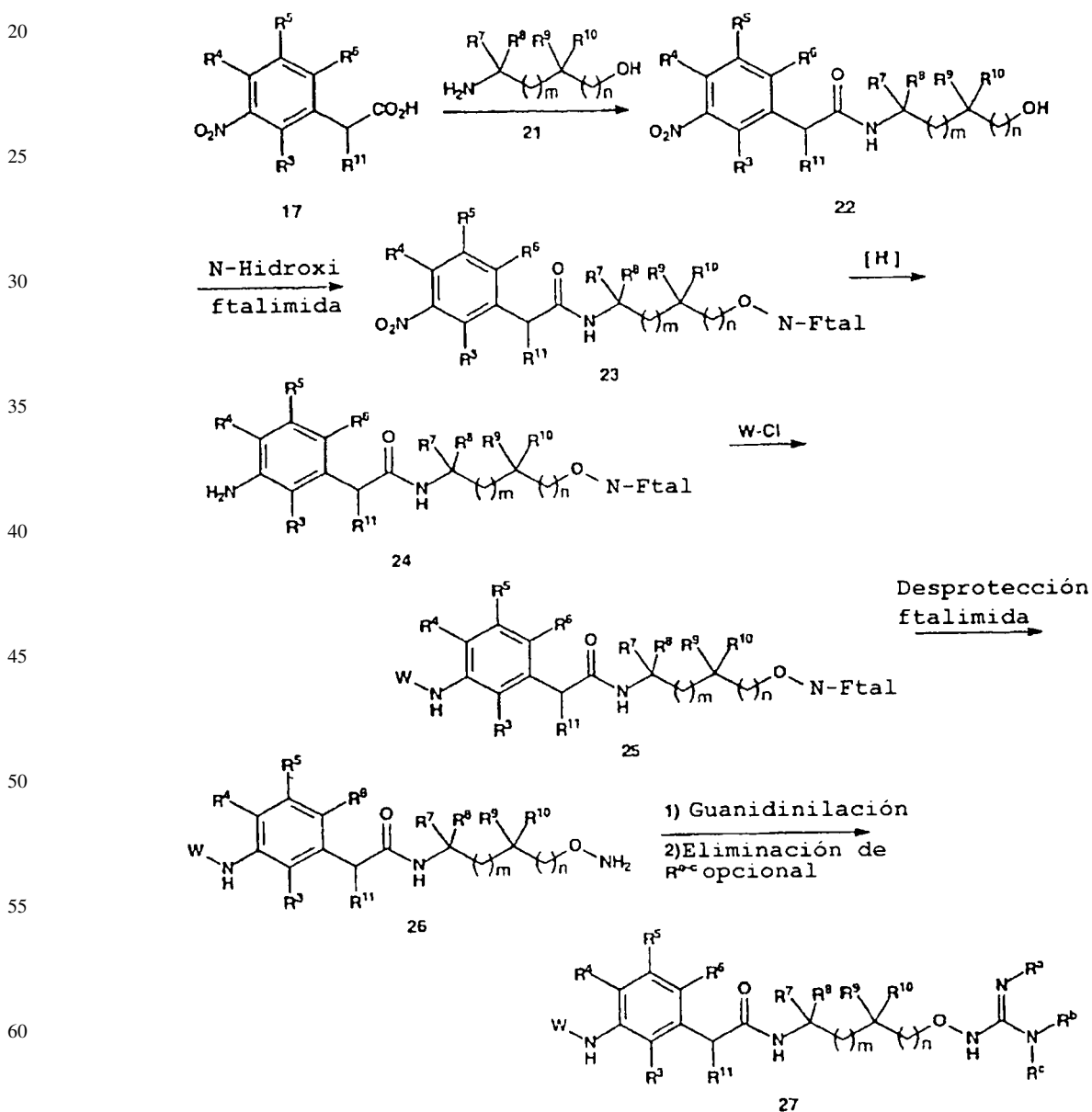
En el Esquema 3, el ácido 13 es acoplado a una amina adecuada 14, tal como O-guanidilamina protegida (Tianbao Lu, *et al.*, WO 99/26926 (1999), o aminopiridinilamina (Sanderson, P.E., *et al.*, WO 97/01338 (1997)) en presencia de un agente de acoplamiento peptídico típico, tal como reactivo de Castro (BOP), y una base, tal como DIEA, en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida (DMF), para producir la amida 15. Opcionalmente, los grupos protectores, tales como *t*-(butoxi)carbonilo (Boc), pueden ser eliminados en condiciones de desprotección típicas, por ejemplo con una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en DCM cuando B es O-guanidina, o una solución de HCl en 1,4-dioxano cuando B es aminopiridina, para generar O-guanidina, o aminopiridina, respectivamente.

Esquema 4



En el Esquema 4, el derivado de ácido fenilacético 16 es nitrado en la posición *meta* del anillo de benceno utilizando condiciones normalizadas, por ejemplo con ácido nítrico al 96% en ácido sulfúrico concentrado (Sindelar *et al.*, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* 42:2231 (1977)), para dar el nitrocompuesto 17. El grupo ácido carboxílico del compuesto 17 es protegido después utilizando condiciones normalizadas bien conocidas en la técnica (Greene, T.W., y Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1991)), tales como la conversión en el éster mediante reacción con cloruro de oxalilo seguido de alcohol POH, para proporcionar el éster 18 (donde P es un grupo protector de ácido carboxílico típico). La reducción del grupo nitro se completa utilizando un reactivo adecuado, por ejemplo, cloruro de estaño (II), en un disolvente apropiado, tal como etanol, y la amina resultante 19 se hace reaccionar con un agente acilante ($W=R^1C(O)$) o un agente sulfonilante ($W=R^1S(O)_2$), tal como cloruro de bencilsulfonilo, y de una base adecuada, tal como N-metilmorfolina, en un disolvente, tal como DCM, para proporcionar el aminofenilacetato sustituido en N 20 ($Y=-NH-$). El grupo ácido carboxílico es desprotegido utilizando condiciones normalizadas bien conocidas en la técnica (Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1991)), por ejemplo mediante hidrólisis con hidróxido acuoso, para dar el ácido 13 ($Y=-NH-$). Este es acoplado después a la amina 14 y desprotegido, como en el Esquema 3, para producir la fenilacetamida 15 ($Y = NH$).

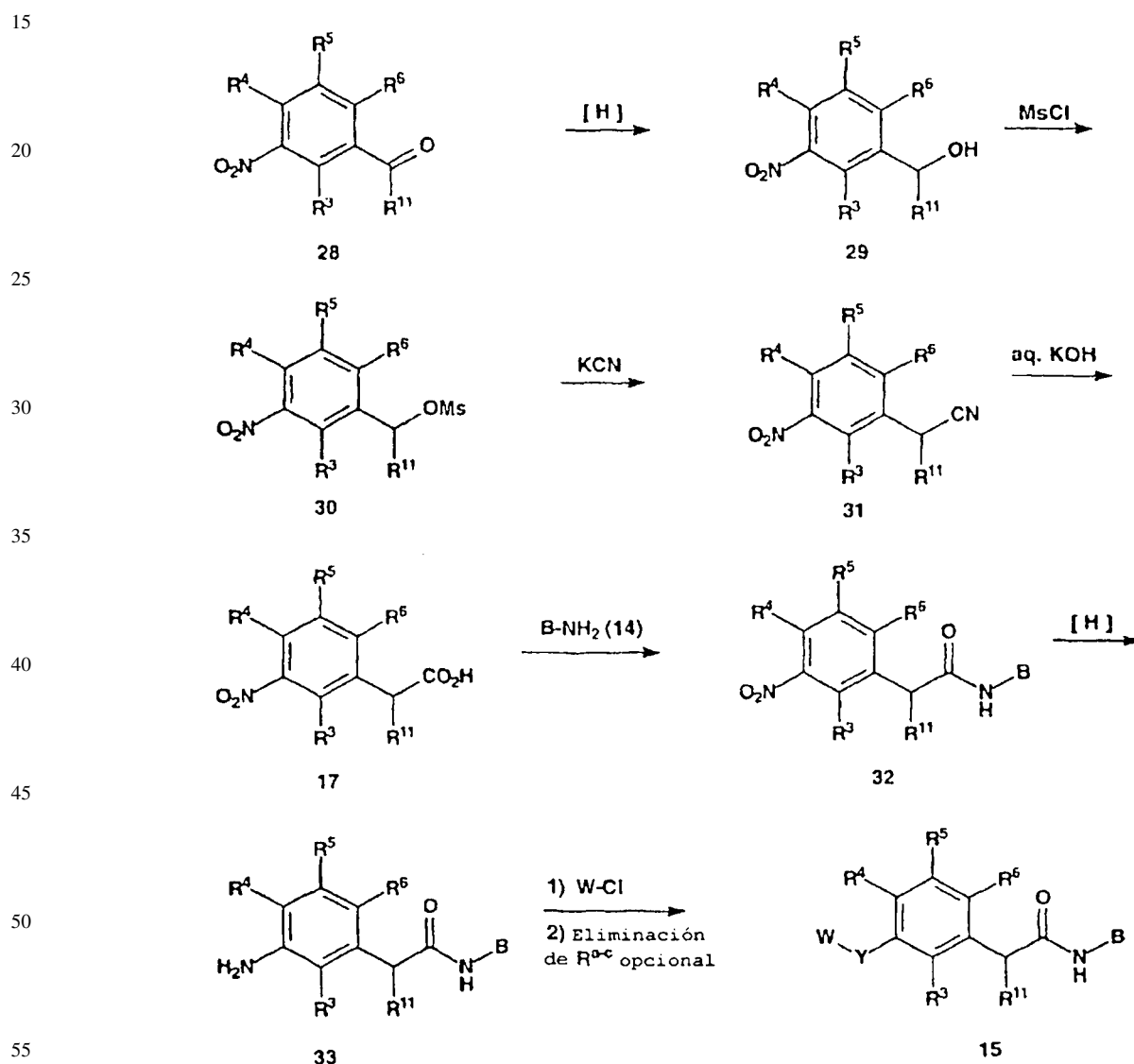
Esquema 5



65 En el Esquema 5, el ácido nitrofenilacético 17 es acoplado a un aminoalcohol 21, tal como la etanolamina, utilizando un procedimiento de acoplamiento peptídico normalizado, tal como en el Esquema 3, para dar el alcohol 22. El alcohol es convertido en la alcoxiamina protegida mediante acoplamiento a N-hidroxifthalimida utilizando reacti-

vos normalizados (Mitsunobu, O., *Synthesis* 1:1 (1981)), tales como trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente adecuado, tal como THF, para proporcionar el compuesto 23, que es convertido después en la anilina 24 en condiciones de reducción típicas, por ejemplo mediante hidrogenación sobre paladio (0) sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como etanol. La amina es acilada o sulfonilada después como en el Esquema 4 para dar el intermedio 25, y la alcoxiamina desprotegida utilizando condiciones normalizadas bien conocidas en la técnica (Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1991)), por ejemplo con metilamina acuosa en etanol/THF. La guanidinilación de la alcoxiamina resultante 26 es completada con un reactivo de guanidinilación normalizado, tal como N,N'-bis(*t*-butoxicarbonil)-S-metiltiurea (Bergeron, R.J. y McManis, J.S. *J. Org. Chem.* 52:1700 (1987)) o N-R^a-N'-R^b,R^c-1*H*-pirazol-1-carboxamida (Bernatowicz, M.S. *et al. Tetrahedron Lett.* 34:3389 (1983)), y la guanidina es desprotegida opcionalmente como en el Esquema 3, para proporcionar el objetivo final 27.

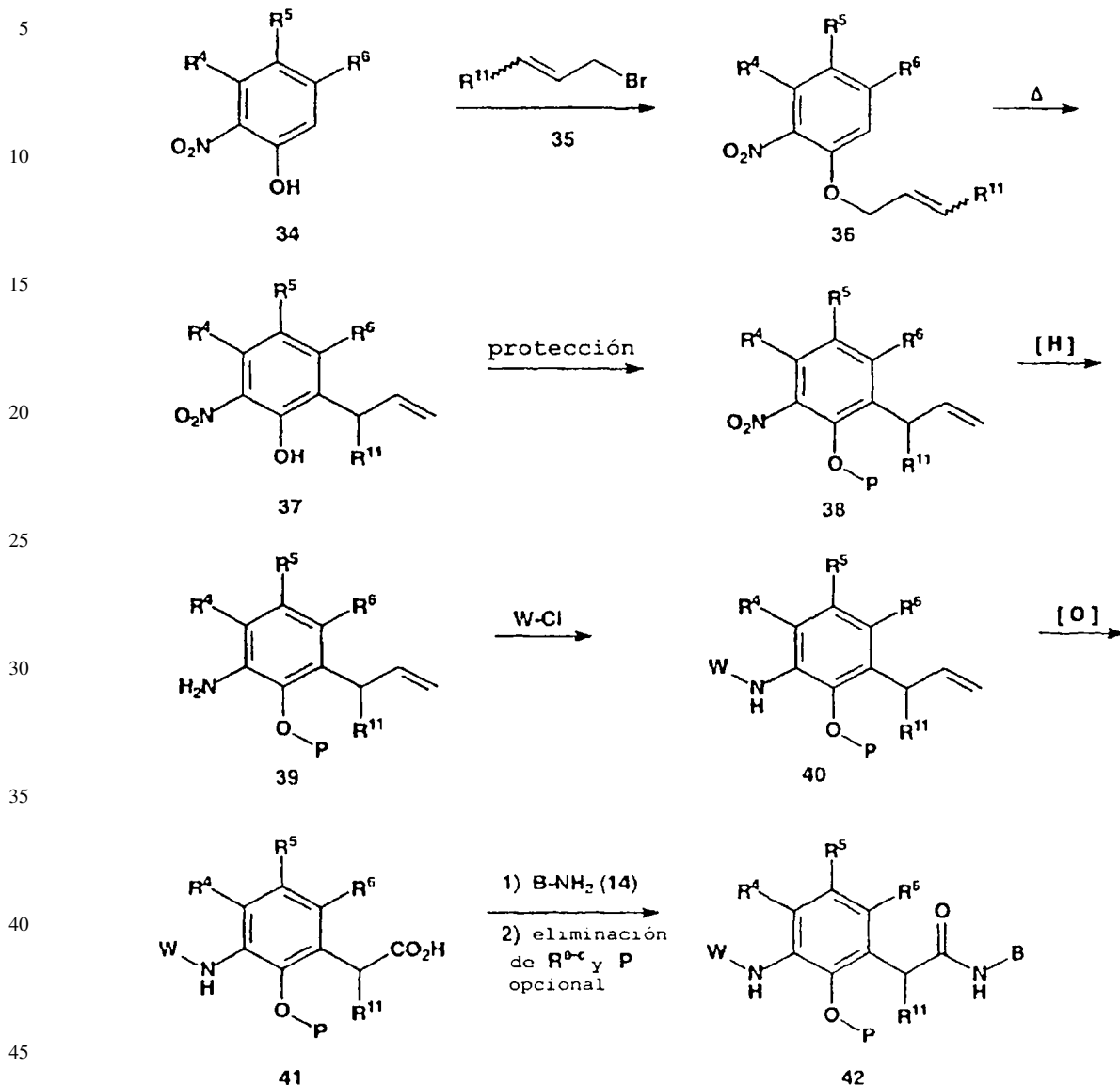
Esquema 6



En el Esquema 6, la cetona, el aldehído (R¹¹ = H), o el ácido carboxílico (R¹¹ = OH) sustancia de partida 28 es reducido con un reactivo adecuado, tal como borano-THF, para dar el alcohol 29, que es convertido después en un grupo mejor eliminable mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como DCM, para producir el compuesto 30. El sulfonato es desplazado por cianuro en condiciones normalizadas, por ejemplo con cianuro de potasio en acetonitrilo a reflujo para dar el nitrilo 31, que es hidrolizado después con un reactivo típico, tal como hidróxido acuoso. El acoplamiento del ácido 17 resultante con la amina 14 es completado como en el Esquema 3 para dar el intermedio 32, y el grupo nitro es reducido como en el Esquema 4 o 5 para proporcionar la anilina 33. Esta es acilada o sulfonilada como en el Esquema 4 y la guanidina es desprotegida opcionalmente como en el Esquema 3 para dar el objetivo final 15 (Y = NH).

ES 2 269 474 T3

Esquema 7

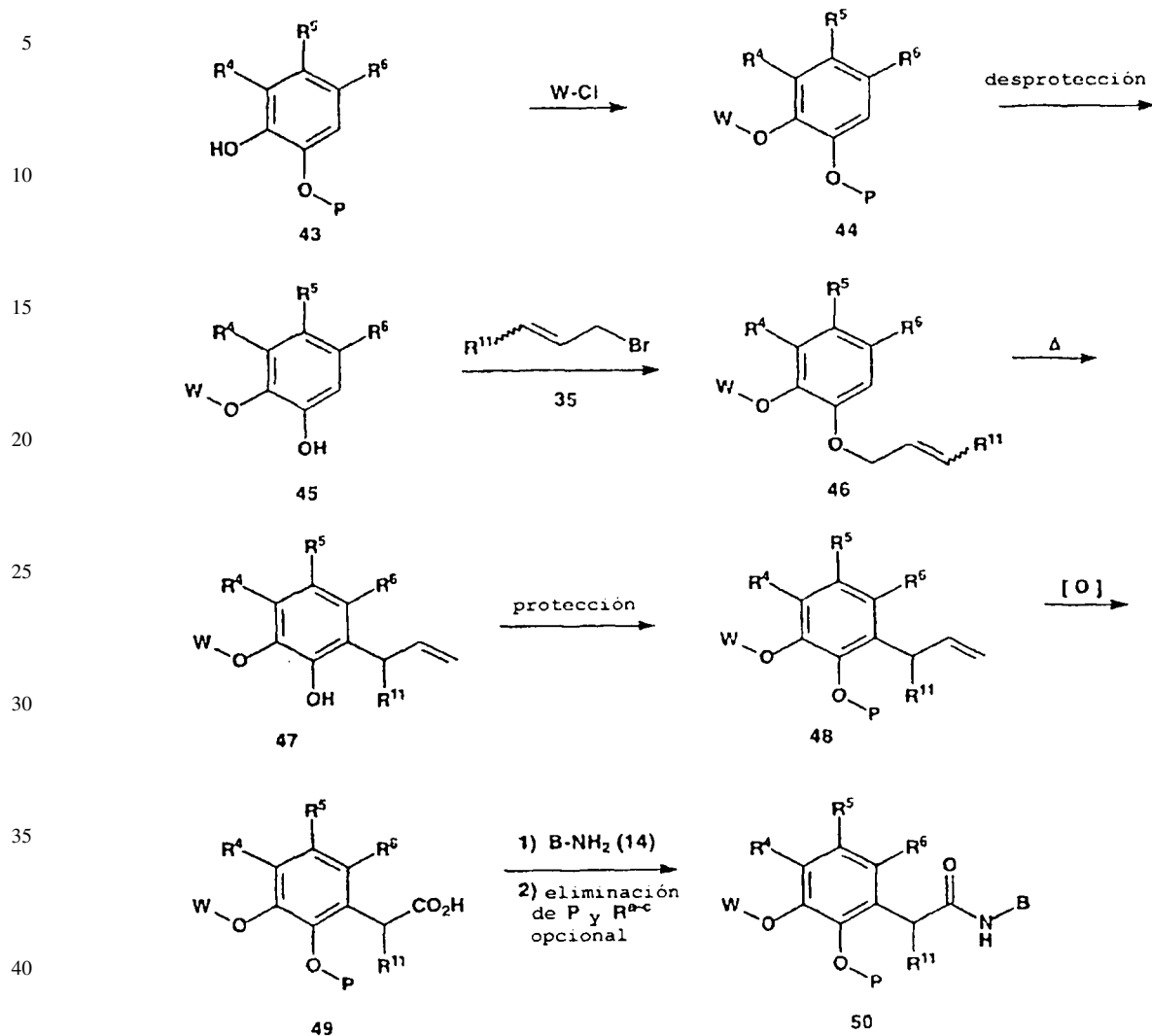


50 En el Esquema 7, el nitrofenol 34 es alquilado con un haluro alílico 35 y una base adecuada, tal como carbonato de cesio en un disolvente polar aprótico, tal como DMF, dando el intermedio 36, que es incorporado después al compuesto 37 a través de la transposición de Claisen calentando. El fenol es protegido utilizando reactivos típicos, tales como bromuro de bencilo y carbonato de cesio, en un disolvente, tal como DMF, para dar 38 (donde P es un grupo protector de hidroxilo típico) y el grupo nitro es reducido como en el Esquema 4 o 5 para producir la anilina 39. La anilina 39 es convertida en el intermedio 40 como en el Esquema 4 y el alcano es escindido oxidativamente utilizando condiciones normalizadas, por ejemplo con peryodato de sodio y tetróxido de osmio en dioxano/agua seguido de reactivo de Jones, para proporcionar el ácido 41. Este es acoplado después a la amina 14, la guanidina es desprotegida opcionalmente como en el Esquema 3, y el grupo fenol es desprotegido opcionalmente utilizando condiciones normalizadas, por ejemplo mediante hidrogenación (0) sobre paladio (0) sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como etanol, para producir el compuesto objetivo 42.

60

65

Esquema 8



45 En el Esquema 8, el catecol monoprotegido 43 es sulfonilado con un reactivo W-Cl, tal como cloruro de *meta*-toluenosulfonilo, en un disolvente, tal como DCM, en presencia de una base, tal como trietilamina, dando el compuesto 44. El grupo protector es eliminado utilizando condiciones normalizadas, por ejemplo con tribromuro de boro en DCM, y el fenol 45 resultante es alquilado con el haluro alílico 35 para dar 46, reordenado al fenol 47, y protegido para proporcionar el intermedio 48 como en el Esquema 7. El alqueno es escindido oxidativamente utilizando condiciones normalizadas, por ejemplo con peryodato de sodio y cloruro de rutenio (III) en acetonitrilo/agua (Ashby, E.C. y Goel, A.B., *J. Org. Chem.* 46:3936 (1981)) seguido de reactivo de Jones, dando el ácido 49, que es acoplado después a la amina 14 y desprotegido opcionalmente como en los Esquemas 3 y 7 para proporcionar el compuesto objetivo 50. Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I (en forma de productos solubles o dispersables en agua o aceite) se incluyen las sales no tóxicas convencionales de las sales de amonio cuaternario que se forman, v.g. a partir de ácidos o bases orgánicas o inorgánicas. Entre los ejemplos de tales sales de adición de ácido se incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentano-propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, trifluoroacetato, y undecanoato. Entre las bases se incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas tales como las sales de dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, et-cétera, incluyendo las sales con un radical guanidinilo. Asimismo, las sales que contienen nitrógeno alcalino pueden ser cuaternarizadas con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como los cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo sulfatos de dialquilo como los sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; haluros de cadena larga tales como los cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de

50

55

60

65

aralquilo tales como los bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Entre los ácidos preferidos para formar las sales de adición de ácido se incluyen HCl, ácido acético y ácido trifluoroacético.

5 Los compuestos de la presente invención representan una clase novedosa de potentes inhibidores de metaloproteasas y de proteasas de tiol, de ácido y de serina. Entre los ejemplos de las serina proteasas inhibidas por los compuestos dentro del alcance de la invención se incluyen la elastasa de leucocito neutrófilo, una enzima proteolítica implicada en la patogénesis del efisema; la quimotripsina y la tripsina, enzimas digestivas; la elastasa pancreática, y la catepsina G, una proteasa de tipo quimotripsina también asociada con leucocitos; la trombina y el factor Xa, enzimas proteolíticas en la ruta de coagulación de la sangre. La inhibición de la termolisina, una metaloproteasa, y la pepsina, una proteasa ácida, también son usos contemplados de compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención son empleados preferiblemente para inhibir las proteasas de tipo tripsina.

15 Para su aplicación de uso final, la potencia y otros parámetros bioquímicos de las características inhibitoras de enzimas de los compuestos de la presente invención son averiguados fácilmente mediante técnicas bioquímicas normalizadas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una aplicación de uso final de los compuestos que inhiben la quimotripsina y la tripsina es en el tratamiento de la pancreatitis. Los intervalos de dosificación reales para su aplicación de uso final dependerán, por supuesto, de la naturaleza y la gravedad del estado de enfermedad del paciente o animal que vaya a ser tratado, según determine el médico que diagnostique. Se espera que un intervalo de dosificación útil sea de 0,01 a 10 mg por kg por día para un efecto terapéutico eficaz.

20 Los compuestos de la presente invención que son distinguidos por su capacidad para inhibir la trombina pueden ser empleados con diversos fines terapéuticos. Como inhibidores de trombina, los compuestos de la presente invención inhiben la producción de trombina. Por consiguiente, estos compuestos son útiles para el tratamiento o la profilaxis de estados caracterizados por la trombosis venosa o arterial anómala que implica la producción o la acción de la trombina. Entre estos estados se incluyen, pero no están limitados a la trombosis venosa profunda; la coagulopatía intravascular diseminada que se produce durante el choque séptico, las infecciones virales y el cáncer; el infarto de miocardio; la apoplejía; el bypass arterial coronario; la formación de fibrina en el ojo; la reposición de cadera; y la formación de trombos resultante de la terapia trombolítica o de la angioplastia coronaria trasluminal percutánea (PCTA). Entre otros usos se incluye el uso de semejantes inhibidores de trombina como anticoagulantes embebidos en, o anclados físicamente a, materiales utilizados en la fabricación de dispositivos utilizados en la recogida de sangre, la circulación de sangre, y el almacenamiento de sangre, tales como catéteres, máquinas de diálisis de sangre, jeringas y tubos para recogida de sangre y conductos para sangre. Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados también como anticoagulante en circuitos sanguíneos extracorpóreos.

