

31



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

05 - 49707

54 TÍTULO **"DERIVADOS DEL ACIDO MANDELICO"**

1

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 213/00

A61K31/155, A61P7/02

71 SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA**

74 REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

T.P. 53.215

22 BOGOTÁ, D.C.

23 May 2005

(FORMA P 10)

202099

SS

PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 05349787 00200000 Folios: 403
 Fecha (RIB): 2005-05-23 17:07:29
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 25-05-05

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: 124, Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: BANNER, David, William; GOBBI, Luca, Claudio; GROEBKE, ZBINDEN, Katrin; OBST, Ulrike y STAHL, Christoph, Martin.

Dirección: Neubadstrasse 129, HC-4054 Basel; Rohrhagstrasse 14, CH-4104 Oberwil; Wettsteinallee 64, CH-4058 Basel; Therwilerstrasse 41, CH-4153 Reinach y Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/013087Fecha: 21/11/03Publicación Internacional No. WO 2004/048335 A2Fecha: 10/06/04

⑥

Título (54) "DERIVADOS DEL ACIDO MANDELICO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 213/00

A61K31/155; A61P7/02

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

25/11/02

02026365.3

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 36.751Fecha: 18-05-05

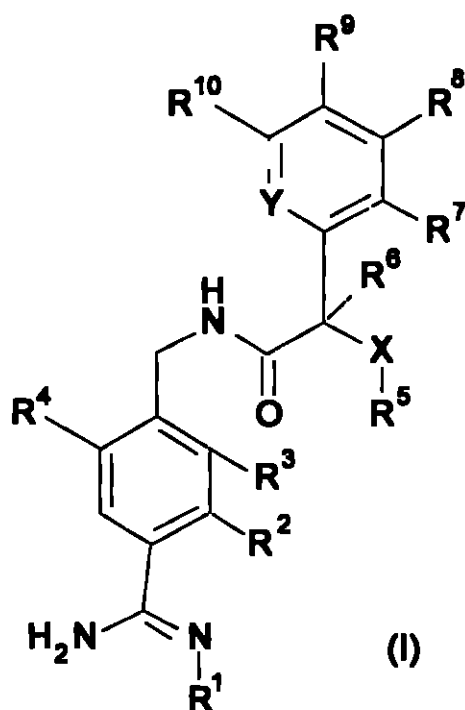
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a la descripción y a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE, ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C O 39 690 713 Usaquén TP 53 215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 85849707 00000000 Folios: 408
Fecha (AMD): 2005-05-23 17:07:29
Tramite : 811 PCT-PATENT 378 FASE MACI 411 PRESENTA:
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 36,751
FECHA : MAYO 18 DE 2005

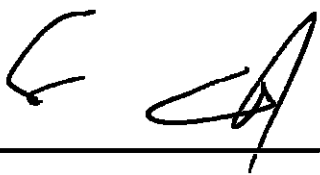
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLOPEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37737038	18/05/2005	8,937,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 443,000.00
TOTAL :			\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad Industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perdir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domicled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 6th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

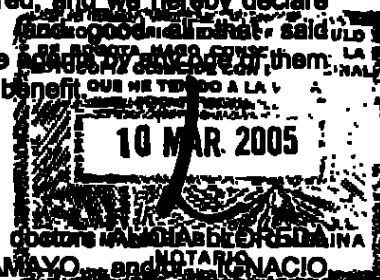
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procurator

Denise Ströbel
Mandatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

(ss)

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehle a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pleito de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strehle came both, Swiss citizens and Swiss resident to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

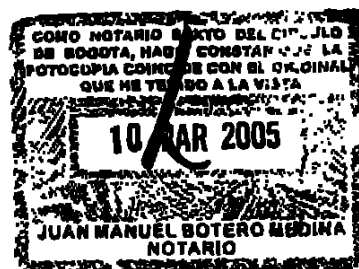
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Alig. Prot. ... 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. J. J. J.*

3. in his/her function as *Att. Notar*

4. and certified by the seal of the: *Basle*

Certified: **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

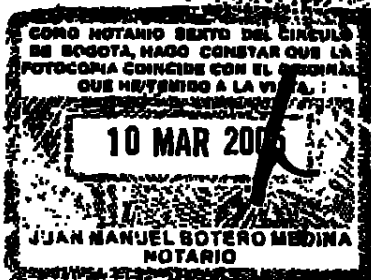
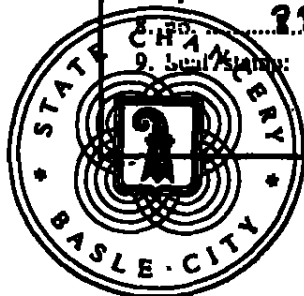
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **2835/11 226**