35 Se ha demostrado que los stents reducen la reestenosis, pero son trombogénicos. Una estrategia para reducir la trombogenicidad de los stents es recubrir, embeber, adsorber, o anclar covalentemente un agente inhibidor de trombina a la superficie del stent. Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados para este fin. Los compuestos de la invención pueden ser anclados a, o embebidos en polímeros solubles y/o biodegradables y después de eso aplicados como revestimiento sobre los materiales del stent. Entre tales polímeros se pueden incluir polivinilpirrolidona, polihidroxipolimetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoilo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles. Ver la Solicitud Europea Núm. 761.251, la Solicitud Europea Núm. 604.022, la Patente Canadiense Núm. 2.164.684 y las Solicitudes Publicadas PCT Núms. WO 45 96/11668, WO 96/32143 y WO 96/38136.

50 En virtud de los efectos de la trombina sobre un huésped de líneas celulares, tales como las células de la musculatura lisa, las células endoteliales y los neutrófilos, los compuestos de la presente invención encuentran uso adicional en el tratamiento o la profilaxis del síndrome de fatiga respiratoria en adultos; las respuestas inflamatorias; la curación de heridas; la lesión por reperfusión; la aterosclerosis; y la reestenosis siguiente a una lesión tal como angioplastia con balón, aterectomía, y colocación de stent arterial.

55 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar la neoplasia y la metástasis así como enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Cuando se emplean como inhibidores de trombina, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una cantidad efectiva dentro del intervalo de dosificación de 0,1 a 500 mg/kg, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal, en un régimen de dosificaciones diarias unitarias o divididas en 2-4.

60 Cuando se emplean como inhibidores de trombina, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados combinados con agentes trombolíticos tales como el activador del plasminógeno tisular, la estreptoquinasa y la uroquinasa. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados combinados con otros fármacos antitrombóticos o anticoagulantes tales como, pero no limitados a, antagonistas de fibrinógeno y antagonistas del receptor de tromboxano.

65 Los inhibidores de trombina también pueden ser acoplados a polímeros solubles en forma de portadores de fármacos dirigibles. Entre semejantes polímeros se pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipolimetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos pal-

mitoilo. Adicionalmente, los inhibidores de trombina pueden ser acoplados a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxitúterico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

La elastasa de leucocitos humana es liberada por los leucocitos polimorfonucleares en los lugares de inflamación y de este modo es una causa que contribuye a diversos estados de enfermedad. Se espera que los compuestos de la presente invención tengan un efecto anti-inflamatorio útil en el tratamiento de la gota, la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, y en el tratamiento del enfisema. Las propiedades inhibitoras de la elastasa de leucocitos de los compuestos de la presente invención son determinadas mediante el método descrito más abajo. La catepsina G también ha sido implicada en los estados de enfermedad de la artritis, la gota y el enfisema, y por añadidura, la glomerulonefritis y las infestaciones del pulmón ocasionadas por infecciones en el pulmón. En su aplicación de uso final las propiedades inhibitoras de enzimas de los compuestos de Fórmula I son determinadas fácilmente mediante mecanismos bioquímicos normalizados que son bien conocidos en la técnica.

Las propiedades inhibitoras de la catepsina G de los compuestos dentro del alcance de la presente invención son determinadas mediante el siguiente método. Se obtiene una preparación de catepsina G parcialmente purificada mediante el procedimiento de Baugh *et al.*, *Biochemistry* 15: 836 (1979). Los gránulos leucocíticos son una fuente principal para la preparación de elastasa leucocítica y de catepsina G (actividad de tipo quimotripsina). Los leucocitos son lisados y los gránulos son aislados. Los gránulos leucocíticos son extraídos con acetato de sodio 0,20 M, pH 4,0, y los extractos se someten a diálisis frente a tampón Tris 0,05 M, pH 8,0 conteniendo NaCl 0,05 M a 4°C. Una fracción proteica precipita durante la diálisis y es aislada mediante centrifugación. Esta fracción contiene la mayoría de la actividad de tipo quimotripsina de los gránulos leucocíticos. Se preparan sustratos específicos para cada enzima, esto es N-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-*p*-nitroanilida. El último no es hidrolizado por la elastasa leucocítica. Las preparaciones de enzima se someten a ensayo en 2,00 ml de tampón Hepes 0,10 M, pH 7,5, conteniendo NaCl 0,50 M, dimetilsulfóxido al 10% y N-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-*p*-nitroanilida 0,0020 M como sustrato. La hidrólisis del sustrato de *p*-nitroanilida es verificado a 405 nm y a 25°C.

El intervalo de dosificación útil para la aplicación de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la elastasa de neutrófilos y como inhibidores de la Catepsina G depende de la naturaleza y de la gravedad del estado de enfermedad, según determine el médico que diagnostique, siendo útil un intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, por día, para los estados de enfermedad anteriormente mencionados.

Los compuestos de la presente invención que inhiben la uroquinasa o el activador del plasminógeno son potencialmente útiles en el tratamiento de los estados de enfermedad con crecimiento celular excesivo. Como semejantes compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna y del carcinoma prostático, el tratamiento de la psoriasis, y como abortivo. Para su aplicación de uso final, la potencia y otros parámetros bioquímicos de la enzima que inhibe las características de los compuestos de la presente invención son determinados fácilmente mediante mecanismos bioquímicos normalizados bien conocidos en la técnica. Los intervalos de dosificación reales para esta aplicación dependerán de la naturaleza y la gravedad del estado de enfermedad del paciente o animal que vaya a ser tratado según determine el médico que diagnostique. Se espera que un intervalo de dosificación general sea de 0,01 a 10 mg por kg por día para un efecto terapéutico eficaz.

Entre los usos adicionales para los compuestos de la presente invención se incluye el análisis de enzimas reactivas comerciales para la concentración en el sitio activo. Por ejemplo, la quimotripsina es suministrada en forma de un reactivo normalizado para su uso en la cuantificación clínica de la actividad quimotripsina en jugos pancreáticos y heces. Semejantes ensayos son diagnósticos para trastornos gastrointestinales y pancreáticos. La elastasa pancreática también es suministrada comercialmente como reactivo para la cuantificación de antitripsina α -1 en plasma. La concentración de antitripsina α -1 en plasma aumenta en el curso de diversas enfermedades inflamatorias, y las carencias de antitripsina α -1 están asociadas con el aumento de incidencia de enfermedades pulmonares. Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para aumentar la exactitud y la reproducibilidad de estos análisis mediante estandarización titulométrica de la elastasa comercial suministrada como reactivo. Ver, la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.499.082.

La actividad proteasa en ciertos extractos proteicos durante la purificación de proteínas concretas es un problema recurrente que puede complicar y comprometer los resultados de los procedimientos de aislamiento de proteínas. Ciertas proteasas presentes en semejantes extractos pueden resultar inhibidas durante las etapas de purificación por los compuestos de la presente invención, que se unen estrechamente a diferentes enzimas proteolíticas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Los principales entre tales animales son los humanos, si bien no se desea que la invención esté limitada de este modo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas por cualquier medio que logre el propósito pretendido. Por ejemplo, la administración puede ser por las rutas parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal, u ocular. Alternativamente, o concurrentemente, la administración puede ser mediante la ruta oral. La dosis administrada dependerá de la edad, la salud, y el peso del receptor, la clase de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado.

Además de los compuestos farmacológicamente activos, las nuevas preparaciones farmacéuticas pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados comprendiendo excipientes y coadyuvantes que faciliten la transformación de los compuestos activos en preparaciones que puedan ser utilizadas farmacéuticamente.

5 Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención son manufacturadas de una manera que es conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, granulación, fabricación de grajeas, disolución, o liofilización convencionales. Así, las preparaciones farmacéuticas para el uso oral pueden ser obtenidas combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y transformando la mezcla de gránulos, tras la adición de coadyuvantes adecuados, si se deseara o fuera necesario, para obtener tabletas o núcleos de grajeas.

15 Para las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración a un humano, se pretende que el término "excipiente" incluya, pero no esté limitado a, aquellos excipientes descritos en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, 2ª Ed. (1994). Los excipientes adecuados son, en concreto, cargas tales como sacáridos, por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes, tales como, pasta de almidón, utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como los almidones anteriormente mencionados y también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, o ácido algínico o una sal de del mismo, tal como alginato de sodio. Los coadyuvantes son, sobre todo, agentes reguladores del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como, estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grajeas con recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, se pueden utilizar soluciones de sacáridos concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de barniz y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de los mismos. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se utilizan soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de las tabletas o grajeas, por ejemplo, para la identificación o con el fin de caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

30 Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden ser utilizadas oralmente se incluyen, cápsulas duras fabricadas de gelatina, así como cápsulas selladas, blandas fabricadas de gelatina y un plastificador, tales como, glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden ser mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas; los compuestos activos son preferiblemente disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como, aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizadores.

40 Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones alcalinas y complejos de inclusión de ciclodextrinas. Las sales alcalinas especialmente preferidas son las sales de amonio preparadas, por ejemplo, con Tris, hidróxido de colina, Bis-Tris propano, N-metilglucamina, o arginina. Se pueden emplear una o más ciclodextrinas modificadas o no modificadas para estabilizar e incrementar la solubilidad en agua de los compuestos de la presente invención. Las ciclodextrinas útiles para este propósito se describen en las Patentes de los Estados Unidos 45 Núms. 4.727.064, 4.764.604, y 5.024.998.

50 Por añadidura, se pueden administrar suspensiones de los compuestos activos, según sea apropiado suspensiones inyectables oleosas. Entre los disolventes o vehículos lipófilos se incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400). Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores.

55 Los compuestos de Fórmula I pueden ser marcados con yodo radiactivo utilizando una reacción de intercambio. El intercambio de yodo caliente por yodo frío es bien conocido en la técnica. Alternativamente, se puede preparar a partir del compuesto de bromo correspondiente a través de un intermedio tributilestannilo. Ver, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.122.361.

60 En la presente invención también se incluyen composiciones que son útiles para la formación de imágenes *in vivo* de trombos en un mamífero, donde las composiciones constan de un compuesto de Fórmula I formando complejo con un átomo radiactivo.

65 Para los compuestos de Fórmula I, entre los átomos radiactivos adecuados se incluyen, Co-57, Cu-67, Ga-67, Ga-68, Ru-97, Tc-99m, In-111, In-113, Hg-197, Au-198, y Pb-203. Algunos átomos radiactivos tienen propiedades superiores para su uso en técnicas de formación de imágenes radioquímicas. En concreto, el tecnecio-99m (Tc-99m) es un átomo radiactivo ideal para la formación de imágenes debido a sus propiedades nucleares. El Renio-186 y 188 también producen emisión gamma lo que les permite formar imágenes. Las composiciones preferidas contienen el átomo radiactivo, Tc-199m.

ES 2 269 474 T3

Los compuestos de Fórmula I mediante cualquiera de los muchos mecanismos conocidos en la técnica para proporcionar una composición de la presente invención. Por ejemplo, estos compuestos pueden ser marcados a través de un agente quelante tal como el ácido dietilen-triaminopentaacético (DTPA) o la metalotioneína, ambos los cuales pueden ser anclados covalentemente al compuesto de Fórmula I.

En general, las composiciones de la presente invención que contienen tecnecio-99m son preparadas formando una mezcla acuosa de tecnecio-99m y un agente reductor y un ligando soluble en agua, y después poniendo en contacto la mezcla con un compuesto de la presente invención representado por la Fórmula I. Por ejemplo, los compuestos para la formación de imágenes de esta invención son elaborados haciendo reaccionar tecnecio-99m (en estado oxidado) con los compuestos de la presente invención que tienen un medio quelantes en presencia de un agente reductor para formar un complejo estable entre el tecnecio-99m en estado reducido (estado de valencia IV o V).

Una realización de la composición de la presente invención es preparada marcando un compuesto de Fórmula I que tienen un medio quelante DTPA con tecnecio-99m. Esto se puede completar combinando una cantidad predeterminada (por ejemplo, de 5 μg a 0,5 mg) de un compuesto de la presente invención con una solución acuosa que contiene tampón citrato y un agente reductor estannoso, añadiendo después pertecnetato de sodio recién eluido conteniendo un nivel predeterminado de radiactividad (por ejemplo 15 mCi). Después de permitir la incubación de la mezcla a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se carga en una jeringa blindada a través de un filtro estéril (0,2-0,22 micras), después se dispensa en solución salina al 0,9% para su inyección, si se desea.

Otra realización de las composiciones de la presente invención se prepara marcando un compuesto de Fórmula I que tiene un medio quelante metalotioneína con tecnecio-99m. Esto se puede lograr combinando pertecnetato-99m de sodio acuoso con glucoheptonato estannoso acuoso para formar un complejo soluble de tecnecio-99m (en estado reducido) con dos moléculas de glucoheptonato, combinando después esta solución con un compuesto de Fórmula I que tiene anclada una metalotioneína. Tras la incubación de la mezcla durante un período de tiempo y en condiciones que permitan un intercambio del tecnecio-99m del complejo de glucoheptonato por la metalotioneína del compuesto de Fórmula I, se forma la composición marcada con tecnecio de la presente invención.

Los agentes reductores para su uso en el método son fisiológicamente aceptables para reducir el tecnecio-99m de su estado oxidado al estado de valencia IV o V o para reducir el renio de su estado oxidado. Los agentes reductores que pueden ser utilizados son cloruro estannoso, fluoruro estannoso, glucoheptonato estannoso, tartrato estannoso, y ditionina sódica. Los agentes preferidos son agentes reductores estannosos, especialmente cloruro estannoso o glucoheptonato estannoso. La cantidad de agente reductor es la cantidad necesaria para reducir el tecnecio-99m para proporcionar la unión al medio quelante de un compuesto de Fórmula I en este estado reducido de radioisótopos. Por ejemplo, el cloruro estannoso (SnCl_2) es el agente reductor y puede ser utilizado en el intervalo de 1-1.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Los complejos de ácido cítrico con tecnecio-99m forman rápidamente un complejo estable de tecnecio-99m. Tras el contacto con un compuesto de Fórmula I, se logra rápidamente y en condiciones suaves una transferencia sustancialmente cuantitativa de tecnecio-99m desde su complejo con citrato al medio quelante del compuesto de Fórmula I. La cantidad de ácido cítrico (en forma de citrato de sodio) puede oscilar de 0,5 mg/ml a la cantidad máximamente soluble en el medio. Las cantidades preferidas de ácido cítrico oscila de 15 a 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

La cantidad del compuesto de Fórmula I que tiene un medio quelante puede oscilar de 0,001 a 3 mg/ml, preferiblemente de 0,017 a 0,15 mg/ml. Finalmente, el tecnecio-99m en forma de pertecnetato puede ser utilizado en cantidades de preferiblemente 1-50 mCi. La cantidad de mCi por mg de compuesto de la presente invención es preferiblemente de 30-150.

La reacción entre el compuesto de Fórmula I y el complejo de ión metálico/ligando de transferencia se lleva a cabo preferiblemente en una solución acuosa a un pH al cual el compuesto de Fórmula I sea estable. Mediante "estable", se significa que el compuesto permanece soluble y conserva su actividad inhibitora de la α -trombina. Normalmente, el pH para la reacción estará entre 5 y 9, estando el pH preferido por encima de 6-8. El complejo de tecnecio-99m-citrato y un compuesto de Fórmula I son incubados, preferiblemente a una temperatura de 20 a 60°C, muy preferiblemente de 20°C a 37°C, durante una cantidad de tiempo suficiente para permitir la transferencia del ión metálico desde el complejo con citrato al medio quelante del compuesto de Fórmula I. Generalmente, es suficiente menos de una hora para completar la reacción de transferencia en estas condiciones.

Entre las composiciones alternativas de la presente invención se incluyen un compuesto marcado con In-111 de la presente invención.

En la presente invención también se incluyen composiciones de los compuestos de la presente invención que son útiles para la formación de imágenes *in vivo* de trombos en un mamífero, que constan de un compuesto representado por la Fórmula I formando complejo con un átomo paramagnético.

Los átomos paramagnéticos preferidos son iones divalentes o trivalentes de elementos con un número atómico de 21 a 29, 42, 22 y 58 a 70. Entre los iones adecuados se incluyen cromo(III), manganeso(II), hierro(III), hierro(II), cobalto(II), níquel(II), cobre(II), praseodimio(III), neodimio(III), samario(III) e iterbio(III). Debido a sus muy altos momentos magnéticos, se prefieren gadolinio(III), terbio(III), disoprosio(III), holmio(III), y erbio(III). Es especialmente preferido para átomo paramagnético el gadolinio(III).

Las composiciones de la presente invención pueden ser preparadas combinando un compuesto de Fórmula I con un átomo paramagnético. Por ejemplo, el óxido metálico o una sal metálica (por ejemplo, nitrato, cloruro o sulfato) de un átomo paramagnético adecuado se disuelve o suspende en un medio que consta de agua y un alcohol, tal como alcohol metílico, etílico o isopropílico. Esta mezcla se añade a una solución de una cantidad equimolar del compuesto de Fórmula I en un medio acuoso similar y se agita. La mezcla de reacción puede ser calentada moderadamente hasta que se completa la reacción. Las composiciones insolubles formadas pueden ser aisladas mediante filtración, mientras que las composiciones solubles pueden ser aisladas mediante la evaporación del disolvente. Si los grupos ácidos de los medios quelantes están aún presentes en la composición de la presente invención, se pueden añadir bases inorgánicas u orgánicas, e incluso aminoácidos, para convertir el complejo ácido en un complejo neutro para facilitar el aislamiento o la purificación de la composición homogénea. Las bases orgánicas o los aminoácidos alcalinos pueden ser utilizados como agentes neutralizadores, así como las bases inorgánicas tales como hidróxidos carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio o litio.

En la presente invención también se incluyen composiciones de diagnóstico que son útiles para la formación de imágenes *in vivo* de trombos en un mamífero, comprendiendo un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva para el diagnóstico de composiciones derivadas de los compuestos de Fórmula I.

La “cantidad efectiva para el diagnóstico” de la composición requerida como dosis dependerá de la ruta de administración, el tipo de mamífero que esté siendo tratado, y las características físicas del mamífero específico en consideración. Estos factores y su relación para determinar esta dosis son bien conocidos por los practicantes expertos en las técnicas del diagnóstico médico. Asimismo, la cantidad efectiva para el diagnóstico y el método de administración pueden ser ajustados para lograr la eficacia máxima pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en las técnicas médicas. En cualquier caso, la dosis para la formación de imágenes deberá ser suficiente para detectar la presencia de agente para la formación de la imagen en el sitio de un trombo en cuestión. Típicamente, la formación de imágenes radiológicas requerirá que la dosis proporcionada por la composición farmacéutica de la presente invención sea de 5 a 20 μCi , preferiblemente de aproximadamente 10 μCi . La formación de imágenes de mediante resonancia magnética requerirá que la dosis suministrada sea de 0,001 a 5 mmoles/kg, preferiblemente de 0,005 a 0,5 mmoles/kg de un compuesto de fórmula I formando complejo con un átomo paramagnético. En cualquier caso, en la técnica se conoce que la dosis real dependerá de la localización del trombo.

Los “portadores farmacéuticamente aceptables” para su uso *in vivo* son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y son descritos, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas con un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar soluciones o suspensiones estériles para la administración inyectable. En concreto, los inyectables pueden ser preparados en formas convencionales, ya sea en forma de soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la disolución o suspensiones en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, hidrocloreto de cisteína, o similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades minoritarias de sustancias coadyuvantes no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes tamponadores del pH, y similares. Si se desea, se pueden utilizar preparaciones potenciadoras de la absorción (v.g. liposomas).

La presente invención también abarca composiciones de diagnóstico para el almacenamiento o la administración. Estas podrían contener adicionalmente conservadores, estabilizadores y colorantes. Por ejemplo, se pueden añadir como conservadores benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido *p*-hidroxibenzoico. Idem en 1449. Además, se pueden utilizar antioxidantes y agentes suspensores.

Los métodos para la formación de imágenes *in vivo* de la presente invención también ofrecen varias ventajas sobre las técnicas para la formación de imágenes previas para la detección o verificación de la presencia, el tamaño, la regresión o el incremento de un trombo. En concreto, la presente invención proporciona compuestos, composiciones que se unen estrechamente a la trombina asociada con un trombo y de ese modo reduce el “fondo” debido a la radiactividad o paramagnetismo circulante que procede del agente para la formación de imágenes no unido. Además, se espera que la formación de imágenes *in vivo* mediante la inyección intracoronaria de los compuestos, composiciones o composiciones de diagnóstico de la presente invención sea casi instantánea puesto que estos agentes para la formación de imágenes podrían saturar la trombina unida al trombo inmediatamente.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a la formación de imágenes *in vivo* de un trombo en un mamífero. Se puede administrar a un mamífero una cantidad aceptable para el diagnóstico de un compuesto, composición, o composición de diagnóstico de la presente invención con el fin de detectar un trombo en un vaso sanguíneo.

El término “formación de imágenes *in vivo*” según se utiliza aquí se refiere a la detección de un trombo en un mamífero, así como a la verificación del tamaño, de la localización y del número de trombos en un mamífero, así como a la disolución o el crecimiento del trombo.

Al emplear los compuestos, las composiciones o las composiciones de diagnóstico *in vivo* mediante este método, la “administración” se realiza parenteralmente, de una manera generalizada o dirigida local. La administración gene-

5 ralizada se realiza inyectando los compuestos, las composiciones o las composiciones de diagnóstico de la presente invención en una vena o arteria conveniente y accesible. Esto incluye pero no está limitado a la administración en la vena antecubital. La administración dirigida local se realiza inyectando los compuestos, las composiciones o las composiciones de diagnóstico de la presente invención proximales en flujo en una vena o arteria que se supone que
 10 contiene trombos distales al sitio de inyección. Esto incluye pero no está limitado a la administración en la vasculatura arterial coronaria para formar la imagen de trombos coronarios, en la arteria carótida para formar la imagen de trombos en la vasculatura cerebral, o en la vena pedal para formar la imagen de la trombosis venosa profunda de la pierna.

15 Asimismo, la manera de liberar una composición de la presente invención al sitio de un trombo se considera dentro del alcance del término "administración". Por ejemplo, se puede inyectar al mamífero un compuesto representado por la Fórmula I que tiene un medio quelante anclado, seguido en última instancia del átomo radiactivo formándose de ese modo *in vivo* en el sitio del trombo la composición que comprende el compuesto de la fórmula formando complejo con un átomo radiactivo. Alternativamente, se puede inyectar al mamífero una composición que comprende el compuesto de la fórmula formando complejo con un átomo radiactivo.

20 La "cantidad efectiva para el diagnóstico" de los compuestos, las composiciones o las composiciones de diagnóstico utilizados en los métodos de la presente invención dependerá, como se mencionado previamente, de la ruta de administración, el tipo de mamífero que esté siendo tratado, y las características físicas del mamífero específico bajo tratamiento. Estos factores y su relación para determinar esta dosis son bien conocidos por los practicantes expertos en las técnicas de diagnóstico. En cualquier caso, la dosis para la formación de imágenes *in vivo* debe ser suficiente para detectar la presencia del agente para la formación de imágenes en el sitio del trombo en cuestión. Típicamente, la formación de imágenes radiológica requerirá que las dosis proporcionadas por la composición de diagnóstico de la presente invención sean de 5 a 20 μCi , preferiblemente de aproximadamente 10 μCi . La formación de imágenes mediante resonancia magnética requerirá que las dosis proporcionadas por la composición de diagnóstico sean de 0,001 a 5 mmoles/kg, preferiblemente de 0,005 a 0,5 mmoles/kg de un compuesto de Fórmula I formando complejo con un átomo paramagnético. En cualquier caso, en la técnica se sabe que la dosis real dependerá de la localización del trombo.

30 La detección de un trombo mediante la formación de imágenes es posible por la presencia de átomos radiactivos o paramagnéticos localizados en semejante trombo.

35 Los átomos radiactivos asociados con las composiciones y composiciones de diagnóstico de la presente invención forman imágenes utilizando un medio de detección de la radiación susceptible de detectar radiación gamma, tal como una cámara gamma o similares. Típicamente, en las cámaras para la formación de imágenes por radiación se emplea un medio de conversión (donde el rayo gamma de alta energía es absorbido, desplazando un electrón que emite un protón tras su regreso al estado orbital), detectores fotoeléctricos dispuestos en una cámara de detección espacial (para detectar la posición de los fotones emitidos), y circuitos para analizar los protones detectados en la cámara y producir una imagen.

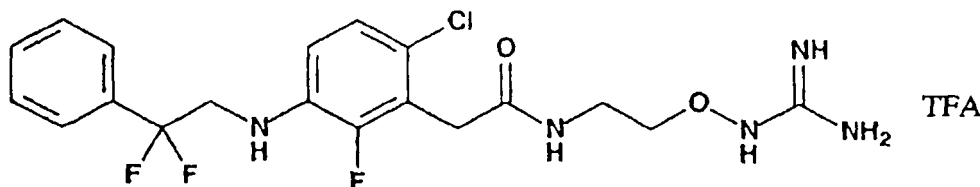
40 Los átomos paramagnéticos asociados con las composiciones y las composiciones de diagnóstico de la presente invención son detectados en sistemas para la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI). En semejantes sistemas, se utiliza un campo magnético fuerte para alinear los vectores de spin nuclear de los átomos en el cuerpo de un paciente. El campo es perturbado por la presencia de átomos paramagnéticos localizados en un trombo y se lee una imagen del paciente a medida que los núcleos regresan a los alineamientos de equilibrio.

45 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, del método y de las composiciones de la presente invención.

50 Ejemplos

Ejemplo 1

55 *Sal trifluoroacetato de N-[2-(amidinoamino)etil]-2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida*



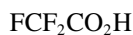
65 1. 2,2-Difluoro-2-fenilacetato de etilo (Middleton, W., et al., *J. Org. Chem.* 42:2883 (1980))

$\text{PhCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$

ES 2 269 474 T3

Una mezcla de benzoilformiato de etilo (12,5 g, 70,0 mmoles) y trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, 18,5 mL, 140 mmoles) se agitó durante 48 horas a la temperatura ambiente, y después se vertió sobre hielo. El aceite formado se recogió en diclorometano (DCM), se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice eluyendo con DCM/hexano al 50%. El producto filtrado se concentró para dar el compuesto del título (12,3 g, 88% de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo, RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,63 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

2. Acido 2,2-difluoro-2-fenilacético



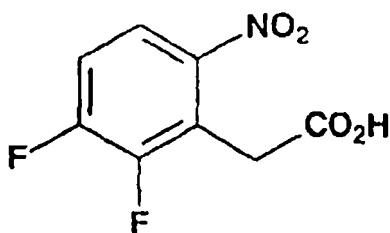
Una suspensión de 2,2-difluoro-2-fenilacetato de etilo (6,0 g, 30 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en NaOH 1 N (36 mL, 36 mmoles) se agitó a la temperatura ambiente. Al cabo de 36 horas, la reacción se volvió casi homogénea. La mezcla se aciduló con HCl 1 N (36 mL), y se extrajo con DCM dos veces. Los extractos se combinaron, se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar el compuesto del título (3,85 g, 81% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se utilizó sin purificación adicional.

3. Cloruro de 2,2-difluoro-2-fenilacetilo



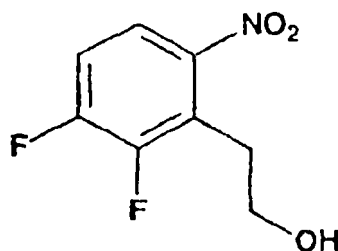
En un matraz cargado con ácido 2,2-difluoro-2-fenilacético (0,8 g, 5,06 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en argón en un baño de hielo se añadió cloruro de oxalilo (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de dimetilformamida (DMF) (37 mg, 0,506 mmoles) en DCM (0,5 mL). Al cabo de 2 horas, se retiró el baño de agua, y se continuó agitando la mezcla durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron, se añadió DCM, y después se evaporaron a vacío dando el compuesto del título (0,88 g, 98% de rendimiento), que fue utilizando inmediatamente sin purificación adicional.

4. Acido 2-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)acético (Yokomoto, M, W., et al. 1991, EP 0 470 578 A1).



A una suspensión de NaH (11,3 g, dispersión en aceite al 60%, 282 mmoles) en tetrahidrofurano (THF) (35 mL) en un baño de hielo se añadió una solución de malonato de dietilo (45,2 g, 42,9 mL, 282 mmoles) en THF (70 mL) a lo largo de un periodo de una hora de manera que la temperatura de reacción se mantuviera por debajo de 20°C. Algo de sólido de color blanco precipitó durante la adición. A la mezcla de reacción anterior se le añadió una solución de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzoceno (25,0 g, 141 mmoles) en THF (35 mL) a lo largo de un periodo de 1 hora de manera que la temperatura de reacción se mantuviera por debajo de 10°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido acético (18 mL) a la solución de reacción, y THF se evaporó a presión reducida. Se añadieron cloroformo (200 mL), H₂O (250 mL), y HCl concentrado (18 mL). La capa orgánica se separó, se concentró, se mezcló con HCl 4N (45 mL) y ácido acético (35 mL), y se sometió a reflujo durante 14 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a la temperatura ambiente. El sólido precipitado tras enfriar se separó mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se disolvió en MeOH (70 mL). Después del tratamiento con carbón activo, se evaporó el disolvente, y el residuo cristalino se lavó con éter isopropílico, y se separó mediante filtración para dar el compuesto del título (17,6 g, 58% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05-8,01 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 17,4, 8,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H).

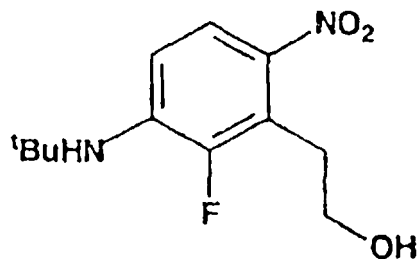
5. 2-(2,3-Difluoro-6-nitrofenil)etanol (Yokomoto, M, W., et al., EP 0 470 578 A1 (1991))



ES 2 269 474 T3

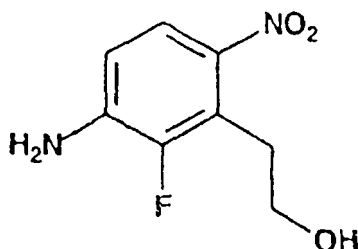
A una mezcla de NaBH_4 (3,60 g, 95,4 mmoles) en THF (12 mL) enfriada por debajo de 10°C se añadió una solución de ácido 2-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)acético (10,9 g, 50,2 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en THF (4 mL) a lo largo de un periodo de 1 hora. A esta mezcla se le añadió una solución de complejo de trifluoruro de boro-eterato de dietilo (16,5 mL, 131 mmoles) en THF (24 mL) a lo largo de un periodo de 1 hora, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10°C . Tras la adición se continuó agitando la reacción sobre hielo durante 15 minutos, y después a la temperatura ambiente durante 20 minutos. A una mezcla de DCM (180 mL) y H_2O (140 mL) se le añadió NaHCO_3 (15 g, 179 mmoles). La mezcla de reacción se añadió lentamente a la solución de NaHCO_3 anterior y se agitó durante la noche. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título (10,1 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 3,95 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 1,82 (s, 1H).

6. 2-{3-[(t-Butil)amino]-2-fluoro-6-nitrofenil}etanol (Yokomoto, M, W., *et al.* EP 0 470 578 A1 (1991))



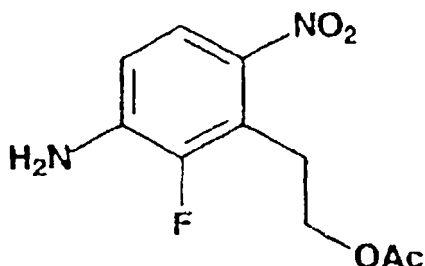
Una mezcla de 2-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)etanol (6,00 g, 29,6 mmoles), preparada como en la etapa anterior, t-butilamina (18,6 mL, 1,77 mmoles), DMSO (30 mL), y tolueno (5 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente la solución de color pardo se vertió en H_2O (300 mL), y los cristales de color amarillo depositados se filtraron y se lavaron con H_2O dos veces. El sólido de color amarillo se disolvió en CHCl_3 (70 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y se cristalizó en hexano para dar el compuesto del título (4,70 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (dd, $J = 9,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,69 (s ancho, 1H), 3,96 (dd, $J = 11,4, 5,9$ Hz, 2H), 3,32 (dt, $J = 6,5, 3,1$ Hz, 2H), 1,75 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

7. 2-(3-Amino-2-fluoro-6-nitrofenil)etanol (Yokomoto, M, W., *et al.* EP 0 470 578 A1 (1991))



Una solución de 2-{3-[(t-butil)amino]-2-fluoro-6-nitrofenil}etanol (3,9 g, 15 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en HCl concentrado (40 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (6 x 50 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con NaHCO_3 saturado (2 veces) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para dar el producto bruto en forma de un sólido. El sólido se trituroó en hexano, se filtró, y se secó a alto vacío para producir el compuesto del título (2,8 g, 93% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (dd, $J = 9,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,70 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,26 (dt, $J = 7,3, 2,8$ Hz, 2H).

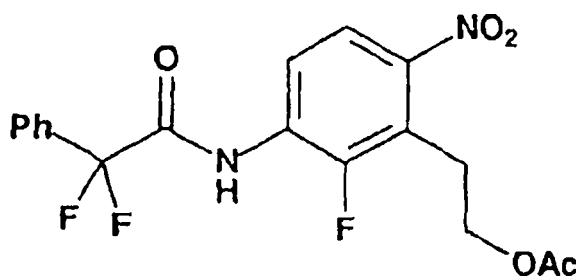
8. Acetato de 2-(3-Amino-2-fluoro-6-nitrofenil)etilo



ES 2 269 474 T3

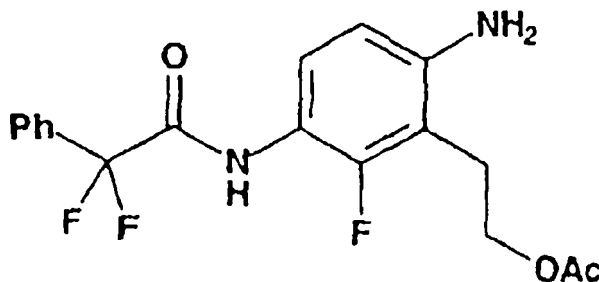
A una solución de DIEA (1,80 mL, 10,6 mmoles) y 2-(3-amino-2-fluoro-6-nitrofenil)etanol (0,88 g, 4,40 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en THF (10 mL) en un baño de hielo se añadió una solución de cloruro de acetilo (319 μ L, 4,49 mmoles) en THF (5 mL). Después de agitar durante 1,5 horas, se retiró el baño de agua y la mezcla se continuó agitando a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de acetilo (63 μ L, 0,88 mmoles) adicional, y la mezcla se agitó durante otras 16 horas. Se eliminaron los disolventes, y la mezcla se repartió entre DCM y H₂O. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se reextrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (dos veces), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM (0, 1, 2, y 5%) para dar el compuesto del título (0,73 g, 69% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,38-4,35 (m, 4H), 3,38 (dt, J = 6,6, 2,8 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

9. Acetato de 2-(3-(2,2-Difluoro-2-fenilacetilamino)-2-fluoro-6-nitrofenil)etilo



A una solución de DIEA (1,49 mL, 8,55 mmoles) y acetato de 2-(3-amino-2-fluoro-6-nitrofenil)etilo (690 mg, 2,85 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en DCM (6 mL) se le añadió una solución de cloruro de 2,2-difluoro-2-fenilacetilo (0,99 g, 5,20 mmoles), preparada según el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 1, en DCM (3 mL). Después de agitar durante 24 horas, la mezcla se concentró, y se repartió entre DCM y H₂O. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM (0, 2,5, y 5%) para dar el compuesto del título (1,04 g, 92% de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49-8,43 (m, 2H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 4,35 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,37 (dt, J = 6,3, 2,3 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H).

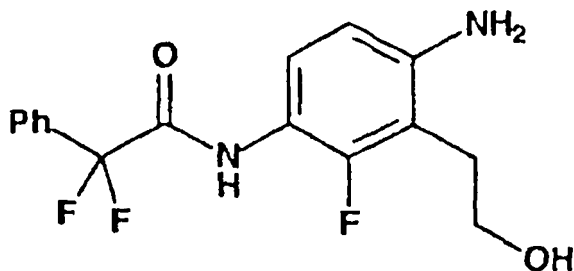
10. Acetato de 2-[2-amino-5-(2,2-difluoro-2-fenilacetilamino)-6-fluorofenil]etilo



Una mezcla de acetato de 2-[3-(2,2-difluoro-2-fenilacetilamino)-2-fluoro-6-nitrofenil]etilo (0,84 g, 2,12 mmoles), preparada como en la etapa anterior, y catalizador de paladio (226 mg, 10% sobre carbón activado, 0,212 mmoles) en etanol (17 mL) se hidrogenó en un balón de hidrógeno durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite (tierra de diatomeas) y se lavó con MeOH. El producto filtrado y los lavados se combinaron, se concentró, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM (5, 10, y 20%) para dar el compuesto del título (0,713 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s ancho, 1H), 7,81 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 6,45 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,07 (s ancho, 2H), 2,90 (dt, J = 7,4, 1,9 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₁₈H₁₈F₃N₂O₃ (M+H): 367,1. Encontrado: 367,1.

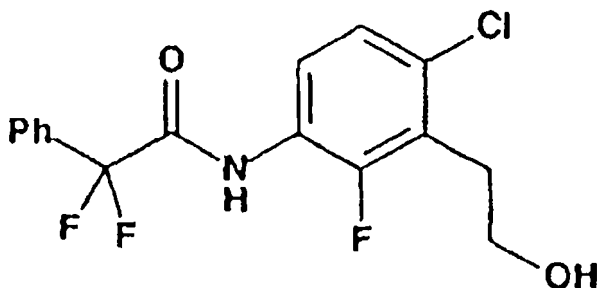
ES 2 269 474 T3

11. *N*-(4-Amino-2-fluoro-3-(2-hidroxietyl)fenil]-2,2-difluoro-2-fenilacetamida



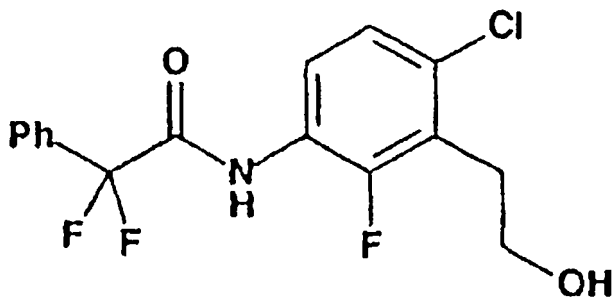
A una solución de acetato de 2-[2-amino-5-(2,2-difluoro-2-fenilacetilamino)-6-fluorofenil]etil (0,67 g, 1,84 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en MeOH (19 mL) se añadió gota a gota una solución de K_2CO_3 (280 mg, 2,03 mmoles) en H_2O (4,8 mL). La mezcla se agitó durante 45 minutos, y después se neutralizó con HCl 1N. El MeOH se evaporó, y la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos se combinaron, se lavaron con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para dar el compuesto del título (0,55 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,68 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,01 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,80 (dt, $J = 6,7, 2,0$ Hz, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{16}H_{16}F_3N_2O_2$ (M+H): 325,1. Encontrado: 325,3.

12. *N*-[4-Cloro-2-fluoro-3-(2-hidroxietyl)fenil]-2,2-difluoro-2-fenilacetamida (Yokomoto, M, W., *et al.* 1991, EP 0 470 578 A1)



Una suspensión de *N*-[4-amino-2-fluoro-3-(2-hidroxietyl)fenil]-2,2-difluoro-2-fenilacetamida (1,63 g, 5,00 mmoles), preparada según el procedimiento de la etapa anterior, en HCl 6 N (9 mL) se enfrió en un baño de hielo, y después se añadió una solución de $NaNO_2$ (434 mg, 6,30 mmoles) en H_2O (2,4 mL) a lo largo de un periodo de 5 minutos. Al cabo de 30 minutos, se añadieron ácido acético (2,9 mL) y HCl concentrado (2,9 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió una solución de CuCl (848 mg, 8,55 mmoles) en HCl concentrado (5 mL) a lo largo de un periodo de 20 minutos. Después de agitar en un baño de hielo durante 3 horas, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con H_2O (2 veces) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM (0, 2,5, y 5%) para proporcionar el compuesto del título (0,845 g, 48% de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. RMN H1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 12,6, 6,5$ Hz, 2H), 3,09 (dt, $J = 6,7, 2,3$ Hz, 2H), 1,58 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{16}H_{14}ClF_3NO_2$ (M+H): 344,1. Encontrado: 344,2.

13. 2-[3-[(2,2-Difluoro-2-fenil)amino]-6-cloro-2-fluorofenil]etanol

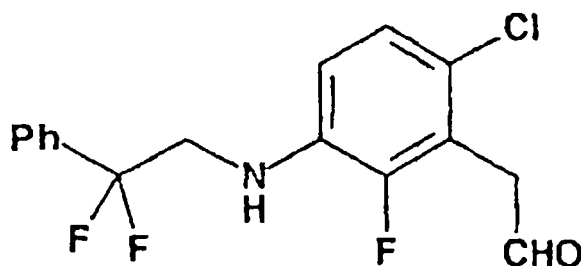


A una solución de *N*-[4-cloro-2-fluoro-3-(2-hidroxietyl)fenil]-2,2-difluoro-2-fenilacetamida (1,05 g, 3,06 mmoles), preparada según el procedimiento de la etapa anterior, en THF (12 mL) a 0°C en argón se le añadió una solución de

ES 2 269 474 T3

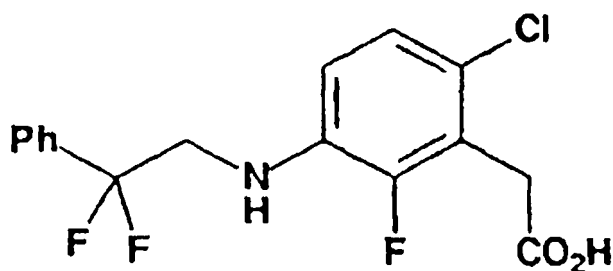
complejo de borano-THF en THF (12,3 mL, 12,3 mmol, 1,0 M) a lo largo de un periodo de 10 minutos, y la mezcla de reacción se continuó agitando hasta que se consumió el baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas, y se dejó que se enfriara a la temperatura ambiente. Se añadió una solución de K_2CO_3 (1,7 g, 12 mmoles) en H_2O (12 mL), el THF se eliminó *a vacío*, y la mezcla se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM (0 y 2,5%) para dar el compuesto del título (815 mg, 81% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52-7,43 (m, 5H), 6,97 (dd, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,17 (s ancho, 1H), 3,83 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,74 (dt, $J = 13,4, 6,6$ Hz, 2H), 3,04 (dt, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 2H), 1,43 (s, 1H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{16}H_{16}ClF_3NO$ (M+H): 330,1. Encontrado: 330,3.

14. 2-{3-[(2,2-Difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}etanol



A una solución de DMSO (1,03 mL, 14,5 mmoles), DIEA (1,99 mL, 11,4 mmoles), y 2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl) amino]-6-cloro-2-fluorofenil}etanol (1,45 g, 4,4 mmoles), preparada según el procedimiento de la etapa anterior, en DCM (140 mL) en un baño de hielo se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (1,82 g, 11,4 mmoles) y se agitó a la misma temperatura durante 3,5 horas. La mezcla se diluyó con DCM (300 mL), se lavó con ácido cítrico al 10% (3 veces), H_2O , y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título (1,43 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja, que se utilizó sin purificación adicional.

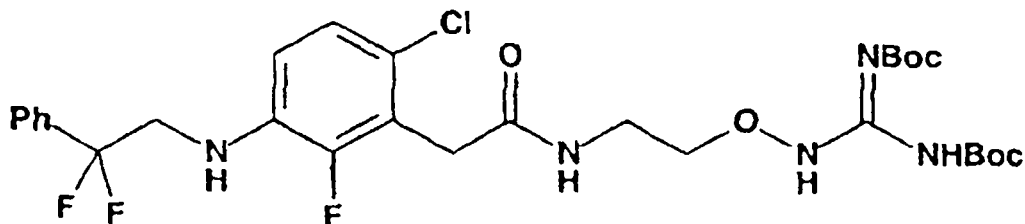
15. *Acido 2-{3-[(2,2-Difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acético* (Dalcanale, E., *et al. J. Org. Chem.*, 51:567 (1986))



Se añadió una solución de clorito sódico (692 mg, 6,11 mmoles) en H_2O (6,1 mL) a lo largo de un periodo de 30 minutos a una mezcla agitada de 2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}etanol (1,43 g, 4,37 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en DMSO (4,5 mL) y de NaH_2PO_4 (141 mg, 1,18 mmoles) en H_2O (1,7 mL). Tras la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante la noche, se aciduló con HCl 10 M a pH 1, y se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron *a vacío*. El residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0, 2, y 4%) para dar el compuesto del título (0,77 g, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53-7,51 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 6,93 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,80 (t, $J = 13,7$ Hz, 2H), 3,74 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{16}H_{14}ClF_3NO_2$ (M+H): 344,1. Encontrado: 344,4.

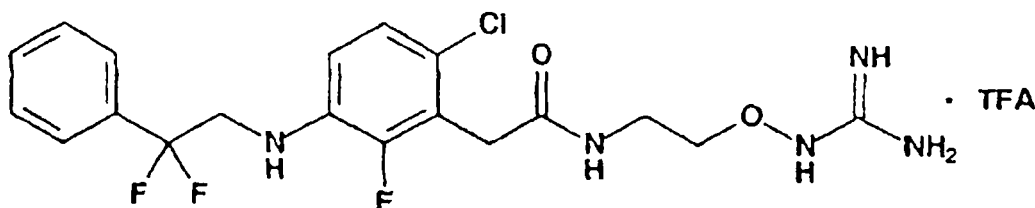
ES 2 269 474 T3

16. 2-aza-3-[(2-(2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetilamino)etoxi)amino]-3-[(*t*-butoxi)carbonilamino]prop-2-enoato de *t*-butilo



A una solución de ácido 2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acético (28 mg, 82 μ moles), preparada como en la etapa anterior, en DMF (0,3 mL) en un baño de hielo se le añadieron BOP (58 mg, 130 μ moles), sal HCl de [N,N'-di(*t*-butoxicarbonil)]-2-aminoetoxiguanidina (36 mg, 102 μ moles) (Tianbao Lu, *et al.*, WO 99/26926 (1999)), y una solución de DIEA (42 mg, 33 μ moles) en DMF (0,1 mL). Una vez consumido el baño de hielo, la mezcla de reacción se continuó agitando a la temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron, y el residuo resultante se repartió entre NaHCO₃ saturado y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con KHSO₄ al 10%, H₂O, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (1%) para dar el compuesto del título (44 mg, 83% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,50 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₉H₃₈ClF₃N₅O₆ (M+H): 644,2. Encontrado: 644,1.

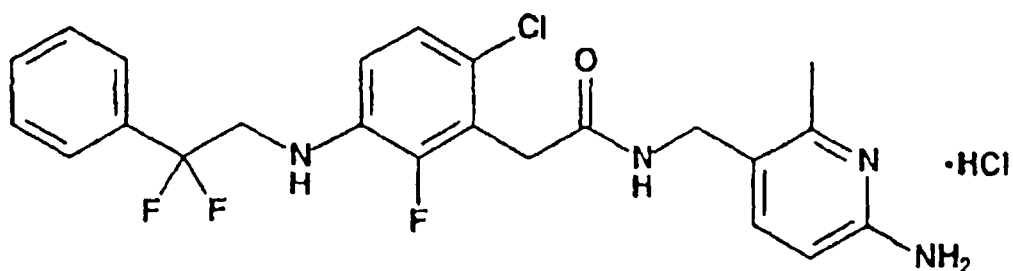
17. Sal trifluoroacetato de N-[2-(amidinoamino)etil]-2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida



Una solución de 2-aza-3-[[2-(2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetilamino)etoxi]amino]-3-[(*t*-butoxi)carbonilamino]prop-2-enoato de *t*-butilo (44 mg, 68 μ mol), preparada como en la etapa anterior, en TFA/DCM (2 mL, 2/3) se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con TFA al 0,05% en MeOH/DCM (5 y 10%) para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 98% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67-7,52 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 3H), 6,96 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 5,4 Hz, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₁₉H₂₂ClF₃N₅O₂ (M+H): 444,1. Encontrado: 444,2.

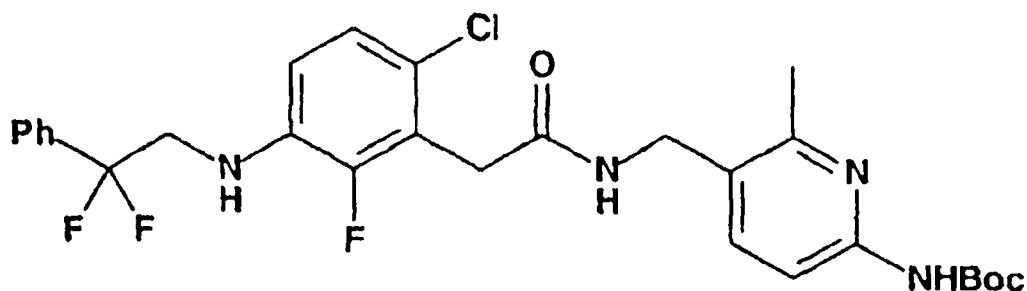
Ejemplo 2

50 Sal hidrocloreto de N-[(6-amino-2-metil(3-piridil)metil)-2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida



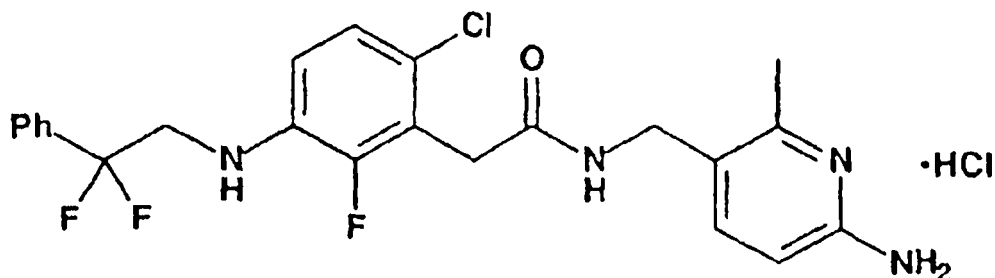
ES 2 269 474 T3

1. 2-{3-[(2,2-Difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}-N-({6-[(t-butoxi)carbonilamino]-2-metil(3-piridil)}metil)acetamida



A una solución de ácido 2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acético (516 mg, 1,5 mmoles), según se preparó en la etapa 15 del Ejemplo 1, en DMF (8,0 mL) se le añadió N-[5-(aminometil)-6-metil-(2-piridil)](t-butoxi)carboxamida (498 mg, 2,1 mmoles) (Sanderson, P. E., *et al.*, WO 97/01338 (1997)), BOP (1,06 g, 2,4 mmoles), y DIEA (0,78 mL, 4,5 mmoles). Después de agitar durante 18 horas, se añadió amina adicional (107 mg, 450 μ moles), y se continuó agitando la mezcla durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron, y la mezcla de reacción se repartió entre DCM y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con KHSO₄ al 10% (2 veces), H₂O, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0, 1, 5, y 2,5%) para dar el compuesto del título (770 mg, 91% de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo pálido. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 6H), 7,23 (s ancho, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,64 (s ancho, 1 H), 4,37 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₁₈H₃₁ClF₃N₄O₃ (M+H): 563,2. Encontrado: 562,9.