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *R*

Heidi Egg



TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

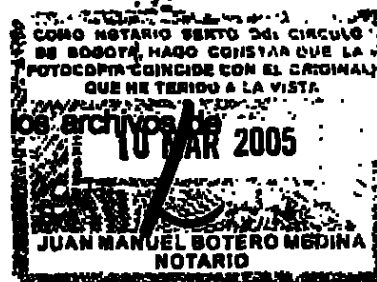
Fdo.: firma ilegible

Ruedi Egge

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Uso de Uricoechea
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia



Folios 849
 Extraord.
 Folios 11
 to 7 de los
 2

MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES

358651

Mano Unicoehera

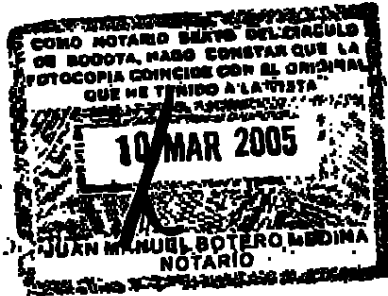
CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12:12

JCS

JEFE DE LEGALIZACIONES
 BOGOTÁ D.C.





FORMAT DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Incorporated in Mexico

7

Expediente No		No de Folios
05049707		7
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA ✓	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS	
Observaciones		
Aste Final		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13087

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D213/56 C07D213/65 C07D213/30 C07D271/06 C07D239/42
C07D213/38 C07D213/73 C07C257/18 C07C259/18 C07C243/38
C07C271/66 C07D211/46 C07D309/12 C07D265/36 C07D295/14

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, EMBASE, BIOSIS, PAJ, Dato WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X, P	WO 03/020710 A (ASTRAZENECA UK LTD ; WALLBERG ANDREAS CHRISTER (SE); ASTRAZENECA AB) Marzo 13, 2003 (2003-03-13) ejemplos 41, 42 —	1, 30, 31
X	WO 02/062829 A (HARAMURA MASAYUKI; KOGA TAKAKI (JP); SATO HARUHIKO (JP); KADONO SH) Agosto 15, 2002 (2002-08-15) el documento completo —	1-24, 30-32 36-38
Y	—	1-32, 36-38
Y	WO 02/37937 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; SUTTON JAMES C JR (US); WU SHUNG C (US)); Mayo 16, 2002 (2002-05-16) resumen; reivindicaciones — -/-	1-32, 36-38

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

1 de Junio de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

09/06/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Frelon, D

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13087

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D521/00 C07D311/04 A61K31/155

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 02/34711 A (BABU YARLAGADDA S; CHAND POORAN (US); EL KATTAN YAHYA (US); KOTIAN) Mayo 2, 2002 (2002-05-02) resumen; reivindicaciones 6-44	1-32, 36-38
Y	WO 02/28823 A (AVENTIS PHARMA GMBH) Abril 11, 2002 (2002-04-11) resumen; reivindicaciones	1-32, 36-38
Y	WO 02/16315 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) Febrero 28, 2002 (2002-02-28) páginas 3-4; reivindicaciones	1-32, 36-38
Y	WO 02/10127 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) Febrero 7, 2002 (2002-02-07) resumen; reivindicaciones	1-32, 36-38
	-/-	

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'I' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

1 de Junio de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Frelon, D

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

10 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13087

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 01/92214 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) Diciembre 6, 2001 (2001-12-06) páginas 4-5; reivindicaciones	1-32, 36-38
Y	WO 01/90051 A (HOFFMANN LA ROCHE) Noviembre 29, 2001 (2001-11-29) páginas 18-19; reivindicaciones	1-32, 36-38
Y	WO 01/68605 A (PARLOW JOHN J; PHARMACIA CORP (US); SOUTH MICHAEL S (US)) Septiembre 20, 2001 (2001-09-20) resumen; reivindicaciones	1-32, 36-38
Y	WO 00/35858 A (HOFFMANN LA ROCHE) Junio 22, 2000 (2000-06-22) citado en la solicitud página 19; reivindicaciones	1-32, 36-38
Y	EP 1 078 917 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) Febrero 28, 2001 (2001-02-28) resumen; reivindicaciones	1-32, 36-38
Y	EP 0 921 116 A (HOFFMANN LA ROCHE) Junio 9, 1999 (1999-06-09) páginas 12-13; reivindicaciones	1-32, 36-38
A	OBST U ET AL: "RECONOCIMIENTO MOLECULAR EN EL SITIO ACTIVADO DE LA TROMBINA: DISEÑO Y SINTESIS BASADOS EN LA ESTRUCTURA DE POTENTES Y SELECTIVOS INHIBIDORES DE TROMBINA Y LOS RAYOS X DE LAS ESTRUCTURAS DEL CRISTAL DE DOS COMPLEJOS INHIBIDOR-TROMBINA". CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 4, no. 4. Abril 1997 (1997-04), páginas 287-295, XP002950284 ISSN: 1074-5521 figura 1	1-32, 36-38
A	HILPERT K ET AL: "DISEÑO Y SINTESIS DE POTENTES Y ALTAMENTE SELECTIVOS INHIBIDORES DE TROMBINA" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 37, no. 23, Noviembre 11, 1994 (1994-11-11), páginas 3889-3901, XP000561935 ISSN: 0022-2623 el documento completo	1-32, 36-38