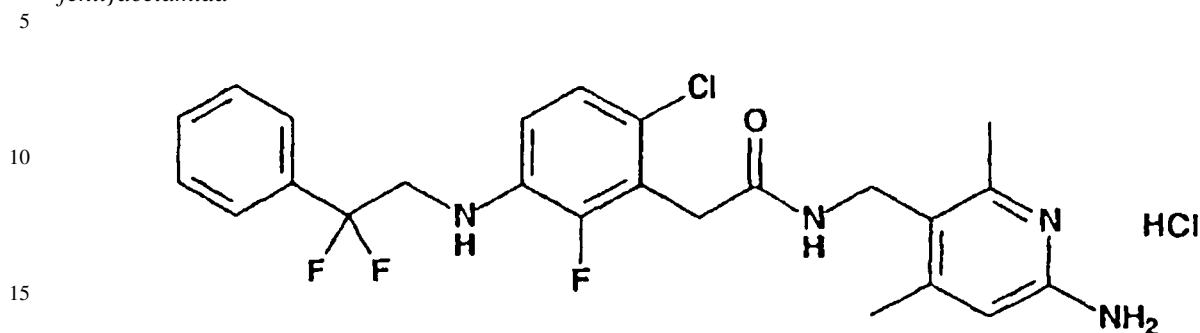
2. Sal hidrocioruro de N-[(6-amino-2-metil(3-piridil)}metil]-2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida



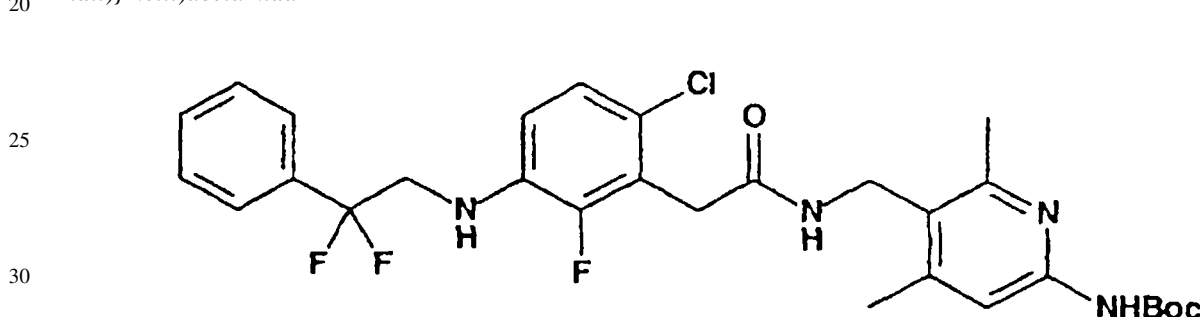
A un matraz cargado con 2-{3-[(2,2-difluoro-2-feniletíl)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}-N-({6-[(t-butoxi) carbonilamino]-2-metil(3-piridil)}metil)acetamida (770 mg, 1,37 mmoles), preparada como en la etapa anterior, se le añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (5 mL, 20 mmol, 4,0 M). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, precipitó algo de sólido. Se añadió una solución de MeOH (1 mL) en DCM (3 mL) para disolver el sólido, y la mezcla se agitó durante 4 horas adicionales. Se eliminaron los disolventes, y el residuo resultante se lavó con DCM (5 mL x 2), éter (8 mL x 2), y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (620 mg, 91% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN H1 (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,81 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₃H₂₅ClF₃N₄O (M+H): 463,1. Encontrado: 463,7.

Ejemplo 3

Sal hidroccloruro de N-[(6-amino-2,4-dimetil(3-piridil)metil)metil]-2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida



1. 2-{3-[(2,2-Difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}-N-[(6-[(t-butoxi)carbonilamino]-2,4-dimetil(3-piridil)metil)acetamida



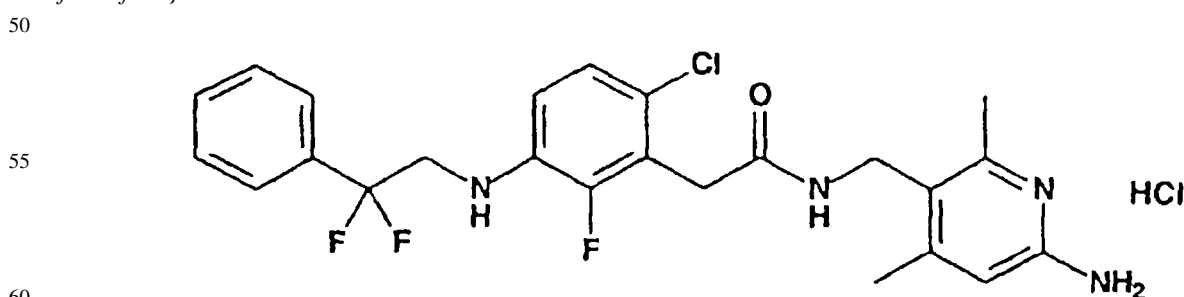
35

40

45

A una solución de ácido 2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acético (25 mg, 73 μ moles), según se preparó en la etapa 15 del Ejemplo 1, en DMF (0,25 mL) se le añadió BOP (52 mg, 116 μ moles), una solución de DIEA (38 mg, 295 moles) en DMF (0,1 mL), y N-[5-(aminometil)-4,6-dimetil(2-piridil)](t-butoxi)-carboxamida (23 mg, 91 μ moles) (Sanderson, P. E., *et al.* WO 97/01338 (1997)). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 2 días, se añadieron amina adicional (7 mg, 28 μ moles), BOP (16 mg, 36 μ moles), y DIEA (9 mg, 70 μ moles), y la mezcla se agitó durante otras 16 horas. Los disolventes se evaporaron, y el residuo resultante se repartió entre NaHCO_3 saturado y DCM. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido cítrico al 10%, H_2O , y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0, 1, 2%) para producir el compuesto del título (18,5 mg, 44% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,33 (s ancho, 1H), 4,40 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H): 577,0. Encontrado: 577,1.

2. Sal hidroccloruro de N-[(6-Amino-2,4-dimetil(3-piridil)metil)-2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida



65

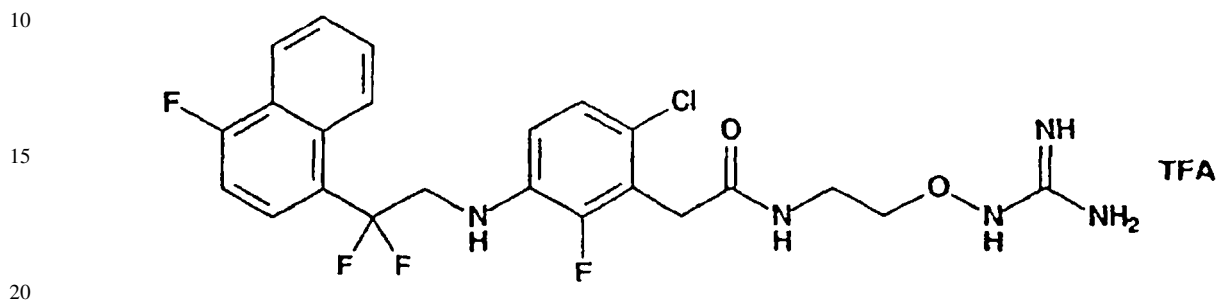
Una solución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 0,5 mL, 2 mmoles) se añadió a 2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}-N-[(6-[(t-butoxi)carbonilamino]-2,4-dimetil(3-piridil)metil)acetamida (18,5 mg, 32 μ moles), preparada como en la etapa anterior. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, precipitó un sólido. Se añadió una solución de MeOH (0,1 mL) en DCM (1 mL) para disolver el sólido. Después de agitar durante otras 2 horas la reacción se concentró para dar un sólido de color pardo, que se lavó con éter y DCM y se secó a vacío para producir el compuesto del título (12,6 mg, 77% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN H1 (400

ES 2 269 474 T3

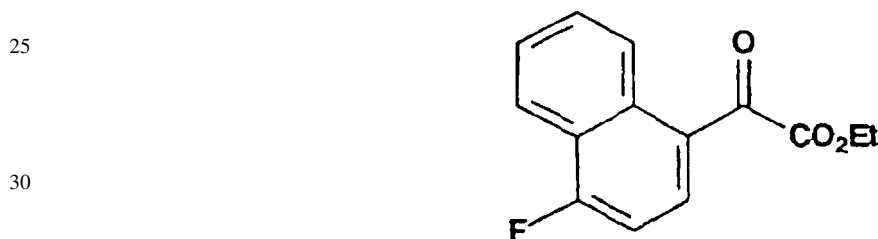
MHz, CD₃OD) δ 8,40 (s ancho, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₄H₂₅ClF₃N₄O (M+H): 477,2. Encontrado: 477,5.

5 Ejemplo 4

Sal trifluoroacetato de N-[2-(Amidinoaminooxi)etil]-2-(3-((2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil)amino)-6-cloro-2-fluorofenil)acetamida

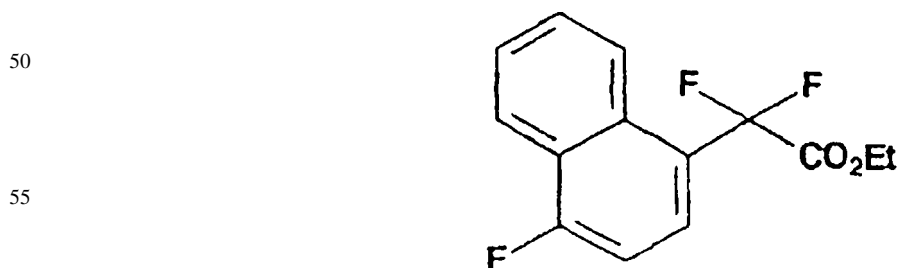


1. 2-(4-fluoronaftil)-2-oxoacetato de etilo



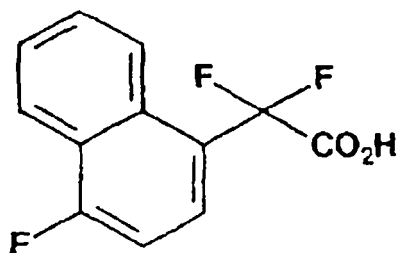
35 Se añadió una solución de n-butil litio (2,5 M en THF, 20 mL, 50 mmoles) se enfrió a -78°C, y se añadió lentamente una solución de 1-bromo-4-fluoronaftaleno (11,25 g, 50 mmoles) en THF (40 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se templó a -20°C, después se añadió a una solución de oxalato de dietilo (29,2 g, 200 mmoles) en THF (40 mL) a -78°C. Después de templar lentamente a la temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (100 mL), HCl al 10% (50 mL) y agua (50 mL) y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras evaporar el disolvente y el oxalato de dietilo en exceso a alto vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM: hexano 1: 1) para dar el compuesto del título (9,4 g, 76% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ (9,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,2, 5,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,49 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

2. 2,2-Difluoro-2-(4-fluoronaftil)acetato de etilo



60 A una solución de 2-(4-fluoronaftil)-2-oxoacetato de etilo (9,4 g, 38,2 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en DCM (60 mL) se le añadió DAST (16,1 g, 100 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo lentamente, y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras evaporar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM: hexano 1: 1) para dar el compuesto del título (9,7 g, 95% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

3. Acido 2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)acético



5

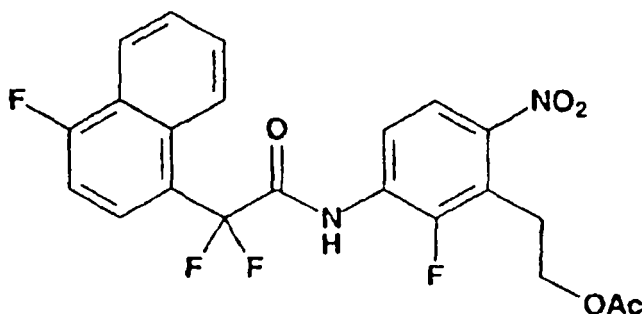
10

15

20

A una solución de 2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)acetato de etilo (9,6 g, 35,8 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en metanol (20 mL) y THF (20 mL) se le añadió una solución de NaOH (2,0 g, 50 mmoles) en agua (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el metanol y el THF a vacío, la fase acuosa se aciduló a pH 2 utilizando HCl al 10%, y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar el compuesto del título (8,1 g, 94% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 9,68 (s ancho, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 8,1, 5,3 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,3 Hz, 1H).

4. 2-{3-[2,2-Difluoro-2-(4-fluoronaftil)acetilamino]-2-fluoro-6-nitrofenil}acetato de etilo



25

30

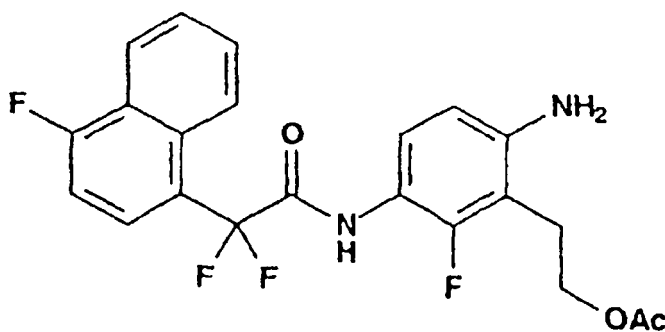
35

40

45

A una solución de DIEA (7,8 mL) y 2-(3-amino-2-fluoro-6-nitrofenil)acetato de etilo (4,6 g, 19 mmoles), preparada como en la etapa 8 del Ejemplo 1, en DCM (60 mL) se le añadió cloruro de 2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil) acetilo (preparado sometiendo a reflujo ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)acético, preparada como en la etapa anterior, con cloruro de oxalilo) (7,8 g, 30 mmoles) en DCM (40 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió DCM adicional (100 mL), y la mezcla resultante se lavó con ácido cítrico al 10% (3 x 40 mL) y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras evaporar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con DCM para dar el compuesto del título (5,3 g, 61%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (m, 2H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H).

5. Acetato de 2-{3-[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)acetilamino]-2-fluoro-6-fluorofenil}etilo



50

55

60

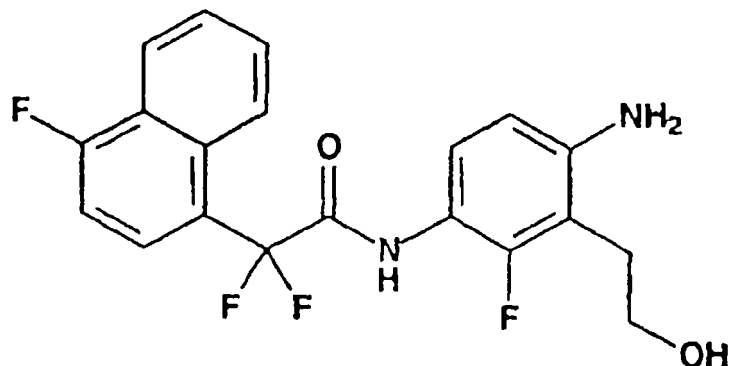
65

Una mezcla de acetato de 2-{3-[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)acetilamino]-2-fluoro-6-nitrofenil}etilo (4,9 g, 10,5 mmoles), preparada como en la etapa anterior, y Pd/C (10%, 500 mg) en etanol (50 mL) y THF (50 mL) se agitó en hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con THF y MeOH. El producto filtrado y los lavados se combinaron, se concentraron a vacío, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM (del 0 al 2%) para producir el compuesto del título (3,8 g, 83%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (s,

ES 2 269 474 T3

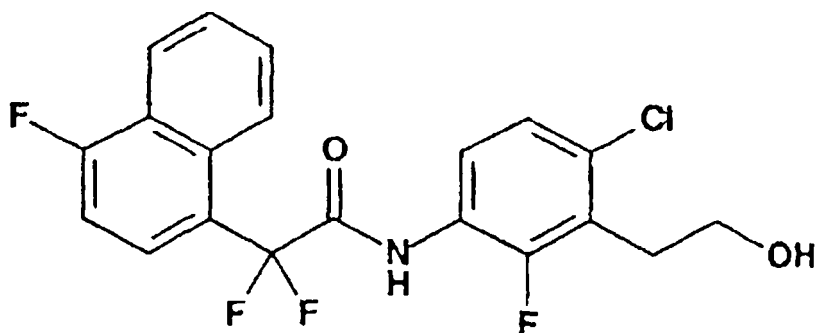
1H), 7,82 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,91 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H).

6. *N*-[4-Amino-2-fluoro-3-(2-hidroxietyl)fenil]-2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)acetamida



A una solución de acetato de 2-{2-amino-5-[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)acetilamino]-6-fluorofenil} etilo (3,8 g, 8,8 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en MeOH (40 mL) y THF (20 mL) se añadió una solución de K_2CO_3 (1,68 g, 12 mmoles) en agua (30 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua adicional (50 mL), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (3,3 g, 96%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN H1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

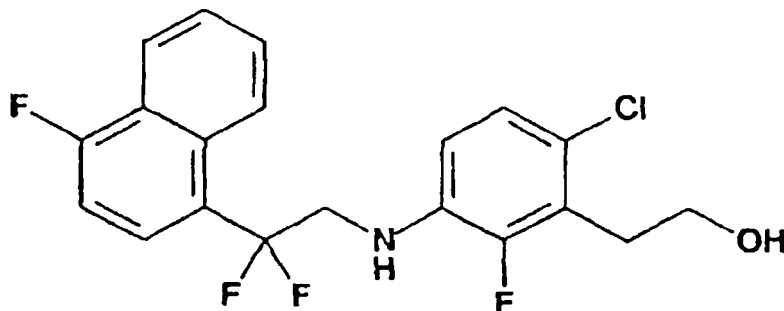
7. *N*-[4-Cloro-2-fluoro-3-(2-hidroxietyl)fenil]-2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)acetamida (Doile, M. P., *et al.* J. Org. Chem., 42:2426 (1977))



En un matraz cargado con cloruro de cobre (II) (1,84 g, 13,7 mmoles) se añadió una solución de nitrito de *t*-butilo (1,46 g, 12,8 mmol, 90%, Aldrich) en acetonitrilo (35 mL) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción de color verde resultante se enfrió en un baño de hielo a 0°C, y se añadió una solución de *N*-[4-amino-2-fluoro-3-(2-hidroxietyl)fenil]-2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil) acetamida (3,58 g, 9,13 mmoles), preparada según el procedimiento de la etapa anterior, en acetonitrilo (60 mL) a lo largo de un periodo de 45 minutos. Después de agitar durante 6 horas adicionales a 0°C, se dejó que la mezcla de color pardo resultante se templara a la temperatura ambiente, después se vertió en HCl acuoso al 20% (160 mL), y se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con HCl al 20%, H_2O , y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM (0 y 2,5%) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 56% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s ancho, 1H), 8,24-8,12 (m, 3H), 7,84 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 12,6, 6,5 Hz, 2H), 3,09 (dt, J = 6,7, 2,2 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 5,6 Hz, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para $C_{20}H_{15}ClF_4NO_2$ (M+H): 412,1. Encontrado: 412,6.

ES 2 269 474 T3

8. 2-(3-([2,2-Difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino)-6-cloro-2-fluorofenil)etanol



5

10

15

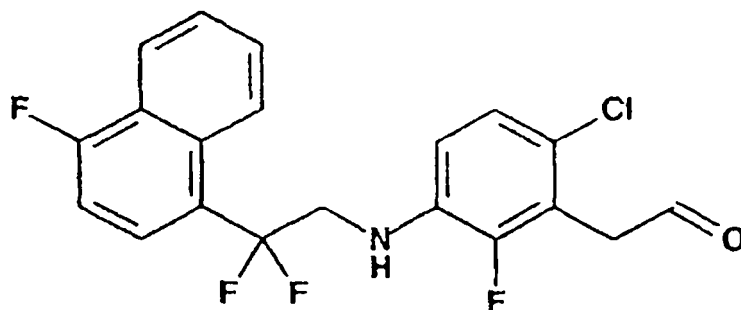
A una solución de N-[4-cloro-2-fluoro-3-(2-hidroxietil)fenil]-2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)acetamida (1,9 g, 4,6 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en THF (19 mL) a 0°C se añadió gota a gota una solución de complejo de BH₃-THF (19,4 mL, 19,4 mmol, 1,0 M en THF) a lo largo de un periodo de 20 minutos, y la mezcla de reacción se continuó agitando hasta que se consumió el baño de hielo. La mezcla se calentó después a reflujo en un baño de aceite de 75 a 80°C durante 3 horas, y se continuó agitando a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución de NaHCO₃ (1,63 g, 19,4 mmoles) en H₂O (20 mL), el THF se evaporó, y la mezcla resultante se extrajo con DCM dos veces. Los extractos se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM (0, 1, 1,5%) para dar el compuesto del título (805 mg, 44% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24-8,19 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 3H), 7,14 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,00 (dt, J = 13,4, 6,8 Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 12,1, 6,4 Hz, 2H), 3,02 (dt, J = 6,8, 2,3 Hz, 2H), 1,39 (s ancho, 1H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₀H₁₇ClF₄NO (M+H): 398,1. Encontrado: 398,3.

20

25

30

9. 2-(3-([2,2-Difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino)-6-cloro-2-fluorofenil)etanal



35

40

45

A una solución de DMSO (470 mg, 6,0 mmoles), DIEA (823 μL, 4,74 mmoles) y 2-(3-([2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino)-6-cloro-2-fluorofenil)etanol (723 mg, 1,82 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en DCM (55 mL) en un baño de hielo se le añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (754 mg, 4,74 mmoles). Después de agitar durante 3,5 horas la mezcla de reacción se diluyó con DCM (110 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido cítrico al 10% (3 veces), H₂O, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar el compuesto del título (722 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite de color naranja. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 9,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,20 (s ancho, 1H), 4,00 (dt, J = 13,3,6,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H).

50

55

60

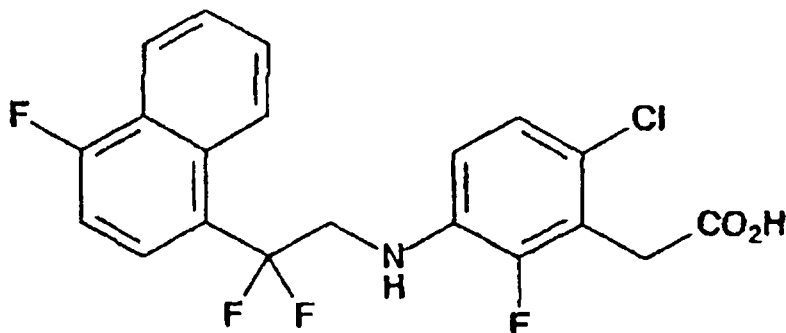
65

10. 2-(3-([2,2-Difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino)-6-cloro-2-fluorofenil)ácido acético

5

10

15



20

25

30

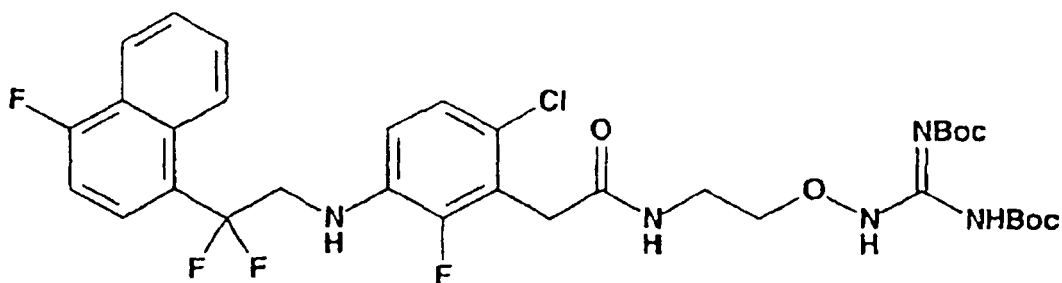
Se añadió una solución de clorito sódico (309 mg, 2,73 mmol, 80%) en H₂O (3,0 mL) gota a gota a lo largo de un periodo de 30 minutos a una mezcla agitada de 2-(3-([2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino)-6-cloro-2-fluorofenil) etanal (722 mg, 1,82 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en DMSO (3,6 mL) y de NaH₂PO₄ (74 mg, 0,55 mmoles) en H₂O (0,9 mL). Tras la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas, después se aciduló con HCl 10 M a pH 1, y se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0, 1, 1,5, y 2%) para dar al aldehído de partida 2-(3-([2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino)-6-cloro-2-fluorofenil)etanal (165 mg, 23% de rendimiento) y el compuesto del título (570 mg, 76% de rendimiento) en forma de un sólido. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 9,8, 8,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 2,1 Hz, 2H).

35

11. 2-Aza-3-((2-[2-(3-([2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino)-6-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]etoxi)amino)-3-[(t-butoxi)carbonilamino]prop-2-enoato de t-butilo

40

45



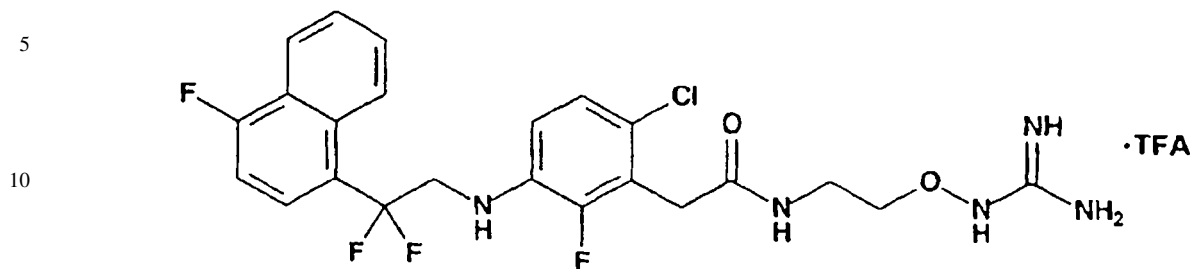
50

55

60

65

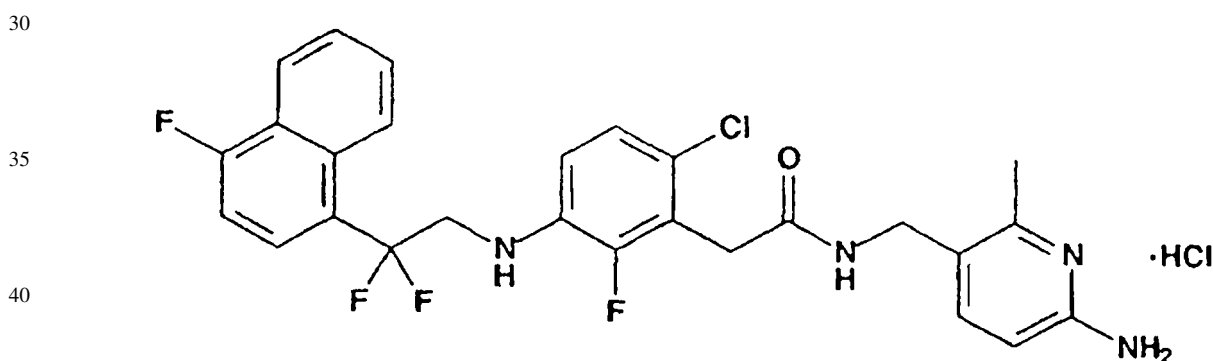
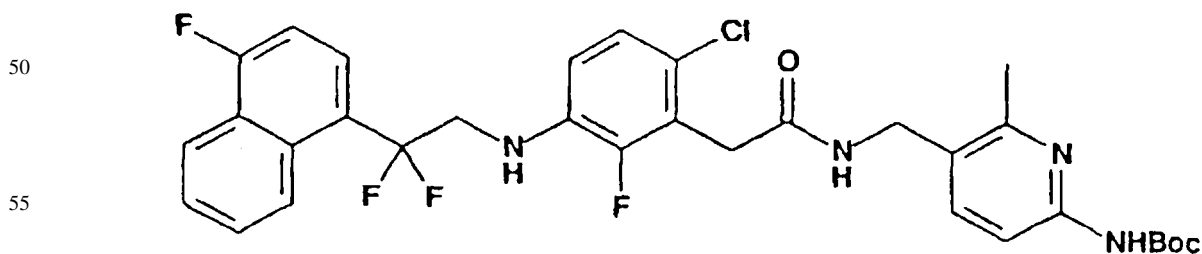
A una solución de ácido 2-(3-([2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino)-6-cloro-2-fluorofenil)acético (570 mg, 1,39 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en DMF (7,5 mL) en un baño de hielo se añadió BOP (981 mg, 2,22 mmoles), sal HCl de [N,N'-di(t-butoxicarbonil)]-2-aminoetoxiguanidina (689 mg, 1,94 mmoles), y DIEA (0,96 mL, 5,55 mmoles). Una vez consumido el baño de hielo, la mezcla se continuó agitando a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron BOP (123 mg, 0,28 mmoles) y la sal HCl de [N,N'-di(t-butoxicarbonil)]-2-aminoetoxiguanidina (98 mg, 0,28 mmoles) adicionales, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Los disolventes se evaporaron, y el residuo resultante se repartió entre NaHCO₃ saturado y DCM. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con KHSO₄ al 10%, H₂O, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0, 0,5, y 1%) para dar el compuesto del título (720 mg, 73% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,24-8,19 (m, 2H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,14 (dd, J = 9,6, 8,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,98 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,60 (dd, J = 8,6, 4,9 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₃H₃₉ClF₄N₅O₆ (M+H): 712,2. Encontrado: 712,3.

12. Sal trifluoroacetato de *N*-[2-(amidinoamino)etil]-2-(3-{[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino}-6-cloro-2-fluorofenil)acetamida

15 Una solución de 2-aza-3-({2-[2-(3-{[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino}-6-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]etoxi}amino)-3-[(t-butoxi)carbonilamino]prop-2-enoato de etilo (720 mg, 1,01 mmoles), preparada como en la etapa anterior, en TFA/DCM (2 : 3, 30 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron, y el residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con TFA al 0,05% en MeOH/DCM (5 y 10%) para dar el compuesto del título (626 mg, 99% de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo pálido. RMN H1 (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,52-3,51 (m, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₃H₂₃ClF₄N₅O₂ (M+H): 512,1. Encontrado: 512,2.

20

Ejemplo 5

Sal hidrocioruro de *N*-[6-Amino-2-metil(3-piridil)metil]-2-(3-{[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino}-6-cloro-2-fluorofenil)acetamida1. 2-(3-{[2,2-Difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino}-6-cloro-2-fluorofenil)-*N*-[6-[(t-butoxi)carbonilamino]-2-metil(3-piridil)metil]acetamida

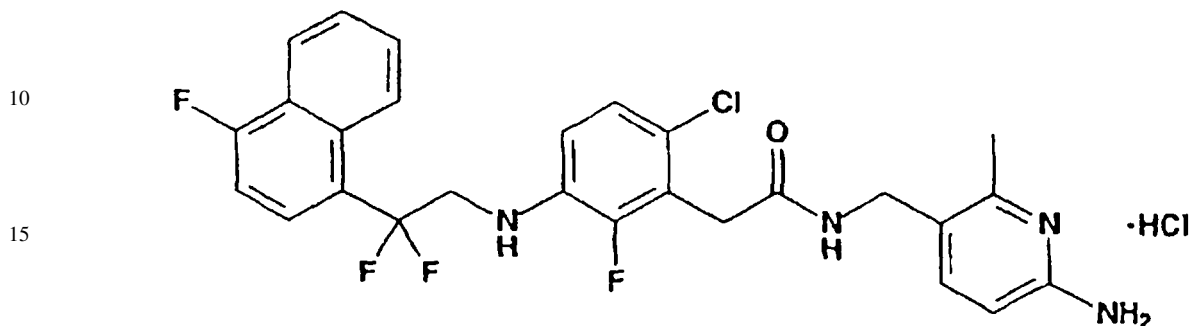
60 A una solución de ácido 2-(3-{[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino}-6-cloro-2-fluorofenil)acético (15 mg, 37 μ moles), preparada según el procedimiento de la etapa 10 del Ejemplo 4, en DMF (0,3 mL) se le añadieron BOP (26 mg, 58 μ moles), *N*-[5-(aminometil)-6-metil(2-piridil)](t-butoxi)carboxamida (12 mg, 51 μ moles), y una solución de DIEA (19 mg, 146 μ moles) en DMF (0,1 mL) (Sanderson, P. E., *et al.*, WO 97/01338 (1997)). La mezcla se agitó durante la noche, se evaporaron los disolventes, y la mezcla resultante se repartió entre NaHCO₃ saturado y DCM. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con KHSO₄ al 10%, H₂O, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se sometieron a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0,3, 0,6, y 1%) para dar el compuesto del título (11 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 4H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,8, 1,7

65

ES 2 269 474 T3

Hz, 1H), 6,47 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,67 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₃₂H₃₂ClF₄N₄O₃ (M+H): 631,2. Encontrado: 631,1.

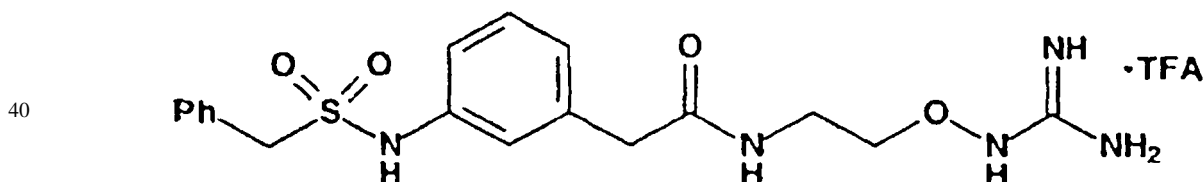
2. Sal hidrocloreto de N-[(6-amino-2-metil(3-piridil)metil)metil]-2-(3-[[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino]-6-cloro-2-fluorofenil)acetamida



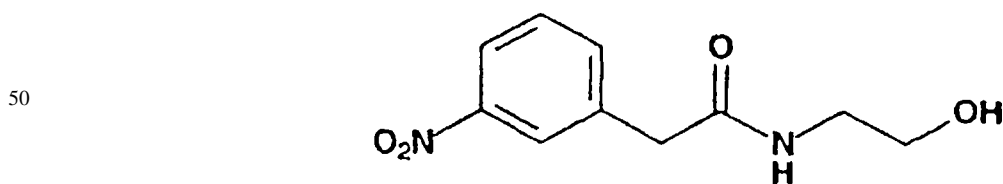
Una solución de 2-(3-[[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino]-6-cloro-2-fluorofenil)-N-((6-[(t-butoxi)carbonilamino]-2-metil(3-piridil)metil)acetamida (10 mg, 16 μ moles), preparada como en la etapa anterior, en HCl (0,5 mL, 4,0 M en 1,4-dioxano) se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añadió una solución de MeOH/DCM (25%, 0,4 mL), y la mezcla se continuó agitando durante la noche. Los disolventes se evaporaron, y el residuo de color pardo resultante se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (2,5, 5, y 10%) para dar un producto sólido. Este se trató con una solución de HCl (0,01 mL, 4,0 M en 1,4-dioxano, 40 μ mol) en DCM (0,5 mL), se agitó durante 5 minutos, y se evaporaron los disolventes para dar el compuesto del título (6,2 mg, 69% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73-7,64 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,49 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,66 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI) calculado para C₂₇H₂₄ClF₄N₄O (M+H): 531,1. Encontrado: 531,6.

Ejemplo 6

3. Sal trifluoroacetato de N-[2-(guanidinoxi)etil]-2-(3-[[bencilsulfonil]amino]fenil)acetamida

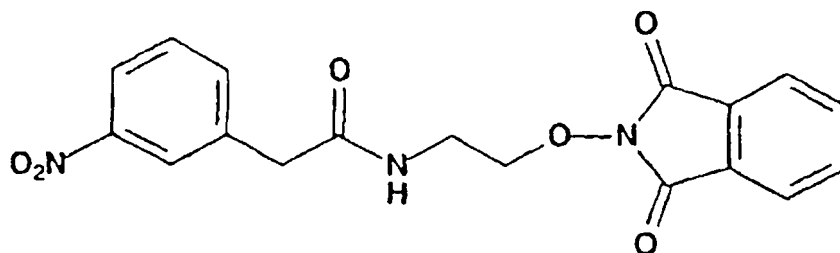


1. N-(2-Hidroxietil)-2-(3-nitrofenil)acetamida



A una solución de ácido 3-nitrofenilacético (3,21 g, 17,7 mmoles), etanolamina (2,8 g, 46 mmoles), y trietilamina (3,0 mL, 22 mmoles) en DMF anhidra (110 mL) se le añadió una solución de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP, 9,37 g, 18,0 mmoles) en DMF anhidra (80 mL). Después de agitar durante 16 horas a la temperatura ambiente (en nitrógeno), la mezcla de reacción se concentró *a vacío*, se disolvió en DCM y se filtró. El producto filtrado se lavó con ácido cítrico acuoso al 10%, NaHCO₃ acuoso saturado, tampón de pH 7, y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El producto filtrado evaporado se purificó después mediante cromatografía instantánea (metanol al 10% en DCM) dando el compuesto del título (1,02 g, 26%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8,18 (m, 1H), 8,11 (ddd, 1H, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz, 1,1 Hz), 7,72 (m, 1H), 7,60 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,62 (s, 2H), 3,44 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,16 (t, 2H, J = 5,9 Hz).

65

2. *N*-[2-(*N'*-Ftalimidil)hidroxietil]-2-(3-nitrofenil)acetamida

5

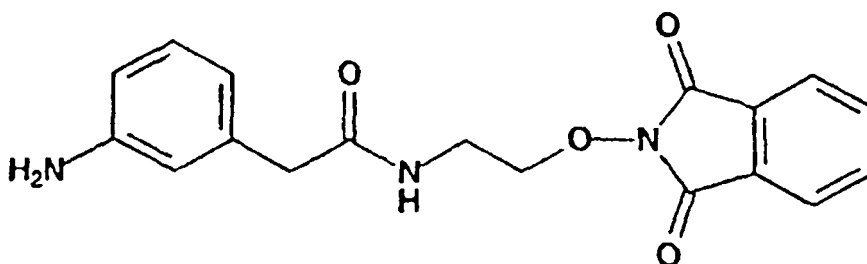
10

15

20

25

A una solución del producto de la etapa anterior (1,02 g, 4,55 mmoles), *N*-hidroxifalimida (0,76 g, 4,64 mmoles), y trifetilfosfina (1,22 g, 4,65 mmoles) en THF anhidro (100 mL) se le añadió dietilazodicarboxilato (0,75 mL, 4,77 mmoles) a través de una jeringa. Después de agitar durante la noche a la temperatura ambiente (en nitrógeno), la reacción se concentró *a vacío* y se purificó mediante cromatografía instantánea (40% acetato de etilo en DCM) dando un producto impuro que se disolvió en DCM, se enfrió, y se filtró. El producto filtrado evaporado se purificó después mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo en hexano 66%-100%) dando el compuesto del título (0,86 g, 51%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 8,15 (ddd, 1H, J = 8,3 Hz, 2,3 Hz, 1,0 Hz), 7,82 (m, 4H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,03 (s ancho, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,57 (dd, 2H, J = 9,8 Hz, 5,7 Hz).

3. *N*-[2-(*N'*-Ftalimidil)hidroxietil]-2-(3-aminofenil) acetamida

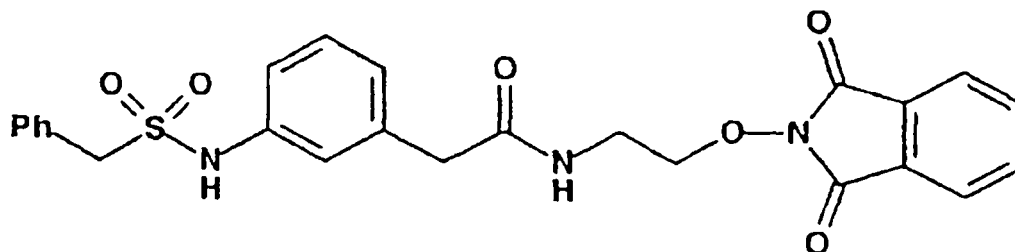
30

35

40

45

Una solución del producto de la etapa anterior (0,66 g, 1,80 mmoles) y paladio sobre carbono al 10% (15 mg) en etanol:THF 1:1 desgasificado (40 mL) se agitó en hidrógeno a la temperatura ambiente. Al cabo de 6 horas la reacción se filtró sobre Celite y el producto filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea (metanol al 5% en DCM) dando el compuesto del título (0,20 g, 33%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (m, 4H), 7,14 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,72 (m, 2H), 6,61 (ddd, 1H, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1,0 Hz), 4,23 (m, 2H), 3,55 (m, 4H). Espectro de masas (MALDI-TOF, matriz de ácido α-ciano-4-hidroxicinámico) calculado para C₁₈H₁₇N₃O₄: 362,1 (M+Na), 340,1 (M+H). Encontrado: 362,2, 340,3.

4. *N*-[2-(*N'*-Ftalimidil)hidroxietil]-2-(3-{[bencilsulfonil]-amino}fenil)acetamida

50

55

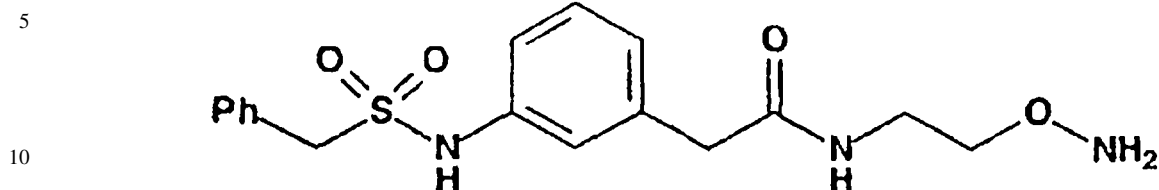
60

65

A una solución enfriada con hielo del producto de la etapa anterior (0,20 g, 0,58 mmoles) en DCM anhidro (50 mL) se le añadió una solución de cloruro de α-toluenosulfonilo (0,11 g, 0,58 mmoles) en DCM anhidro (20 mL) seguido de *N*-metilmorfolina (0,10 mL, 0,91 mmoles). Después de agitar durante 16 horas a la temperatura ambiente, se añadieron más cloruro de α-toluenosulfonilo (0,07 g, 0,36 mmoles) y *N*-metilmorfolina (0,10 mL, 0,91 mmoles) y la reacción se agitó durante 4 horas adicionales y se evaporó *a vacío*. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10%, tampón de pH 7 y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el producto filtrado se evaporó dando el compuesto del título (0,20 g, 69%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (s, 5H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (m ancho, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,64 (dd, 2H, J = 10 Hz, 5,5 Hz).

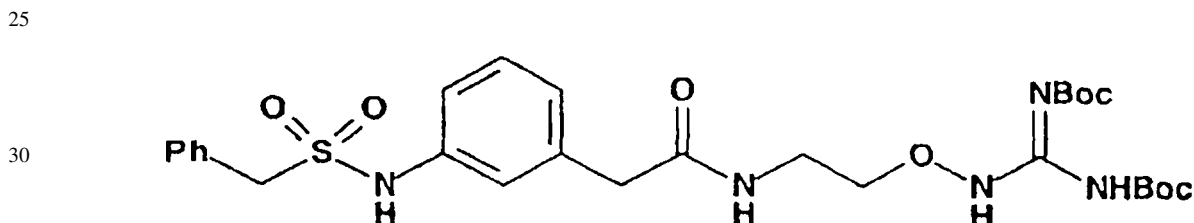
ES 2 269 474 T3

5. *N*-[2-(Aminooxi)etil]-2-(3-[[bencilsulfonyl]amino]fenil)acetamida



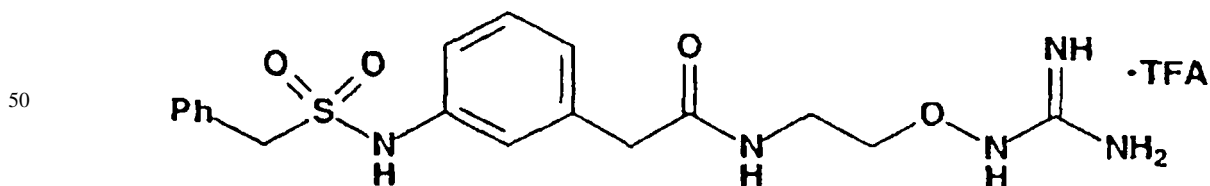
15 El producto de la etapa anterior (0,19 g, 0,39 mmoles) se disolvió en etanol:THF 1:1 (20 mL) y se hizo reaccionar con metilamina acuosa al 40% (10 mL) durante 1 hora a la temperatura ambiente. La reacción se evaporó *a vacío* y se purificó en Waters Sep-Pak (5 g de sílice, DCM:acetato de etilo 1:1) produciendo un sólido de color amarillo impuro. Este se purificó después mediante cromatografía en capa fina preparativa (metanol al 10% en DCM) dando el compuesto del título (0,10 g, 72%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,34 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,69 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,51 (s, 2H), 3,43 (t, 2H, J = 5 Hz). Espectro de masas (MALDI-TOF, matriz de ácido α -ciano-4-hidroxicinámico) calculado para C₁₇H₂₁N₃O₄S: 386,1 (M+Na). Encontrado: 386,6.

25 6. *N*-[2-([N,N'-Di[t-butoxicarbonil]]guanidinooxi)etil]-2-(3-[[bencilsulfonyl]amino]fenil)acetamida



35 Una solución del producto de la etapa anterior (89 mg, 0,24 mmoles) y [N,N'-di(t-butoxicarbonil)]amidinopirazol (86 mg, 0,28 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó durante 4 días a la temperatura ambiente. La reacción se evaporó *a vacío* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (metanol al 5% en DCM) produciendo un aceite impuro de color amarillo. Este se purificó después mediante cromatografía en capa fina preparativa (metanol al 5% en DCM) dando el compuesto del título (72 mg, 49%) en forma de un sólido incoloro. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,22 (t ancho, 1H, J = 5,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,23 (m, 10H (Ar + NH)), 4,27 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H).

45 7. Sal trifluoroacetato de *N*-[2-(guanidinooxi)etil]-2-(3-[[bencilsulfonyl]amino]fenil)acetamida

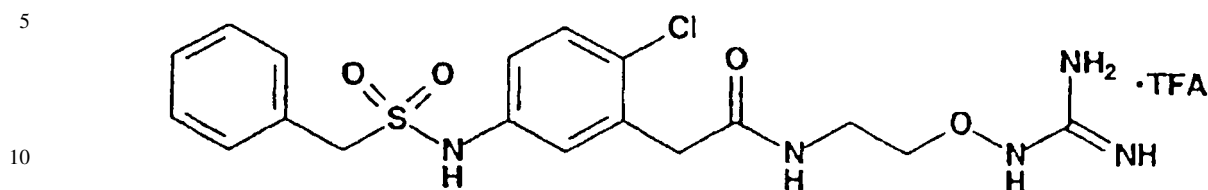


55 El producto de la etapa anterior (72 mg, 0,12 mmoles) se disolvió en DCM (5 mL) y se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (2 mL) durante 4 horas a la temperatura ambiente. La reacción se concentró *a vacío* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (metanol al 20% en DCM) dando el compuesto del título (44 mg, 71%) en forma de una cera de color amarillo pálido. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,34 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 3,52 (s, 2H), 3,47 (t, 2H, J = 4,8 Hz). Espectro de masas (MALDI-TOF, matriz de ácido α -ciano-4-hidroxicinámico) calculado para C₁₈H₂₃N₅O₄S: 428,1 (M+Na), 406,2 (M+H). Encontrado: 428,4, 406,4.

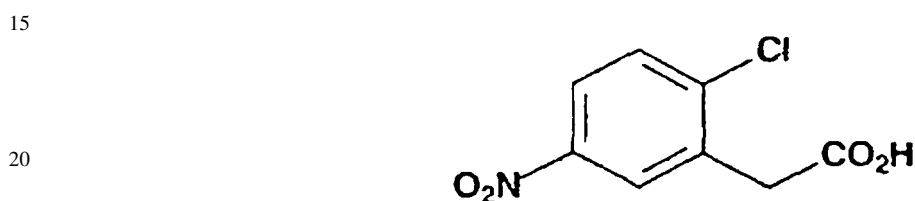
65

Ejemplo 7

Sal trifluoroacetato de N-[2-(guanidinooxi)etil]-2-(2-cloro-5-[[bencilsulfonil]amino]fenil)acetamida



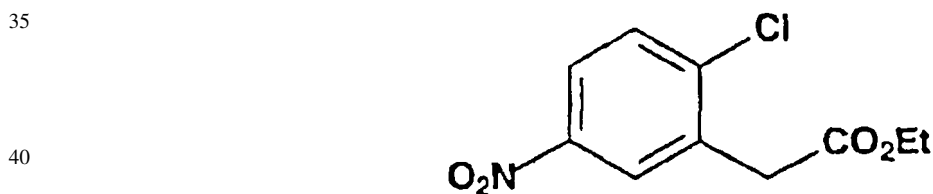
1. Monohidrato de ácido 2-cloro-5-nitrofenilacético



25 Una solución de ácido 2-clorofenilacético (10,0 g, 58,6 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (40 mL) se enfrió a -10°C y se hizo reaccionar lentamente con una solución de ácido nítrico humeante (2,80 mL, 66,7 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (7,2 mL). Al cabo de 2,5 horas la reacción se vertió lentamente sobre agua helada (400 mL), se filtró sobre una frita de filtro grueso, se lavó una vez con agua fría, y se secó sobre la frita durante la noche dando el compuesto del título (13,5 g, 98%) en forma de un sólido de color blanco. La integración del espectro de RMN de protón mostró que el producto contenía aproximadamente 0,2 equivalentes de ácido 2-clorofenilacético, pero la cromatografía en capa fina mostró que era inseparable del producto. RMN H1 (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,25 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 8,13 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, 2,7 Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,89 (s, 2H).

30

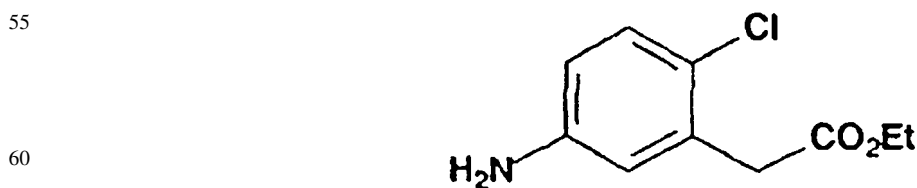
2. 2-(3-Amino-6-clorofenil)acetato de etilo



45 El producto de la etapa anterior (4,14 g, 17,7 mmoles) se suspendió en DCM (70 mL) y se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo (4,0 mL, 46 mmoles) y unas pocas gotas de DMF. Después de agitar 1 hora a la temperatura ambiente la reacción se volvió homogénea, se añadió etanol de grado reactivo (30 mL) la reacción se agitó otros 30 minutos. El producto bruto se evaporó *a vacío* y se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo en hexano del 10 al 15%) dando el compuesto del título (4,6 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El RMN de protón demostró que el producto contenía aproximadamente 0,8 equivalentes de oxalato de dietilo que no podían ser localizados mediante cromatografía en capa fina. RMN H1 (300 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 8,11 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, 2,7 Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,21 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,87 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

50

3. 2-(3-Amino-6-clorofenil)acetato de etilo



65 Una solución del producto de la etapa anterior (2,00 g, 8,21 mmoles) en etanol de grado reactivo (50 mL) se hizo reaccionar con dihidrato de cloruro de estaño(II) (9,40 g, 41,7 mmoles) a la temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la reacción se concentró *a vacío*, se disolvió en DCM y se filtró. El producto filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. El producto filtrado evaporado se purificó después mediante cromatografía instantánea (40% acetato de etilo en hexano) dando el compuesto del título (0,53 g, 30%) en forma de un aceite de color amarillo

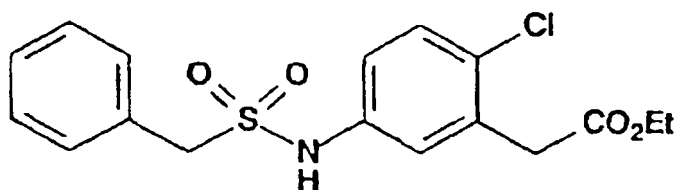
ES 2 269 474 T3

pálido. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,53 (dd, 1H, 8,5 Hz, 2,9 Hz), 4,17 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 3,65 (s, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

4. 2-(2-Cloro-5-[[bencilsulfonyl]amino]fenil)acetato de etilo

5

10



15

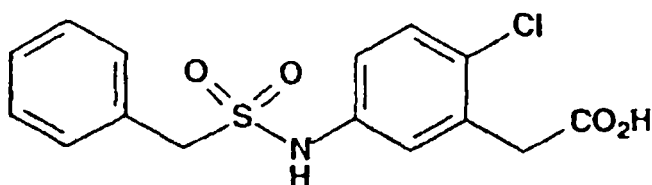
20

Una solución del producto de la etapa anterior (0,50 g, 2,32 mmoles) y cloruro de α -toluenosulfonylo (0,74 g, 3,88 mmoles) en DCM (40 mL) y N-metilmorfolina (0,80 mL, 7,3 mmoles) se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, se lavó con HCl acuoso diluido, agua, y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El producto filtrado evaporado se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 5% en DCM) dando el compuesto del título (0,693 g, 81%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 2,8 Hz), 6,47 (s ancho, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,20 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 3,73 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Espectro de masas (MALDI-TOF, matriz de ácido α -ciano-4-hidroxicinámico) calculado para C₁₇H₁₈NO₄SCl: 390,1 (M+Na). Encontrado: 390,7.