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13087

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	HANESSION S ET AL: "Síntesis de sulfonamidas bicíclicas funcionalmente diversas como análogos de prolina restringidas y aplicación al diseño de inhibidores potenciales de trombina" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 35, Agosto 25, 2003 (2003-08-25), páginas 7047-7056, XP004448510 ISSN: 0040-4020 el documento completo	1-32, 36-38

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la hoja segunda) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13087

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 33-35 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13087

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03020710	A	13-03-2003	WO 03020710 A1	13-03-2003
WO 02062829	A	15-08-2002	EP 1364960 A1 WO 02062829 A1 US 2004087511 A1	26-11-2003 15-08-2002 06-05-2004
WO 0237937	A	16-05-2002	AU 3123502 A CA 2426716 A1 EP 1332129 A2 HU 0303901 A2 WO 0237937 A2 US 2002151545 A1 AU 2726902 A CA 2428191 A1 EP 1332131 A2 WO 0242273 A2 US 2003166685 A1 US 2004077865 A1	21-05-2002 16-05-2002 06-08-2003 01-03-2004 16-05-2002 17-10-2002 03-06-2002 30-05-2002 06-08-2003 30-05-2002 04-09-2003 22-04-2004
WO 0234711	A	02-05-2002	AU 1339302 A CA 2426430 A1 WO 0234711 A1 EP 1383731 A1 US 6699994 B1	06-05-2002 02-05-2002 02-05-2002 28-01-2004 02-03-2004
WO 0228823	A	11-04-2002	EP 1193248 A1 AU 9382401 A CA 2423857 A1 WO 0228823 A1 EP 1339673 A1 JP 2004512280 T US 2004034027 A1 US 2003027828 A1	03-04-2002 15-04-2002 11-04-2002 11-04-2002 03-09-2003 22-04-2004 19-02-2004 06-02-2003
WO 0216315	A	28-02-2002	DE 10040783 A1 AU 8211301 A BR 0113344 A CA 2415838 A1 CN 1469860 T CZ 20030414 A3 WO 0216315 A1 EP 1311476 A1 HU 0303694 A2 NO 20030796 A US 2004034072 A1	07-03-2002 04-03-2002 15-07-2003 28-02-2002 21-01-2004 13-08-2003 28-02-2002 21-05-2003 01-03-2004 20-02-2003 19-02-2004
WO 0210127	A	07-02-2002	DE 10037146 A1 AU 8194101 A BR 0112813 A CA 2417427 A1 CN 1444561 T CZ 20030465 A3 WO 0210127 A1 EP 1309549 A1 HU 0301502 A2 JP 2004505106 T NO 20030431 A SK 1972003 A3	07-02-2002 13-02-2002 01-07-2003 27-01-2003 24-09-2003 14-05-2003 07-02-2002 14-05-2003 28-08-2003 19-02-2004 28-01-2003 03-06-2003