5. Acido 2-(2-cloro-5-[[bencilsulfonyl]amino]fenil)acético

25

30



35

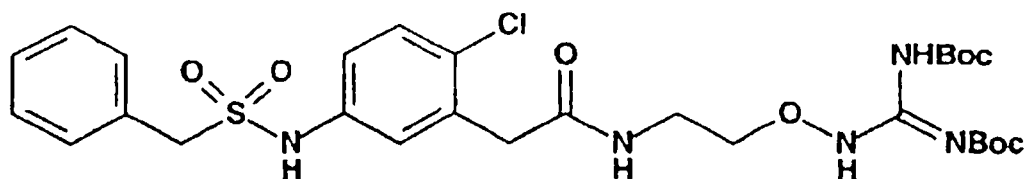
40

Una solución del producto de la etapa anterior (0,69 g, 1,87 mmoles) en agua/THF 1:1 (20 mL) se hizo reaccionar con hidróxido de potasio (0,52 g, 9,32 mmoles) a la temperatura ambiente durante 20 horas. Después de evaporar el THF a vacío, la capa acuosa restante se aciduló a pH 3 con HCl 1 N y se extrajo con DCM y éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. El producto filtrado se evaporó después *a vacío* para dar el compuesto del título (0,586 g, 92%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,34 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,73 (s, 2H). Espectro de masas (MALDI-TOF, matriz de ácido α -ciano-4-hidroxicinámico) calculado para C₁₅H₁₄NO₄SCl: 378,0 (M+K), 362,0 (M+Na). Encontrado: 378,8, 362,9.

6. N-[2-((N,N'-Di-(t-butoxicarbonil))guanidino)etil]-2-(2-cloro-5-[[bencilsulfonyl]amino]fenil)acetamida

45

50



55

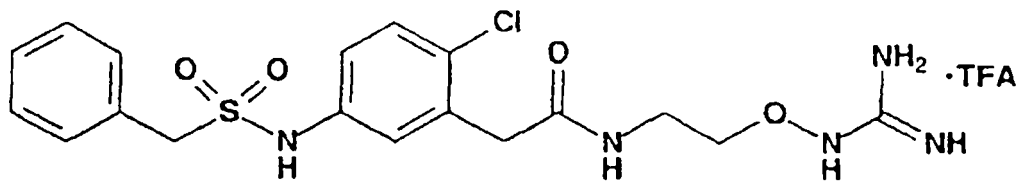
60

Una solución del producto de la etapa anterior (0,21 g, 0,60 mmoles) y [N,N'-di-(t-butoxicarbonil)]-2-aminoetoxiguanidina (Tianbao Lu, *et al.*, WO 99/26926 (1999)) (0,19 g, 0,60 mmoles), en THF anhidro (50 mL) se hizo reaccionar con BOP (0,33 g, 0,75 mmoles) y trietilamina (0,25 mL, 1,8 mmoles) a la temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se evaporó *a vacío*, se disolvió en DCM, se lavó con tampón de pH 7 y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El producto filtrado evaporado se purificó mediante cromatografía instantánea (metanol al 5% en DCM) dando el compuesto del título (0,380 g, 98%) en forma de un sólido de color naranja. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (s, 1H), 8,22 (t ancho, 1H, J = 5,0 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 2,7 Hz), 6,84 (s ancho, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (dd, 2H, J = 8,8 Hz, 5,1 Hz), 1,51 (s, 9H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (MALDI-TOF, matriz de ácido genticónico) calculado para C₂₈H₃₈N₅O₈SCl: 662,2 (M+Na), 440,1 (M-2 Boc+H). Encontrado: 661,7, 439,9.

65

ES 2 269 474 T3

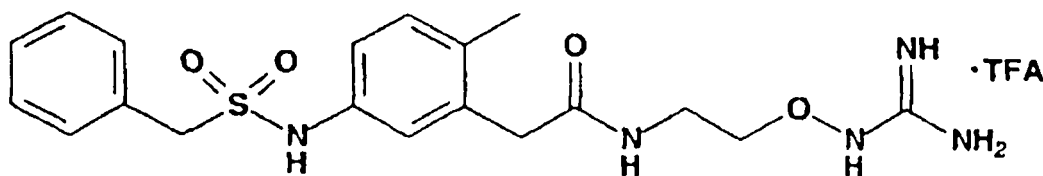
7. Sal trifluoroacetato de N-[2-(guanidinooxi)etil]-2-(2-cloro-5-[[bencilsulfonil]-antino]fenil)acetamida



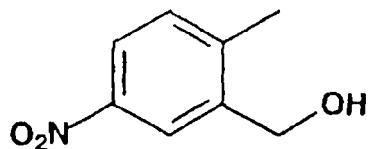
Una solución del producto de la etapa anterior (0,375 g, 0,586 mmoles) en DCM (10 mL) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (5 mL) a la temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se evaporó *a vacío*, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (metanol al 20% en DCM) dando el compuesto del título (0,326 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,34 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,94 (t ancho, 2H, J = 5 Hz), 3,65 (s, 2H), 3,49 (t ancho, 2H, J = 5 Hz). Espectro de masas (MALDI-TOF, matriz de ácido α -ciano-4-hidroxicinámico) calculado para C₁₈H₂₂N₅O₄SCl: 462,1 (M+Na), 440,1 (M+H). Encontrado: 4,61,9, 439,9.

Ejemplo 8

Sal trifluoroacetato de N-[2-(guanidinooxi)etil]-2-(2-metil-5-[[bencilsulfonil]amino]fenil)acetamida

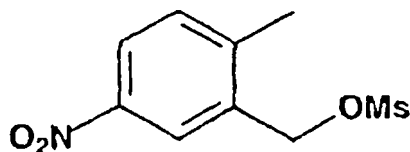


1. (2-Metil-5-nitrofenil)metanol



El ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (2,00 g, 11,0 mmoles) se templó en nitrógeno, se disolvió en THF anhidro (25 mL), y se trató con una solución 1 N de borano en THF (16,5 mL). Después de agitar 18 horas a la temperatura ambiente la reacción se sofocó con una solución de carbonato de potasio (1,8 g, 13 mmoles) en agua (50 mL), y el THF se eliminó *a vacío*. La solución acuosa restante se extrajo con DCM, y la capa orgánica se lavó con tampón de pH 7 y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El producto filtrado evaporado produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,76 g, 95%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 2,5 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,31 Hz), 4,77 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,09 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

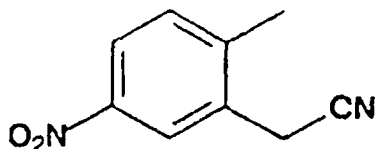
2. Metilsulfonato de (2-metil-5-nitrofenil)metilo



Una solución del producto de la etapa anterior (1,74 g, 10,4 mmoles) en DCM (50 mL) se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,90 mL, 11,6 mmoles) y trietilamina (1,75 mL, 12,6 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos la reacción se templó a la temperatura ambiente, se agitó otros 30 minutos, y se vertió sobre una solución tampón de pH 7. Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El producto filtrado evaporado produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,53 g, 99%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,16 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,31 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

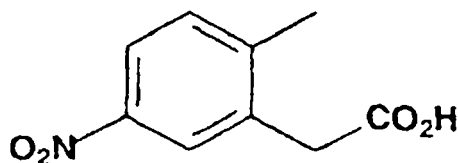
ES 2 269 474 T3

3. 2-(2-Metil-5-nitrofenil)etanonitrilo



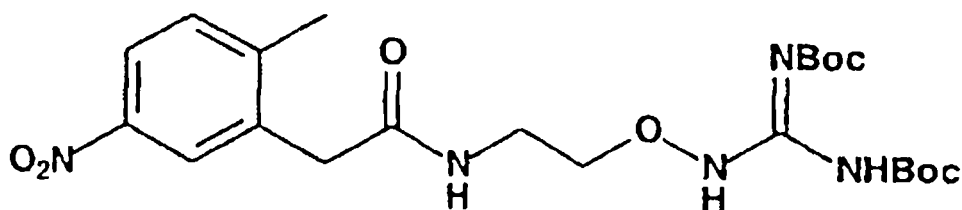
El producto de la etapa anterior (2,48 g, 10,1 mmoles) y cianuro de potasio (2,00 g, 30,7 mmoles) se sometieron a reflujo en acetonitrilo (100 mL) durante 8 horas, después se enfriaron a la temperatura ambiente y se agitaron durante la noche. La reacción se evaporó *a vacío*, se disolvió en DCM, y se filtró. El producto filtrado se lavó con tampón de pH 7 y salmuera, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano:acetato de etilo 1:1 como eluyente) dando el compuesto del título (1,27 g, 71%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 2,4 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,78 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

4. Acido 2-(2-Metil-5-nitrofenil)acético



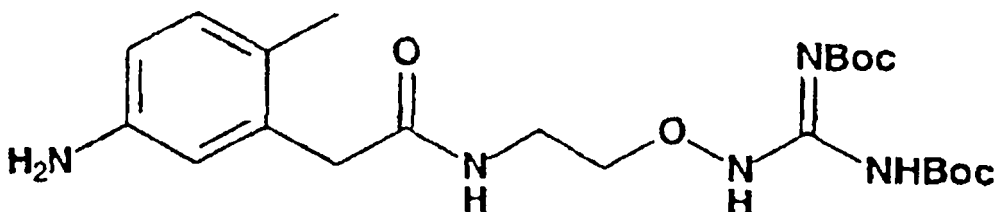
A una solución del producto de la etapa anterior (1,27 g, 7,21 mmoles) en metanol (30 mL) se le añadió una solución de hidróxido de potasio (4,06 g, 72,4 mmoles) en agua (30 mL). La reacción se calentó a reflujo durante la noche y el metanol se eliminó *a vacío*. La capa acuosa restante se aciduló con 3N HCl y se filtró, el sólido se lavó con éter dietílico, y se separó el producto filtrado. La capa acuosa se lavó con DCM y éter dietílico, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron. El producto filtrado evaporado produjo el compuesto del título (0,84 g, 60%) en forma de un sólido de color naranja. RMN H1 (300 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,88 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

5. N-[2-({N,N'-Di-(t-butoxicarbonil)}guanidinoxi)etil]-2-(2-metil-5-nitrofenil)acetamida



Una solución del producto de la etapa anterior (0,27 g, 1,40 mmoles), BOP (0,70 g, 1,58 mmoles), trietilamina (0,50 mL, 3,60 mmoles), y [N,N'-di(t-butoxicarbonil)-2-aminoetoxiguanidina (Tianbao Lu, *et al.*, WO 99/26926 (1999)) (0,44 g, 1,38 mmoles), en DMF anhidra se agitaron a la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró *a vacío* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (metanol al 5% en DCM como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (0,63 g, 92%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,12 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

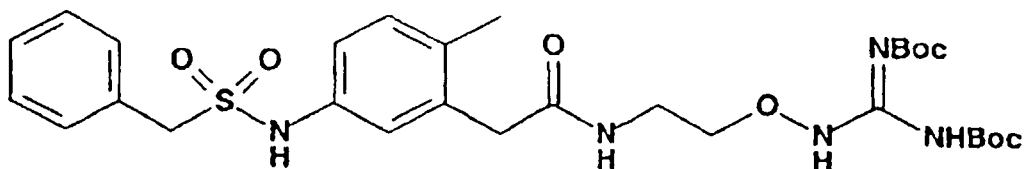
6. N-[2-({N,N'-Di-[t-butoxicarbonil]}guanidinoxi)etil]-2-(3-amino-6-metilfenil)acetamida



ES 2 269 474 T3

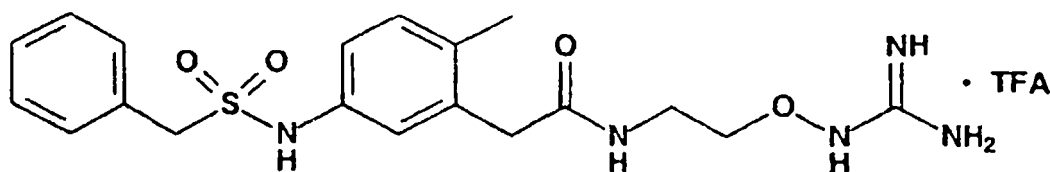
El producto de la etapa anterior (0,29 g, 0,58 mmoles) y paladio (0) sobre carbono al 10% (0,06 g) se disolvieron en etanol reactivo (50 mL), se desgasificaron con nitrógeno y vacío, y se agitaron en un balón de hidrógeno a la temperatura ambiente. Al cabo de 4 hrs. la reacción se filtró sobre Celite, la frita se lavó con metanol, y el producto filtrado se evaporó a vacío dando el compuesto del título (0,27 g, 100%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, 2,5 Hz), 4,09 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

7. *N*-[2-((*N,N'*-Di-(*t*-butoxicarbonil))guanidinoxi)etil]-2-(2-metil-5-[[bencilsulfonyl]amino]fenil)acetamida



El producto de la etapa anterior (0,27 g, 0,58 mmoles), cloruro de α -toluenosulfonilo (0,18 g, 0,96 mmoles), y *N*-metilmorfolina (0,20 mL, 1,82 mmoles) se agitaron a la temperatura ambiente en DCM (20 mL). Al cabo de 2 horas la reacción se diluyó con DCM adicional y se lavó con HCl acuoso diluido, bicarbonato de sodio acuoso saturado, tampón de pH 7, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el producto filtrado se concentró *a vacío* dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,35 g, 97%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,04 (t ancho, 1H, J = 5 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,12 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 11 Hz, 2,3 Hz), 6,26 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

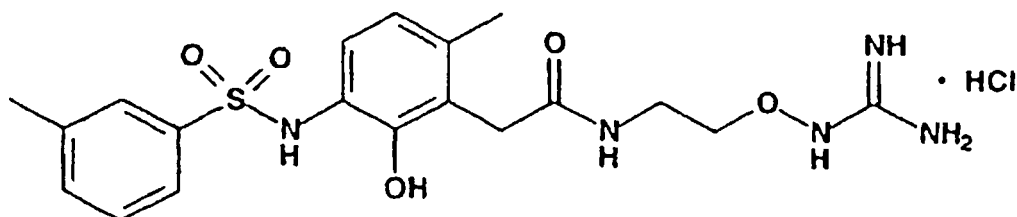
8. Sal trifluoroacetato de *N*-[2-(guanidinoxi)etil]-2-(2-metil-5-[[bencilsulfonyl]-amino]fenil)acetamida



El producto de la etapa anterior (0,35 g, 0,56 mmoles) se disolvió en DCM (10 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) a la temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la reacción se concentró *a vacío* y el producto bruto se purificó sobre 10 g de Waters Silica Sep-Pak[®] (elución en gradiente de metanol en DCM del 5 al 20%) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,27 g, 89%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,34 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 6,5 Hz, 2,3 Hz), 7,00 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,92 (t ancho, 2H, J = 5 Hz), 3,55 (s, 2H), 3,48 (t ancho, 2H, J = 5 Hz), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (MALDI-TOF, matriz de ácido genticónico) calculado para C₁₉H₂₅N₅O₄S: 442,2 (M+Na), 420,2 (M+H). Encontrado: 442,5, 420,6.

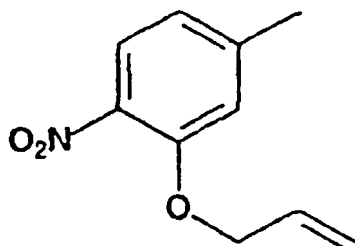
Ejemplo 9

Sal hidrocioruro de *N*-[2-(guanidinoxi)etil]-2-(2-hidroxi-6-metil-3-[[3-metilfenil]sulfonyl]amino]fenil)acetamida



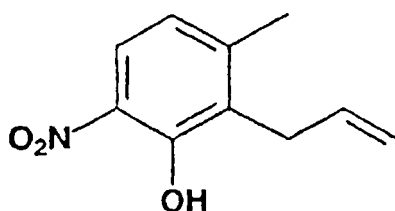
ES 2 269 474 T3

1. 4-Metil-1-nitro-2-prop-2-eniloxibenceno



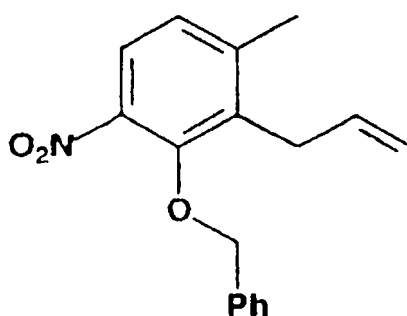
Una solución de 5-metil-2-nitrofenol (2,00 g, 13,1 mmoles), bromuro de alilo (1,30 mL, 15,0 mmoles), y carbonato de cesio (5,5 g, 17 mmoles) en DMF (100 mL) se agitó a la temperatura ambiente. Al cabo de 20 hrs. la reacción se filtró, la frita se lavó con metanol, y el producto filtrado se evaporó a vacío a 50°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano:acetato de etilo 4:1 después 2:1 como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,39 g, 95%) que cristalizó tras reposar al cabo de 3 días a la temperatura ambiente. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,05 (ddt, 1H, J = 17,3 Hz, 10,6 Hz, 5,0 Hz), 5,50 (ddd, 1H, J = 17,3 Hz, 3,3 Hz, 1,7 Hz), 5,33 (ddd, 1H, J = 10,6 Hz, 2,9 Hz, 1,5 Hz), 4,67 (dt, 2H, J = 4,9 Hz, 1,6 Hz), 2,40 (s, 3H).

2. 3-Metil-6-nitro-2-prop-2-enilfenol



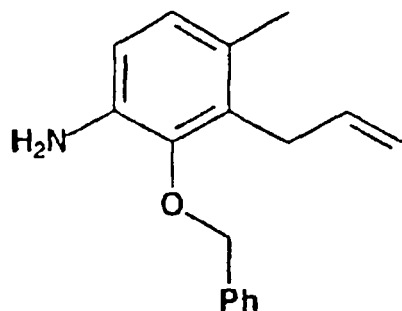
El 4-metil-1-nitro-2-prop-2-eniloxibenceno (7,11 g, 36,8 mmoles), preparado como en la etapa anterior, se calentó puro a 200°C en nitrógeno durante 3 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexano:DCM 1:1 como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (5,04 g, 71%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,93 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,50 (dt, 2H, J = 5,9 Hz, 1,7 Hz), 2,36 (s, 3R).

3. 1-Metil-4-nitro-3-(fenilmetoxi)-2-prop-2-enilbenceno



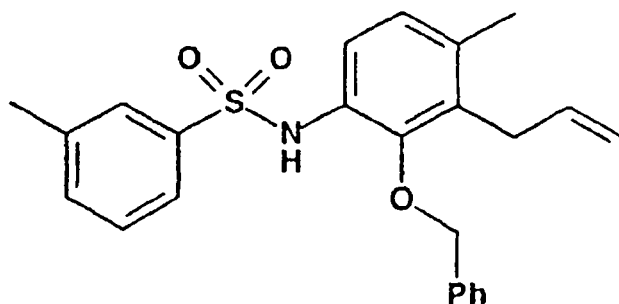
Se añadió una solución del producto de la etapa anterior (5,02 g, 26,0 mmoles), bromuro de bencilo (3,40 mL, 28,6 mmoles), y carbonato de cesio (17,2 g, 52,8 mmoles) en DMF (100 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto se adsorbió sobre sílice. Esto vertió sobre un lecho corto de sílice y se hizo eluir con DCM, y el eluato se evaporó para dar el compuesto del título (7,20 g, 98%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,46 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,93 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,51 (dt, 2H, J = 5,4 Hz, 1,9 Hz), 2,36 (s, 3H).

4. 4-Metil-2-(fenilmetoxi)-3-prop-2-enilfenilamina



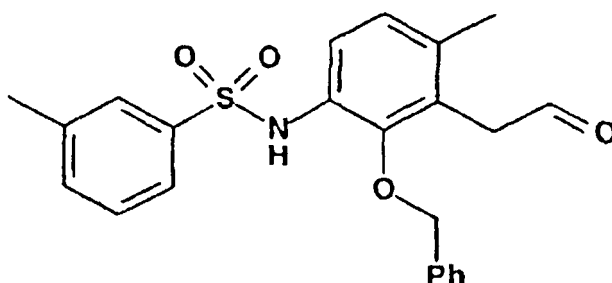
El producto de la etapa anterior (0,55 g, 1,94 mmoles) y dihidrato de cloruro de estaño(II) (2,89 g, 12,8 mmoles) se agitaron en etanol de grado reactivo (40 mL) a la temperatura ambiente. Al cabo de 20 horas la reacción se concentró *a vacío* y el residuo se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y DCM. La emulsión resultante se filtró, los sólidos y la capa acuosa se lavaron con DCM adicional, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron. El producto filtrado se evaporó después dando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (0,51 g, 90%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,78 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,97 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,64 (s ancho, 2H), 3,47 (dt, 2H, J = 5,7 Hz, 1,8 Hz), 2,20 (s, 3H).

5. [4-Metil-2-(fenilmetoxi)-3-prop-2-enilfenil][(3-metilfenil)sulfonyl]amina



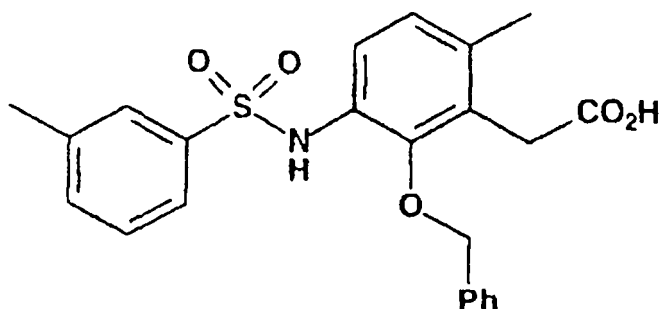
El producto de la etapa anterior (0,49 g, 1,92 mmoles) se disolvió en DCM (10 mL) y se trató con cloruro de m-toluenosulfonylo (0,37 g, 1,96 mmoles) y N-metilmorfolina (0,25 mL, 2,27 mmoles) a la temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas la reacción se concentró *a vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,72 g, 92%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (m, 2H), 7,35 (m, 8H), 6,89 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,80 (s, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,36 (dt, 2H, J = 5,3 Hz, 1,9 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

6. 2-(6-Metil-3-[(3-metilfenil)sulfonyl]amino)-2-(fenilmetoxi)fenil)etanol



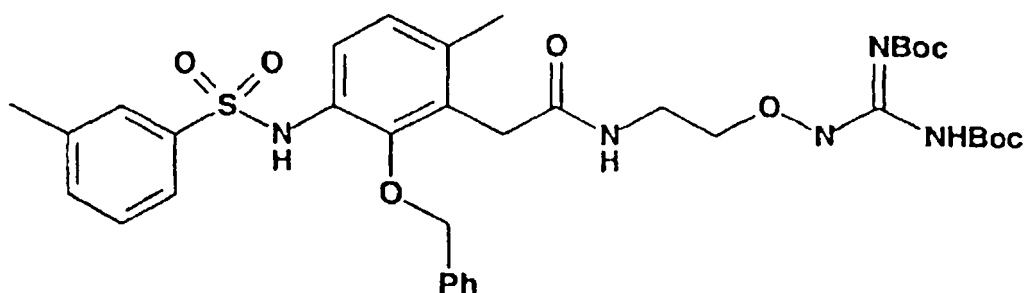
El producto de la etapa anterior (0,71 g, 1,74 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (25 mL) y se trató con una solución de peryodato de sodio (1,50 g, 7,01 mmoles) en agua (12 mL) y una solución al 2,5% en peso de tetróxido de osmio (0,25 mL, 0,02 mmoles) en 2-metil-2-propanol. Después de agitar 4 horas a la temperatura ambiente la reacción se diluyó con DCM, se lavó con bisulfito de sodio acuoso al 5%, agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El producto filtrado se concentró *a vacío* produciendo un aceite de color amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional.

7. Acido 2-(6-metil-3-[[3-(metilfenil)sulfonyl]amino]-2-(fenilmetoxi)fenil)acético

5
10
15

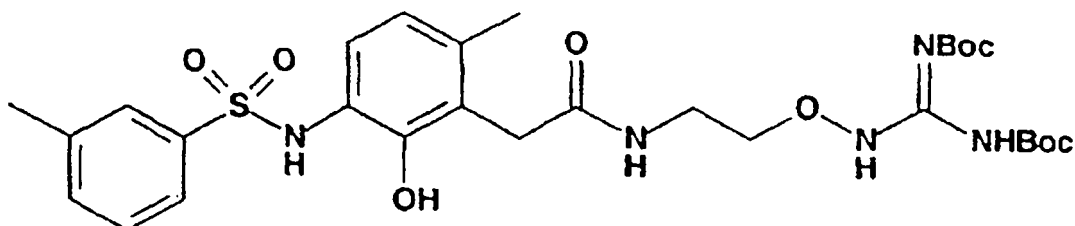
Una solución de dicromato sódico (0,79 g, 2,64 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (1,5 mL, 28 mmoles) en agua (25 mL) se añadió a una solución del producto de la etapa anterior en acetona (25 mL), y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. Tras añadir metanol (3 mL) y agitar durante 15 minutos adicionales, los disolventes orgánicos se eliminaron *a vacío* y la capa acuosa restante se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (metanol al 10% en DCM) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,51 g, 69% de la Etapa 5). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,31 (m, 4H), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,78 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calculado para C₂₃H₂₃NO₅S: 448,1 (M+Na), 425,1 (M+H). Encontrado: 448,1,425,9.

8. N-[2-({N,N'-Di-[t-butoxicarbonil]}guanidinooxi)etil]-2-(6-metil-3-[[3-(metilfenil)sulfonyl]amino]-2-(fenilmetoxi)fenil)acetamida

30
35
40

Una solución del producto de la etapa anterior (0,32 g, 0,75 mmoles), BOP (0,34 g, 0,77 mmoles), trietilamina (0,25 mL, 1,80 mmoles), y [N,N'-di(t-butoxicarbonil)-2-aminoetoxiguanidina (Tianbao Lu, *et al.* WO 99/26926 (1999)) (0,27 g, 0,76 mmoles), en DMF (15 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró *a vacío*, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El producto filtrado se concentró *a vacío* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (metanol al 7% en DCM como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,41 g, 76%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H), 7,93 (m, 11H), 7,55 (m, 3H), 7,36 (m, 8H), 6,90 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,84 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H, J = 8,8 Hz, 5,2 Hz), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

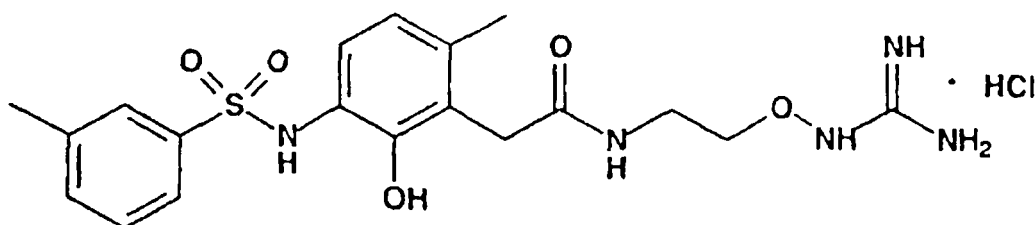
9. N-[2-({N,N'-Di-(t-butoxicarbonil)}guanidinooxi)etil]-2-(2-hidroxi-6-metil-3-[[3-(metilfenil)sulfonyl]amino]fenil)acetamida

55
60
65

El producto de la etapa anterior (0,41 g, 0,57 mmoles) y paladio (0) sobre carbono al 10% (60 mg) se disolvieron en etanol de grado reactivo (20 mL), se desgasificaron con nitrógeno y vacío, y se agitaron en un balón de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se filtró sobre Celite, la frita se lavó con metanol, el producto

filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (metanol al 5% en DCM como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (13,0 mg, 4%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 6,61 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,06 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,54 (dd, 2H, J = 8,7 Hz, 5,0 Hz), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H).

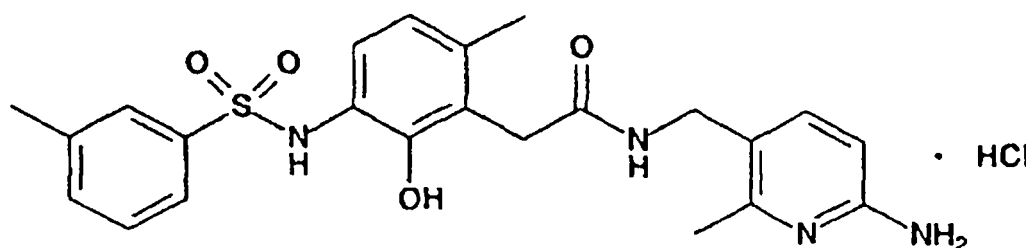
10. Sal hidrocioruro de N-[2-(guanidinoxi)etil]-2-(2-hidroxi-6-metil-3-[[3-(3-metilfenil)sulfonyl]amino]fenil)acetamida



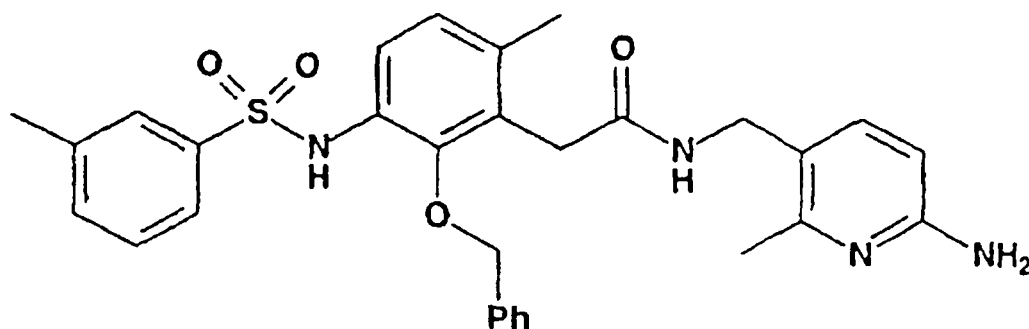
El producto de la etapa anterior (13,0 mg, 0,02 mmoles) se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (1 mL) a la temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas la reacción se concentró *a vacío* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (metanol al 12% en DCM como eluyente, saturado con amoníaco). El producto resultante se trató con HCl 4 N en etanol, se filtró, el producto filtrado se evaporó, y el sólido se lavó con éter dietílico y se secó a vacío dando el compuesto del título (5,0 mg, 52%) en forma de un sólido de color tostado. RMN H1 (300 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 6,56 (m, 2H), 3,91 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,61 (s, 2H), 3,47 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calculado para C₁₉H₂₅N₅O₅S: 436,1 (M+H). Encontrado: 436,2.

Ejemplo 10

Sal hidrocioruro de N-[(6-amino-2-metil(3-piridil))metil]-2-(2-hidroxi-6-metil-3-[[3-(3-metilfenil)sulfonyl]amino]fenil)acetamida



1. N-[(6-Amino-2-metil(3-piridil))metil]-2-(6-metil-3-[[3-(3-metilfenil)sulfonyl]amino]-2-(fenilmetoxi)fenil)acetamida

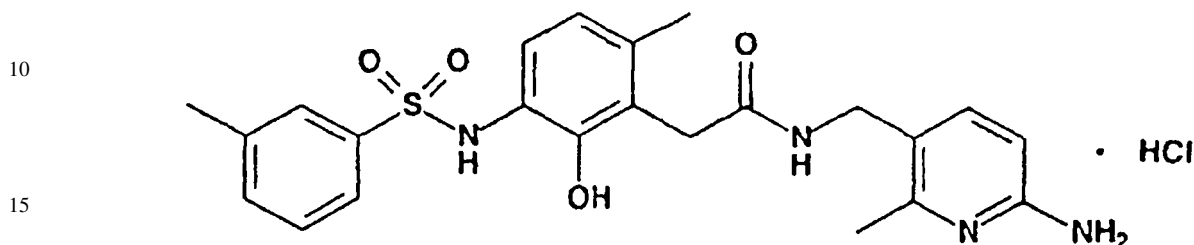


El producto del Ejemplo 9, etapa 7 (0,18 g, 0,42 mmoles), BOP (0,21 g, 0,47 mmoles), trietilamina (0,25 mL, 1,80 mmoles), y dihidrocioruro de 2-amino-5-aminometil-6-metilpiridina (Sanderson, P. E., *et al.* WO 97/01338 (1997)) (0,10 g, 0,48 mmoles), se disolvieron en DMF (10 mL) y se agitaron a la temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró *a vacío* y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (elución en gradiente: metanol del 10% al 15% en DCM) dando un producto impuro que se disolvió en DCM, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El producto filtrado evaporado después produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,23 g, 99%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,35 (m, 10H), 7,11 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,5 Hz),

ES 2 269 474 T3

6,22 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,60 (t ancho, 1H, J = 5,3 Hz), 4,49 (s, 2H), 4,37 (s ancho, 2H), 4,19 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,56 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calculado para C₃₀H₃₂N₄O₄S: 545,2 (M+H). Encontrado: 545,2.

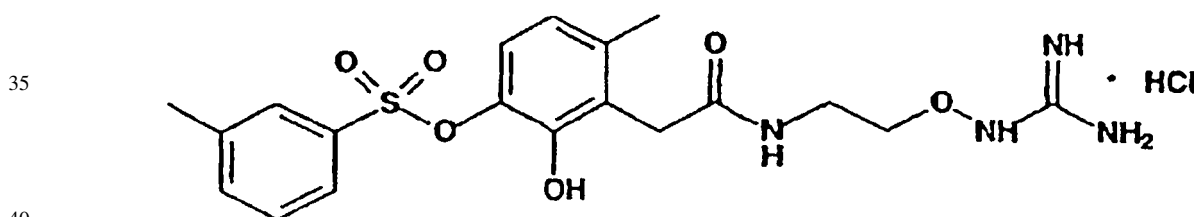
5 2. Sal hidroclicuro de N-[(6-amino-2-metil(3-piridil)metil]-2-(2-hidroxi-6-metil-3-[(3-metilfenil)sulfonyl]amino)fenil)acetamida



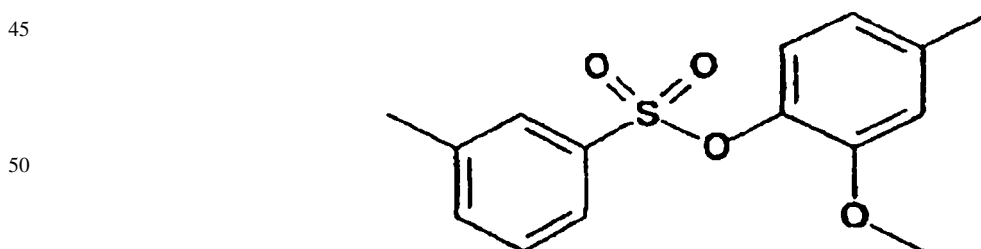
20 El producto de la etapa anterior (0,22 g, 0,41 mmoles) y paladio (0) sobre carbono al 10% (0,03 g) se disolvieron en etanol:THF 2:1 (30 mL), se desgasificaron con nitrógeno y vacío, y se agitaron en un balón de hidrógeno a la temperatura ambiente. Al cabo de 7 horas la reacción se filtró sobre Celite, la fritta se lavó con metanol, y el producto filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se trató con HCl 4 N en etanol (aprox. 3 mL), se evaporó a alto vacío, se disolvió en DCM, se filtró, y el producto filtrado se evaporó a alto vacío de nuevo dando el compuesto del título (0,14 g, 71%) en forma de un sólido de color beige claro. RMN H1 (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7,60 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,18 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calculado para C₂₃H₂₆N₄O₄S: 455,2 (M+H). Encontrado: 455,2.

Ejemplo 11

30 Ester 2-hidroxi-3-[(2-guanidinoxi-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-fenílico de ácido tolueno-3-sulfónico



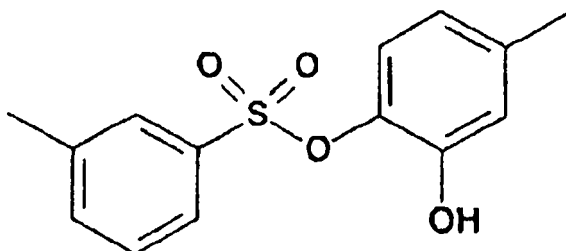
1. 3-Metilbencenosulfonato de 2-metoxi-4-metilfenilo



55 Una solución de cloruro de m-toluenosulfonilo (0,53 g, 2,78 mmoles) y 2-metoxi-4-metilfenol (0,38 g, 2,75 mmoles) en DCM (10 mL) se trató con trietilamina (0,5 mL, 3,6 mmoles) y se agitó a la temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas la reacción se concentró *a vacío*, el residuo se disolvió en hexano:DCM 1:1, se filtró, y el producto filtrado se evaporó a alto vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,79 g, 99%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s ancho, 1H), 7,66 (d ancho, 1H, J = 7,2 Hz), 7,45 (d ancho, 1H, J = 7,2 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,67 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

65

2. 3-Metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-4-metilfenilo



5

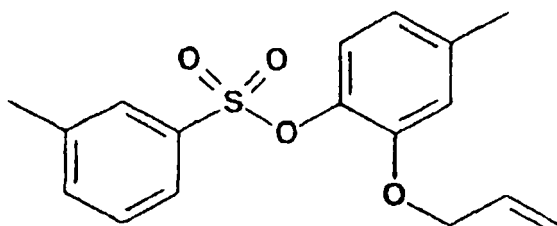
10

15

20

El producto de la etapa anterior (0,79 g, 2,72 mmoles) se disolvió en DCM (10 mL), se enfrió a -78°C , y se trató con tribromuro de boro 1 N en DCM (3,0 mL) en nitrógeno. Al cabo de 10 min se retiró el baño de hielo seco, y la reacción se agitó otra hora mientras se templaba a la temperatura ambiente. Tras sofocar lentamente con agua, la reacción se diluyó con DCM adicional, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El producto filtrado se concentró *a vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (elución en gradiente: hexano en DCM del 50% al 33% al 0%) dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (0,51 g, 68%). RMN H1 (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s ancho, 1H), 7,67 (d ancho, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,51 (d ancho, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,43 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,55 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

3. 3-Metilbencenosulfonato de 4-Metil-2-prop-2-eniloxifenilo



25

30

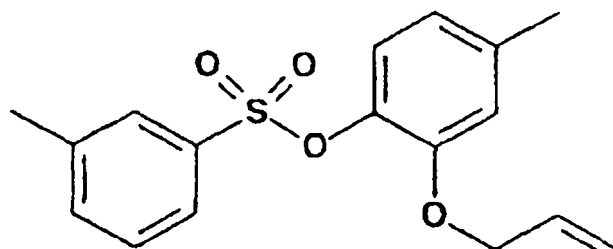
35

40

Una solución del producto de la etapa anterior (0,51 g, 1,83 mmoles), bromuro de alilo (0,20 mL, 2,30 mmoles), y carbonato de cesio (0,77 g, 2,40 mmoles) en DMF (25 mL) se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. La reacción se concentró *a vacío*, el residuo se disolvió en DCM, se filtró, y el producto filtrado se lavó con KOH 1 N acuoso, agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El producto filtrado evaporado después produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,54 g, 93%). RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,35 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,68 (m, 2H), 5,80 (ddt, 1H, $J = 17,3$ Hz, 10,6 Hz, 5,1 Hz), 5,28 (ddd, 1H, $J = 17,3$ Hz, 3,1 Hz, 1,6 Hz), 5,20 (ddd, 1H, $J = 10,6$ Hz, 2,8 Hz, 1,3 Hz), 4,29 (dt, 2H, $J = 5,1$ Hz, 1,5 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

45

4. 3-Metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-4-metil-3-prop-2-enilfenilo



50

55

60

65

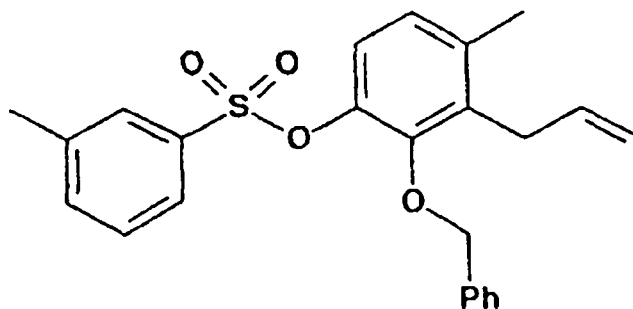
El producto de la etapa anterior (0,54 g, 1,70 mmoles) se calentó puro a 200°C durante 6 hrs., se enfrió a la temperatura ambiente, y se purificó dos veces mediante cromatografía en columna instantánea (primero con DCM:hexano 2:1, después con hexano:acetato de etilo 4:1 como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (84 mg, 16%). RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,36 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,74 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H, $J = 15,5$ Hz, 8,9 Hz), 2,61 (dd, 1H, $J = 15,5$ Hz, 7,6 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,24 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz).

ES 2 269 474 T3

5. 3-Metilbencenosulfonato de 4-metil-2-(fenilmetoxi)-3-prop-2-enilfenilo

5

10



15

20

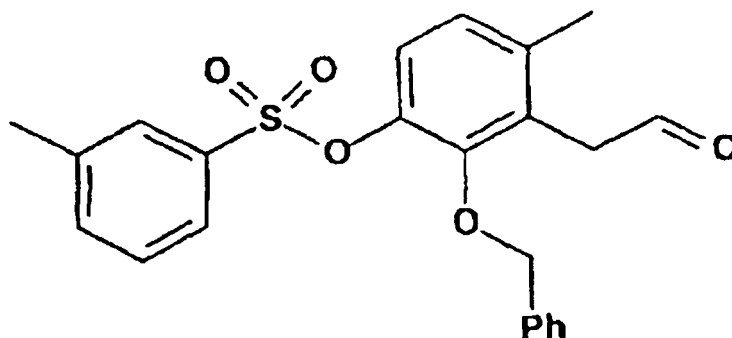
El producto de la etapa anterior (68 mg, 0,21 mmoles) y carbonato de cesio (0,19 g, 0,58 mmoles) se disolvieron en DMF (5 mL) y se trataron con bromuro de bencilo (0,05 mL, 0,42 mmoles) a la temperatura ambiente. Al cabo de 3 días la reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (50 mg, 58%). RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s ancho, 1H), 7,54 (d ancho, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 (m, 4H), 7,27 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,74 (ddt, 1H, J = 17,1 Hz, 10,2 Hz, 5,7 Hz), 4,93 (dc, 1H, J = 10,2 Hz, 1,7 Hz), 4,81 (s, 2H), 4,72 (dc, 1H, J = 17,1 Hz, 1,8 Hz), 3,30 (dt, 2H, J = 5,7 Hz, 1,7 Hz), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

25

6. 3-Metilbencenosulfonato de 4-metil-3-(2-oxoetil)-2-(fenilmetoxi)fenilo

30

35



40

45

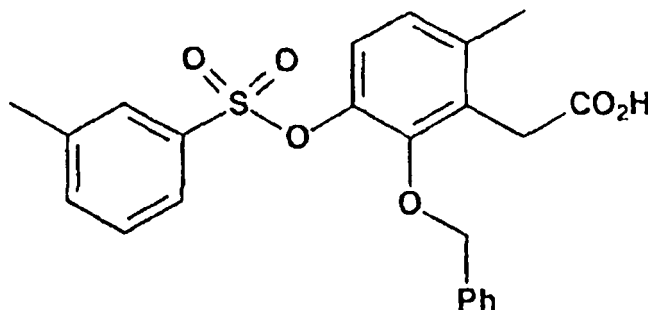
A una solución del producto de la etapa anterior (50 mg, 0,12 mmoles) y peryodato de sodio (0,12 g, 0,56 mmoles) en 5:1 acetonitrilo:agua (12 mL) se le añadió hidrato de cloruro de rutenio(III) (8 mg, 0,04 mmoles). La reacción se agitó durante 6 horas a la temperatura ambiente, se diluyó con DCM, y se lavó con bisulfito de sodio acuoso al 5%, agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el producto filtrado se evaporó dando el compuesto del título en forma de un aceite bruto que se utilizó sin purificación adicional.

50

55

60

7. Acido 2-[6-metil-3-[(3-metilfenil)sulfoniloxi]-2-(fenilmetoxi)fenil]acético



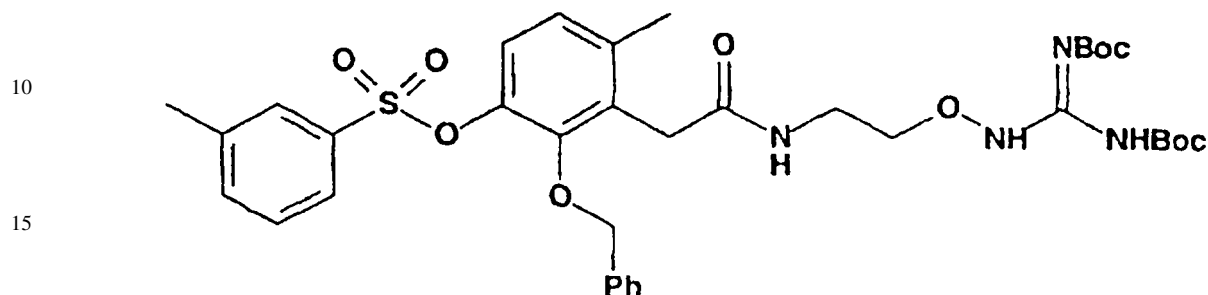
65

El producto de la etapa anterior se disolvió en acetona (5 mL) y se trató con una solución de dicromato sódico (65 mg, 0,22 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (1 mL) en agua (4 mL) a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 días la acetona se eliminó a vacío, y la capa acuosa restante se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó después con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el producto filtrado evaporado se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (metanol al 8% en DCM como eluyente) dando el compuesto del título (45 mg, 88% de la etapa 5) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (s ancho, 1H), 7,53 (d

ES 2 269 474 T3

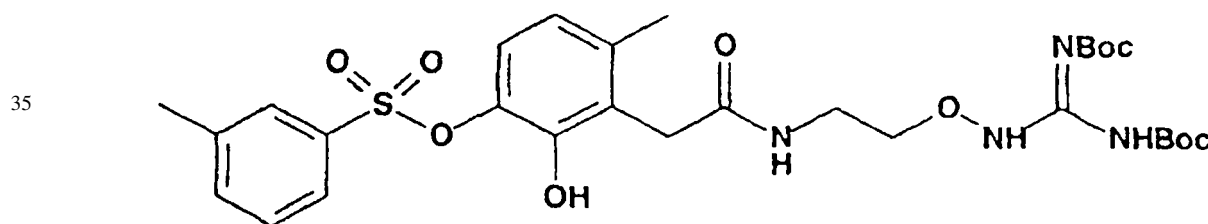
ancho, 1H, J = 7,8 Hz), 7,33 (d ancho, 1H, J = 7,6 Hz), 7,27 (m, 6H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,87 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

8. 3-Metilbencenosulfonato de 3-({N-[2-({N,N'-Di-[t-butoxicarbonil]}guanidinooxi)etil]carbamoil}metil)-4-metil-2-(fenilmetoxi)fenilo



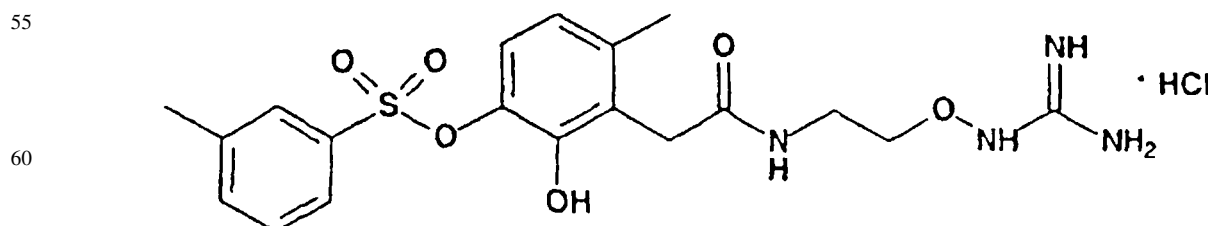
A una solución del producto de la etapa anterior (45 mg, 0,11 mmoles), BOP (48 mg, 0,11 mmoles), y [N,N'-di(t-butoxicarbonil)-2-aminoetoxiguanidina (Tianbao Lu, *et al.*, WO 99/26926 (1999)) (39 mg, 0,11 mmoles), en DMF (5 mL) se le añadió trietilamina (0,2 mL, 1,4 mmoles). Después de agitar durante 18 horas a la temperatura ambiente, la reacción se concentró *a vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (DCM:acetato de etilo 3:1 como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (61 mg, 79%). RMN H1 (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,58 (d ancho, 1H, J = 8,5 Hz), 7,48 (m, 1H), 7,36 (d ancho, 1H, J = 7,6 Hz), 7,29 (m, 7H), 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,92 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,50 (dd, 2H, J = 9,2 Hz, 5,2 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

9. 3-Metilbencenosulfonato de 3-({N-[2-({N,N'-Di-[t-butoxicarbonil]}guanidinooxi)etil]carbamoil}metil)-2-hidroxi-4-metilfenilo



El producto de la etapa anterior (61 mg, 0,08 mmoles) y paladio (0) sobre carbono al 10% (20 mg) se disolvieron en una mezcla 1:1:1 de THF, metanol, y agua (50 mL), se desgasificaron con nitrógeno y vacío, y se agitaron vigorosamente en un balón de hidrógeno a la temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas la reacción se filtró sobre Celite, la frita se lavó con metanol, y el producto filtrado evaporado se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo al 10% en DCM como eluyente) dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (40 mg, 74%). RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (s, 1H), 8,50 (t ancho, 1H, J = 4,9 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,59 (s ancho, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,08 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H, J = 8,7 Hz, 5,0 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

10. Sal hidrocloreto de 3-metilbencenosulfonato de 3-({N-[2-(guanidinooxi)etil]carbamoil}metil)-2-hidroxi-4-metilfenilo



El producto de la etapa anterior (40 mg, 0,06 mmoles) se disolvió en DCM (4 mL) y se trató con ácido trifluoroacético puro (1,5 mL) a la temperatura ambiente. Al cabo de 3 horas la reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (metanol al 20% en DCM saturado con gas amoníaco como eluyente), se trató con HCl 4 N en etanol, y se filtró. El producto filtrado evaporado se lavó con éter dietílico y se secó

ES 2 269 474 T3

a alto vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (17 mg, 57%). RMN H1 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,67 (m, 5H), 7,60 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 3,79 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,45 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calcd. para C₁₉H₂₄N₄O₆S: 437,1 (M+H). Encontrado: 437,3.

5

Ejemplo 12

Preparación de Tabletas

10 Se preparan tabletas conteniendo 25,0, 50,0, y 100,0 mg, respectivamente, de los siguientes compuestos activos como se ilustra más abajo:

15

- a. Sal trifluoroacetato de N-[2-(amidinoaminooxi)etil]-2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida; y
- b. Sal hidrocloreuro de N-[(6-amino-2-metil(3-piridil))metil]-2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida.