17

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13087

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0210127 A	US	2003187037 A1	02-10-2003
WO 0192214 A	06-12-2001	DE 10027024 A1	06-12-2001
		AU 6019301 A	11-12-2001
		BR 0111059 A	15-04-2003
		CA 2410628 A1	28-11-2002
		CZ 20023588 A3	12-02-2003
		WO 0192214 A1	06-12-2001
		EP 1289941 A1	12-03-2003
		HU 0301957 A2	28-11-2003
		JP 2003535074 T	25-11-2003
		NO 20025740 A	29-11-2002
		SK 15522002 A3	04-03-2003
		US 2003199698 A1	23-10-2003
WO 0190051 A	29-11-2001	AU 8177401 A	03-12-2001
		BR 0110998 A	08-04-2003
		CA 2408602 A1	29-11-2001
		CN 1430599 T	16-07-2003
		WO 0190051 A1	29-11-2001
		EP 1289939 A1	12-03-2003
		HU 0302073 A2	29-09-2003
		JP 2003534311 T	18-11-2003
		NO 20025590 A	21-11-2002
		US 2002004608 A1	10-01-2002
WO 0168605 A	20-09-2001	AU 4359801 A	24-09-2001
		WO 0168605 A1	20-09-2001
		US 2003236231 A1	25-12-2003
		US 2002025947 A1	28-02-2002
WO 0035858 A	22-06-2000	AU 758229 B2	20-03-2003
		AU 1862700 A	03-07-2000
		BR 9916111 A	04-09-2001
		CA 2354023 A1	22-06-2000
		CN 1334798 T	06-02-2002
		CZ 20012112 A3	17-10-2001
		WO 0035858 A1	22-06-2000
		EP 1149069 A1	31-10-2001
		HR 20010427 A1	30-06-2002
		HU 0104421 A2	28-03-2002
		ID 29066 A	26-07-2001
		JP 2002532459 T	02-10-2002
		NO 20012921 A	14-06-2001
		NZ 511927 A	27-02-2004
		PL 348436 A1	20-05-2002
		RU 2198871 C1	20-02-2003
		TR 200101744 T2	21-12-2001
		US 2003083504 A1	01-05-2003
		US 6242644 B1	05-06-2001
		US 2004034231 A1	19-02-2004
		US 2001001799 A1	24-05-2001
		ZA 200104034 A	19-08-2002
EP 1078917 A	28-02-2001	AU 2300699 A	30-08-1999
		EP 1078917 A1	28-02-2001
		US 6358960 B1	19-03-2002
		WO 9941231 A1	19-08-1999

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13087

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 1078917 A	ZA	9901273 A	25-08-1999
EP 0921116 A	09-06-1999	EP 0921116 A1	09-06-1999
		SI 921116 T1	31-10-2003
		AT 243192 T	15-07-2003
		AU 739769 B2	18-10-2001
		AU 9521098 A	24-06-1999
		BR 9805320 A	11-04-2000
		CA 2255180 A1	04-06-1999
		CN 1224714 A , B	04-08-1999
		CZ 9803969 A3	17-11-1999
		DE 59808751 D1	24-07-2003
		DK 921116 T3	06-10-2003
		ES 2201396 T3	16-03-2004
		HK 1020941 A1	07-11-2003
		HR 980614 A1	31-08-1999
		HU 9802808 A2	28-06-1999
		ID 21408 A	10-06-1999
		IL 127361 A	12-09-2002
		JP 3236267 B2	10-12-2001
		JP 11246507 A	14-09-1999
		NO 985646 A	07-06-1999
		NZ 333126 A	23-06-2000
		PL 330104 A1	07-06-1999
		PT 921116 T	28-11-2003
		TR 9802513 A2	21-06-1999
		TW 544446 B	01-08-2003
		US 6140353 A	31-10-2000
		ZA 9811077 A	04-06-1999
		RU 2202539 C2	20-04-2003

19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/56 C07D213/65 C07D213/30 C07D271/06 C07D239/42
C07D213/38 C07D213/73 C07C257/18 C07C259/18 C07C243/38
C07C271/66 C07D211/46 C07D309/42 C07D265/36 C07D295/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 03/020710 A (ASTRAZENECA UK LTD ;WALLBERG ANDREAS CHRISTER (SE); ASTRAZENECA AB) 13 March 2003 (2003-03-13) examples 41,42	1, 30, 31
X	WO 02/062829 A (HARAMURA MASAYUKI ;KOGA TAKAKI (JP); SATO HARUHIKO (JP); KADONO SH) 15 August 2002 (2002-08-15)	1-24, 30-32, 36-38
Y	the whole document	1-32, 36-38
Y	WO 02/37937 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;SUTTON JAMES C JR (US); WU SHUNG C. (US);) 16 May 2002 (2002-05-16) abstract; claims	1-32, 36-38
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2004

Date of mailing of the international search report

09/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D521/00 C07D311/04 A61K31/155

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/34711 A (BABU YARLAGADDA S ;CHAND POORAN (US); EL KATTAN YAHYA (US); KOTIAN) 2 May 2002 (2002-05-02) abstract; claims 6-44	1-32, 36-38
Y	WO 02/28823 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 11 April 2002 (2002-04-11) abstract; claims	1-32, 36-38
Y	WO 02/16315 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) 28 February 2002 (2002-02-28) pages 3-4; claims	1-32, 36-38
Y	WO 02/10127 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) 7 February 2002 (2002-02-07) abstract; claims	1-32, 36-38
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2004