20

Tabletas para dosificaciones conteniendo 25-100 mg del compuesto activo

	<u>Cantidad-mg</u>			
25	Compuesto activo	25,0	50,0	100,00
	Celulosa microcristalina	37,25	100,0	200,0
	Almidón de maíz alimentario modificado	37,25	4,25	8,5
	Estearato de magnesio	0,50	0,75	1,5

30

Todos los compuestos activos, la celulosa, y una porción del almidón de maíz se mezclan y granulan hasta una pasta de almidón de maíz al 10%. La granulación resultante se tamiza, se seca y se combina con el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio. La granulación resultante se comprime después en tabletas conteniendo 25,0, 50,0, y 100,0 mg, respectivamente, de ingrediente activo por tableta.

35

Ejemplo 13

Preparación de Solución Intravenosa

40 Se prepara como sigue una dosificación intravenosa a partir de los compuestos activos indicados antes de los Ejemplo 1 y 2:

45

Compuesto activo	0,5-10,0 mg
Citrato de sodio	5-50 mg
Ácido cítrico	1-15 mg
Cloruro de sodio	1-8 mg
Agua para inyectables (USP)	c.s. para 1 ml

50

Utilizando las cantidades anteriores, el compuesto activo se disuelve a temperatura ambiente en una solución preparada previamente de cloruro de sodio, ácido cítrico, y citrato de sodio en Agua para Inyectables (USP, ver página 1636 de United States Pharmacopoeia/National Formulary de 1995, publicado por la United States Pharmacopoeia Convention Inc., Rockville, Maryland (1994).

55

Ejemplo 14

Inhibición *in vitro* de Enzimas Purificadas

60

Reactivos: Todas las sales tampón fueron obtenidas de Sigma Chemical Company (St. Louis, MO), y fueron de la mayor pureza disponible. Todos los sustratos enzimáticos N-benzoil-Phe-Val-Arg-p-nitroanilida (Sigma B7632), hidrocloreuro de N-benzoil-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilida (Sigma B2291), N-p-Tosil-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilida (Sigma T6140), N-Succinil-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilida (Sigma S7388) y N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilida (Sigma C7271) fueron obtenidas de Sigma, N-succinil-Ala-Ala-Pro-Arg-p-nitroanilida (BACHEM L-1720) y N-succinil-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilida (BACHEM-1770) fueron obtenidas de BACHEM (Kong of Prussia, PA).

65

La α -trombina humana, el factor Xa humano y la plasmina humana fueron obtenidos de Enzyme Research Laboratories (South Bend, Indiana). La α -quimotripsina bovina (Sigma C4129), la tripsina bovina (Sigma T8642) y la

ES 2 269 474 T3

uroquinasa de células de riñón humano (Sigma U5004) fueron obtenidas de Sigma. La elastasa leucocítica humana fue obtenida de Elastin Products (Pacific, MO).

5 Determinaciones de la K_i : Todos los análisis están basados en la capacidad del compuesto de ensayo para inhibir la hidrólisis catalizada por enzimas de un sustrato peptídico de p-nitroanilida. En una determinación de la K_i típica, el sustrato es preparado en DMSO, y diluido en un tampón de análisis que consta de HEPES 50 mM, NaCl 200 mM, pH 7,5. Las concentraciones finales para cada uno de los sustratos se enumeran más abajo. En general, las concentraciones de sustratos son menores que el valor de K_m determinado experimentalmente. Los compuestos de ensayo son preparados en forma de una solución de 1,0 g/ml en DMSO. Las diluciones son preparadas en DMSO produciendo 10 8 concentraciones finales abarcando un intervalo de concentración de 200 veces. Las soluciones enzimáticas son preparadas a las concentraciones enumeradas más abajo en el tampón de análisis.

En una determinación de K_i típica, en cada pocillo de una placa de 96 pocillos se pipetea 280 μ l de solución sustrato, 10 μ l de solución de compuesto de ensayo, y se deja que la placa se equilibre térmicamente a 37°C en un lector de placa de Molecular Devices durante más de 15 minutos. Las reacciones fueron iniciadas mediante la adición de una alícuota de 10 μ l de enzima y se registra el incremento de absorbancia a 405 nm durante 15 minutos. En los cálculos se utilizaron los datos correspondientes a menos del 10% de la hidrólisis del sustrato total. La razón de la velocidad (ritmo de cambio en la absorbancia como una función del tiempo) para una muestra que no contiene compuesto de ensayo se divide por la velocidad de una muestra que contiene un compuesto de ensayo, y se traza como una función de la concentración del compuesto de ensayo. Los datos se ajustan para una regresión lineal, y se calcula el valor de la pendiente de la línea. El inverso de la pendiente es el valor de K_i determinado experimentalmente.

Trombina: La actividad trombina fue evaluada como la capacidad para hidrolizar el sustrato N-succinil-Ala-Ala-Pro-Arg-p-nitroanilida. Se prepararon soluciones sustrato a una concentración de 32 mM ($32 \text{ mM} \ll K_m = 180 \text{ mM}$) en tampón de análisis. La concentración de DMSO final fue del 4,3%. La α -trombina humana purificada se diluyó en tampón de análisis hasta una concentración de 15 nM. Las concentraciones finales fueron: [trombina] = 0,5 nM, [sustrato N-succinil-Ala-Ala-Pro-Arg-p-nitroanilida] = 32 mM.

Factor X [FXa]: La actividad FXa fue evaluada como la capacidad para hidrolizar el sustrato hidrocloreuro de N-benzoil-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilida. Se prepararon soluciones sustrato a una concentración 51 mM ($51 \ll K_m = 1,3 \text{ mM}$) en tampón de análisis. La concentración de DMSO final fue del 4,3%. El Factor X humano activado purificado fue diluido en tampón de análisis hasta una concentración 300 nM. Las concentraciones de reactivo finales fueron: [FXa] = 10 nM, [hidrocloreuro de N-benzoil-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilida] = 51 mM.

35 Plasmina: La actividad plasmina fue evaluada como la capacidad para hidrolizar la N-p-Tosil-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilida. Se prepararon soluciones sustrato a una concentración 37 mM ($37 \text{ mM} \ll K_m = 243 \text{ mM}$) en tampón de análisis. La concentración de DMSO final fue del 4,3%. La plasmina humana purificada fue diluida en tampón de análisis hasta una concentración 240 nM. Las concentraciones de reactivo finales fueron: [Plasmina] = 8 nM, [N-p-Tosil-Gly-Pro-Lys-p-nitroanilida] = 37 mM.

40 Quimotripsina: La actividad quimotripsina fue evaluada como la capacidad para hidrolizar la N-succinil-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilida. Se prepararon soluciones sustrato a una concentración 14 mM ($14 \text{ mM} \ll K_m = 62 \text{ mM}$) en tampón de análisis. La concentración de DMSO final fue del 4,3%. La quimotripsina bovina purificada fue diluida en tampón de análisis hasta una concentración 81 nM. Las concentraciones de reactivo finales fueron: [Quimotripsina] = 2,7 nM, [N-succinil-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilida] = 14 mM.

50 Tripsina: La actividad tripsina fue evaluada como la capacidad para hidrolizar la N-benzoil-Phe-Val-Arg-p-nitroanilida. Se prepararon soluciones sustrato a una concentración 13 mM ($13 \text{ mM} \ll K_m = 291 \text{ mM}$) en tampón de análisis. La concentración de DMSO final fue del 4,3%. La tripsina bovina purificada fue diluida en tampón de análisis hasta una concentración 120 nM. Las concentraciones de reactivo finales fueron: [Tripsina] = 4 nM, [N-benzoil-Phe-Val-Arg-p-nitroanilida] = 13 mM.

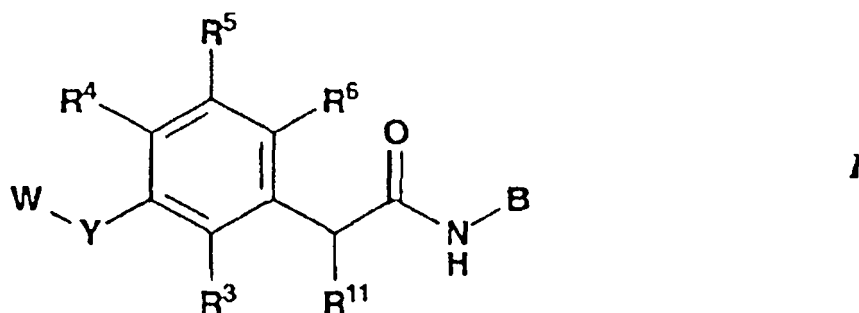
55 Elastasa: La actividad elastasa fue evaluada como la capacidad para hidrolizar la N-succinil-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilida. Se prepararon soluciones sustrato a una concentración 19 mM ($19 \text{ mM} \ll K_m = 89 \text{ mM}$) en tampón de análisis. La concentración de DMSO final fue del 4,3%. La elastasa leucocítica humana purificada fue diluida en tampón de análisis hasta una concentración 750 nM. Las concentraciones de reactivo finales fueron: [Elastasa] = 25 nM, [N-succinil-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilida] = 19 mM.

60 Uroquinasa: La actividad uroquinasa fue evaluada como la capacidad para hidrolizar la N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilida. Se prepararon soluciones sustrato a una concentración 100 mM ($100 \text{ mM} < K_m = 1,2 \text{ mM}$) en tampón de análisis. La concentración de DMSO final fue del 4,3%. La uroquinasa de riñón humano purificada fue diluida en tampón de análisis hasta una concentración 1,2 nM. Las concentraciones de reactivo finales fueron: [Uroquinasa] = 40 nM, [N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilida] = 100 mM.

65 Los resultados indican que los compuestos de los Ejemplo 1 a 11 tienen valores de K_i para la trombina humana de entre 0,0028 y 20 μ M. El compuesto del Ejemplo 5 tiene una K_i de 0,0028 μ M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde:

20 W es hidrógeno, R¹, R¹OC(O), R¹C(O), R¹(CH₂)_sNHC(O), R¹S(O)₂, o

(R¹)₂CH(CH₂)_sC(O), donde s es 0-4;

25 R¹ es

R²,

R²(CH₂)_tC(R¹²)₂, donde t es 0-3, y cada R¹² puede ser igual o diferente,

30 (R²)(OR¹²)CH(CH₂)_p, donde p es 1-4,

(R²)₂(OR¹²)C(CH₂)_p, donde p es 1-4,

35 R²C(R¹²)₂(CH₂)_t, donde t es 0-3, y cada R¹² puede ser igual o diferente, donde (R¹²)₂ puede formar también un anillo con C representado por cicloalquilo C₃-C₉,

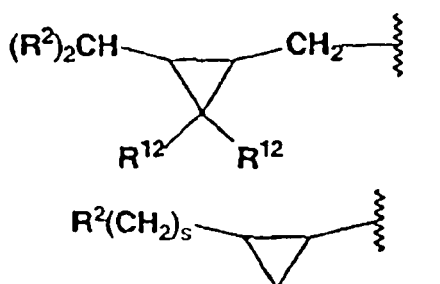
40 R²CF₂C(R¹²)₂(CH₂)_q, donde q es 0-2, y cada R¹² puede ser igual o diferente, donde (R¹²)₂ puede formar también un anillo con C representado por cicloalquilo C₃-C₉,

45 R²CH₂C(R¹²)₂(CH₂)_q, donde q es 0-2, y cada R¹² puede ser igual o diferente, donde (R¹²)₂ puede formar también un anillo con C representado por cicloalquilo C₃-C₉,

(R²)₂CH(CH₂)_r, donde r es 0-4 y cada R² puede ser igual o diferente, y donde (R²)₂ puede formar también un anillo con CH representado por cicloalquilo C₃-C₉, alquilo bicíclico C₇-C₁₂, alquilo tricíclico C₁₀-C₁₆, o un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros que puede ser saturado o insaturado, y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre los grupos formados por N, O y S,

50 R²O(CH₂)_p, donde p es 2-4,

55 (R₂)₂CF(CH₂)_r, donde r es 0-4 y cada R² puede ser igual o diferente, (R²)₂ puede formar también un anillo con C representado por cicloalquilo C₃-C₉, alquilo bicíclico C₇-C₁₂, alquilo tricíclico C₁₀-C₁₆, o un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros que puede ser saturado o insaturado, y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S,



ES 2 269 474 T3

donde s es 0 o 1, o

$R^2CF_2C(R^{12})_2$;

5 R^2 es

fenilo, naftilo, o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, hidroxilo, CF_3 , OCF_3 , $COOH$, $CONH_2$, o SO_2NH_2 ,

10 un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 9 a 10 miembros o un anillo no heterocíclico que puede ser saturado o insaturado, donde el anillo heterocíclico contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, y donde el anillo heterocíclico o no heterocíclico no está sustituido o está sustituido con halógeno o hidroxilo,

15 alquilo C_1-C_{12} , no sustituido o sustituido con uno o más de hidroxilo, $COOH$, amino, arilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_9 , CF_3 , $N(CH_3)_2$, heteroarilo, o heterocicloalquilo,

CF_3 ,

20 cicloalquilo C_3-C_9 , no sustituido o sustituido con arilo,

alquilo bicíclico C_7-C_{12} , o

alquilo tricíclico $C_{10}-C_{16}$;

25 Y es -NH- o -O-;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heteroarilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, haloalcoxi, hidroxialquilo, ciano, nitro, $-CO_2R^x$, $-CH_2R^x$ o $-OR^x$, donde R^x , en cada caso, es independientemente uno de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} o cicloalquilo C_3-C_9 donde dichos grupos alquilo C_1-C_{12} o cicloalquilo C_3-C_9 pueden tener opcionalmente una o más insaturaciones;

R^{11} es hidrógeno, alquilo, o alqueno;

35 R^{12} es

hidrógeno o halógeno,

40 fenilo, naftilo, o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, hidroxilo, CF_3 , OCF_3 , $COOH$, o $CONH_2$,

un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 9 a 10 miembros que puede ser saturado o insaturado, y que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, alquilo C_1-C_{12} , no sustituido o sustituido con uno o más de hidroxilo, $COOH$, amino, arilo C_6-C_{14} , heteroarilo, o heterocicloalquilo,

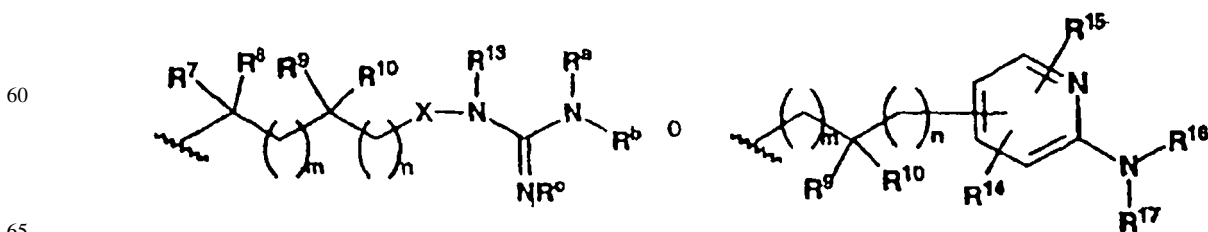
45 CF_3 ,

cicloalquilo C_3-C_9 ,

50 alquilo bicíclico C_7-C_{12} , o

alquilo tricíclico $C_{10}-C_{16}$;

55 B se selecciona del grupo formado por:



ES 2 269 474 T3

donde

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoaminoalquilo, dialquilaminoalquilo o carboxialquilo;

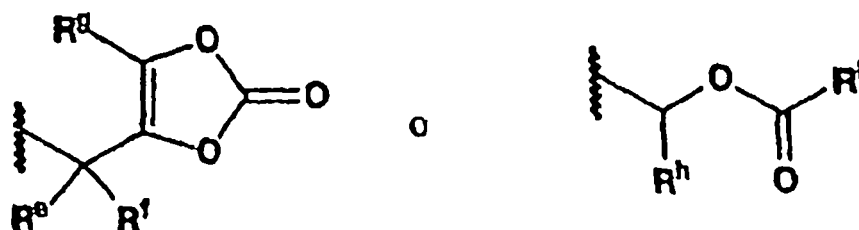
o R^7 y R^8 se toman juntos para formar $-(CH_2)_u-$, donde u es de 2 a 7, mientras que R^9 y R^{10} se definen como antes;

o R^9 y R^{10} se toman juntos para formar $-(CH_2)_y-$, donde y es de 2 a 7, mientras que R^7 y R^8 se definen como antes;

o R^7 y R^9 se toman juntos para formar $-(CH_2)_z-$, donde z es 0 (un enlace) o de 1 a 7, mientras que R^8 y R^{10} se definen como antes;

X es $-O-$, $-NR^{18}-$, o $-CH=N-$ (donde N está unido a NR^{13}) donde R^{18} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, donde dichos alquilo, cicloalquilo o arilo están sustituidos opcionalmente con amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi, hidroxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, acilamino, ciano o trifluorometilo;

R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxycarboniloxi, ciano o $-CO_2R^w$, donde R^w es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 , arilo C_6-C_{14} , ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} ,



donde R^e y R^f son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , o arilo C_6-C_{14} , R^g es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , o arilo C_6-C_{14} , R^h es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenoilo C_2-C_6 , o arilo C_6-C_{14} , y R^i es ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} o alquilo C_1-C_6 ,

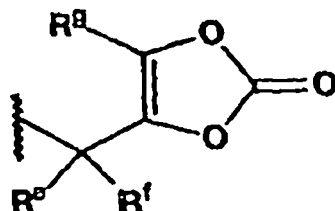
n es de cero a 8; y

m es de cero a 6;

R^{13} es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, aralquilo, arilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcoxi C_1-C_{20} , aril(C_6-C_{14})oxi, o alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo;

R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halógeno o alcoxi; y

R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alcoxycarbonilo, ciano o $-CO_2R^j$, donde R^j es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 , arilo C_6-C_{14} , ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} , halo(C_1-C_{12})alquilo o



donde R^e , R^f y R^g son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ,

y donde, a no ser que se defina de otro modo, y cuando se utilice por sí mismo o como parte de otro grupo:

el término "alquilo" hace referencia a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono;

ES 2 269 474 T3

el término “alquenilo” hace referencia a un radical de cadena lineal o ramificada de 2-20 átomos de carbono;

el término “alquinilo” hace referencia a un radical de cadena lineal o ramificada de 2-20 átomos de carbono, donde existe al menos un enlace triple entre dos de los átomos de carbono de la cadena;

el término “alcoxi” hace referencia a un radical de cadena lineal o ramificada de 1-20 átomos de carbono, unido a un átomo de carbono;

el término “arilo” hace referencia a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen 6-14 átomos de carbono en la porción anular;

el término “heteroarilo” hace referencia a grupos que tienen de 5 a 14 átomos anulares; 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre;

el término “aralquilo” hace referencia a un grupo alquilo C_1-C_{12} que tiene un sustituyente arilo;

el término “cicloalquilo” hace referencia a grupos cicloalquilo que contienen de 3 a 9 átomos de carbono;

el término “monoalquilamina” hace referencia a un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono;

el término “dialquilamina” hace referencia a un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo, que tienen cada uno de 1 a 12 átomos de carbono.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 , halógeno, alquenilo C_2-C_{20} , alquinilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{14} , ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} , heteroarilo, haloalquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , aril(C_6-C_{14})oxi, heteroariloxi, halo(C_1-C_{20})alcoxi o hidroxialquilo C_1-C_{12} ;

R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} o alquenilo C_2-C_{20} ;

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , ar(C_6-C_{14})alquilo C_1-C_{12} , arilo C_6-C_{14} , hidroxialquilo C_1-C_{12} , aminoalquilo C_1-C_{12} , monoalquil(C_1-C_{12})aminoalquilo C_1-C_{12} , dialquil(C_1-C_{12})aminoalquilo C_1-C_{12} , o carboxialquilo C_1-C_{12} ;

R^{18} es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 o arilo C_6-C_{14} , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con amino, monoalquil(C_1-C_{12})amino, dialquil(C_1-C_{12})amino, alcoxi C_1-C_{20} , hidroxilo, carboxilo, alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo, aril(C_6-C_{14})oxicarbonilo, ar(C_6-C_{14})alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo, arilo C_6-C_{14} , heteroarilo C_5-C_{10} , acilamino, ciano o trifluorometilo;

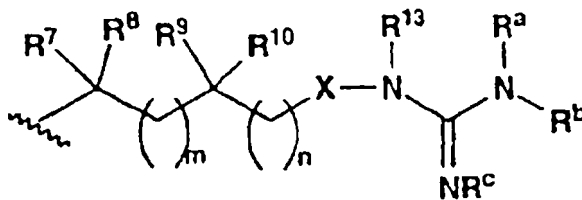
R^a , R^b y R^c son independientemente alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{20} , aril(C_6-C_{14})oxi, ar(C_6-C_{14})alcoxi C_1-C_{20} , o alcoxi(C_1-C_{20})carboniloxi;

R^{13} es alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{20} , aril(C_6-C_{14})oxi o alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo;

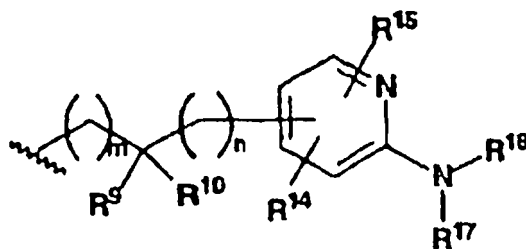
R^{14} y R^{15} son independientemente alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_9 o alcoxi C_1-C_{20} ;

R^{16} y R^{17} son independientemente alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{20} , aril(C_6-C_{14})oxi o alcoxi(C_1-C_{20})carbonilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es



4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde B es



5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde Y es -NH-

6. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, donde W es R¹ o R¹S(O)₂,

donde R¹ es R² y R² es cualquiera de fenilo, naftilo, o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, CF₃, OCF₃, COOH, CONH₂, o SO₂NH₂ o alquilo C₁-C₇ sustituido con arilo.

7. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, donde W es R¹, donde W¹ es R², o R²CF₂C(R¹²)₂(CH₂)_q y R² es cualquiera de fenilo, naftilo, o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, CF₃, OCF₃, COOH, CONH₂, o SO₂NH₂ o alquilo C₁-C₇ sustituido con arilo; R¹² es hidrógeno, y q es cero.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-7, donde R⁶ es alquilo C₁-C₆ o halógeno.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, donde R⁶ es metilo, cloro o flúor.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, donde R⁶ es cloro mientras que R³ es flúor o hidroxilo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-10, donde R¹¹ es hidrógeno.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 5-11, donde cada uno de R^a, R^b, R^c y R¹³ es hidrógeno.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-12, donde cada uno de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

N-[2-(Amidinoaminoxi)etil]-2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida;

N-[(6-Amino-2-metil(3-piridil))metil]-2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida;

N-[(6-Amino-2,4-dimetil(3-piridil))metil]-2-{3-[(2,2-difluoro-2-fenilet)amino]-6-cloro-2-fluorofenil}acetamida;

N-[2-(Amidinoaminoxi)etil]-2-(3-{(2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil)amino}-6-cloro-2-fluorofenil)acetamida;

N-[(6-Amino-2-metil(3-piridil))metil]-2-(3-[[2,2-difluoro-2-(4-fluoronaftil)etil]amino]-6-cloro-2-fluorofenil)acetamida;

N-[2-(Guanidinoxi)etil]-2-(3-{[bencilsulfonil]amino}fenil)acetamida;

N-[2-(Guanidinoxi)etil]-2-(2-cloro-5-{[bencilsulfonil]amino}fenil)acetamida;

N-[2-(Guanidinoxi)etil]-2-(2-metil-5-{[bencilsulfonil]amino}fenil)acetamida;

N-[2-(Guanidinoxi)etil]-2-(2-hidroxi-6-metil-3-{[(3-metilfenil)sulfonil]amino}fenil)acetamida;

N-[(6-Amino-2-metil(3-piridil))metil]-2-(2-hidroxi-6-metil-3-{[(3-metilfenil)sulfonil]amino}fenil)acetamida; o éster 2-hidroxi-3-[(2-guanidinoxi-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-fenílico de ácido tolueno-3-sulfónico

ES 2 269 474 T3

o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, que comprende adicionalmente al menos uno de un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario o un agente trombolítico.

10

17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, donde dicho compuesto está presente en una cantidad de entre 0,1 y 500 mg.

18. El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la fabricación de un medicamento para tratar la proteólisis aberrante, la trombosis, la isquemia, la apoplejía, la reestenosis o la inflamación en un mamífero.

15

19. El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de estados **caracterizados** por trombosis venosa o arterial anómala, que implica la producción o la acción de la trombina en un mamífero.

20

20. Un dispositivo médico para el uso en la recogida de sangre, el almacenamiento de sangre o la circulación de sangre, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 embebido en o anclado físicamente a dicho dispositivo médico.

25

21. Un dispositivo médico según la reivindicación 20, que es un catéter, un stent, una máquina de diálisis de sangre, una jeringa o tubo para la recogida de sangre, o un conducto para sangre.

22. Un método *in vitro* para inhibir la acción de una enzima proteolítica, que comprende poner en contacto dicha enzima con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

30

23. Un método según la reivindicación 22, donde dicha enzima es la elastasa de leucocito neutrófilo, la quimotripsina, la tripsina, la uroquinasa, el activador del plasminógeno, la elastasa pancreática, la catepsina G, la trombina o el factor Xa.

35

24. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para la fabricación de un medicamento para inhibir la acción de una enzima proteolítica.

25. El uso según la reivindicación 24, donde dicha enzima es la elastasa de leucocito neutrófilo, la quimotripsina, la tripsina, la uroquinasa, el activador del plasminógeno, la elastasa pancreática, la catepsina G, la trombina o el factor Xa.

40

26. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 15-17 para la administración oral.

27. Un compuesto de la Reivindicación 1, donde u es de 2 a 5.

45

28. Un compuesto de la Reivindicación 1, donde v es de 2 a 5.

29. Un compuesto de la Reivindicación 1, donde y es de 0 a 4.

50

55

60

65