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13087

18

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/92214 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) 6 December 2001 (2001-12-06) pages 4-5; claims	1-32, 36-38
Y	WO 01/90051 A (HOFFMANN LA ROCHE) 29 November 2001 (2001-11-29) pages 18-19; claims	1-32, 36-38
Y	WO 01/68605 A (PARLOW JOHN J ;PHARMACIA CORP (US); SOUTH MICHAEL S (US)) 20 September 2001 (2001-09-20) abstract; claims	1-32, 36-38
Y	WO 00/35858 A (HOFFMANN LA ROCHE) 22 June 2000 (2000-06-22) cited in the application page 19; claims	1-32, 36-38
Y	EP 1 078 917 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28 February 2001 (2001-02-28) abstract; claims	1-32, 36-38
Y	EP 0 921 116 A (HOFFMANN LA ROCHE) 9 June 1999 (1999-06-09) pages 12-13; claims	1-32, 36-38
A	OBST U ET AL: "MOLECULAR RECOGNITION AT THE THROMBIN ACTIVE SITE: STRUCTURE-BASED DESIGN AND SYNTHESIS OF POTENT AND SELECTIVE THROMBIN INHIBITORS AND THE X-RAY CRYSTAL STRUCTURES OF TWO THROMBIN-INHIBITOR COMPLEXES" CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 4, no. 4, April 1997 (1997-04), pages 287-295, XP002950284 ISSN: 1074-5521 figure 1	1-32, 36-38
A	HILPERT K ET AL: "DESIGN AND SYNTHESIS OF POTENT AND HIGHLY SELECTIVE THROMBIN INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 23, 11 November 1994 (1994-11-11), pages 3889-3901, XP000561935 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-32, 36-38
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13087

19

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HANESSION S ET AL: "Synthesis of functionally diverse bicyclic sulfonamides as constrained, proline analogues and application to the design of potential thrombin inhibitors" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 35, 25 August 2003 (2003-08-25), pages 7047-7056, XP004448510 ISSN: 0040-4020 the whole document	1-32, 36-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/13087

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 33-35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/13087

21

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03020710	A	13-03-2003	WO 03020710 A1	13-03-2003
WO 02062829	A	15-08-2002	EP 1364960 A1	26-11-2003
			WO 02062829 A1	15-08-2002
			US 2004087511 A1	06-05-2004
WO 0237937	A	16-05-2002	AU 3123502 A	21-05-2002
			CA 2426716 A1	16-05-2002
			EP 1332129 A2	06-08-2003
			HU 0303901 A2	01-03-2004
			WO 0237937 A2	16-05-2002
			US 2002151545 A1	17-10-2002
			AU 2726902 A	03-06-2002
			CA 2428191 A1	30-05-2002
			EP 1332131 A2	06-08-2003
			WO 0242273 A2	30-05-2002
			US 2003166685 A1	04-09-2003
			US 2004077865 A1	22-04-2004
WO 0234711	A	02-05-2002	AU 1339302 A	06-05-2002
			CA 2426430 A1	02-05-2002
			WO 0234711 A1	02-05-2002
			EP 1383731 A1	28-01-2004
			US 6699994 B1	02-03-2004
WO 0228823	A	11-04-2002	EP 1193248 A1	03-04-2002
			AU 9382401 A	15-04-2002
			CA 2423857 A1	11-04-2002
			WO 0228823 A1	11-04-2002
			EP 1339673 A1	03-09-2003
			JP 2004512280 T	22-04-2004
			US 2004034027 A1	19-02-2004
			US 2003027828 A1	06-02-2003
WO 0216315	A	28-02-2002	DE 10040783 A1	07-03-2002
			AU 8211301 A	04-03-2002
			BR 0113344 A	15-07-2003
			CA 2415838 A1	28-02-2002
			CN 1469860 T	21-01-2004
			CZ 20030414 A3	13-08-2003
			WO 0216315 A1	28-02-2002
			EP 1311476 A1	21-05-2003
			HU 0303694 A2	01-03-2004
			NO 20030796 A	20-02-2003
			US 2004034072 A1	19-02-2004
WO 0210127	A	07-02-2002	DE 10037146 A1	07-02-2002
			AU 8194101 A	13-02-2002
			BR 0112813 A	01-07-2003
			CA 2417427 A1	27-01-2003
			CN 1444561 T	24-09-2003
			CZ 20030465 A3	14-05-2003
			WO 0210127 A1	07-02-2002
			EP 1309549 A1	14-05-2003
			HU 0301502 A2	28-08-2003
			JP 2004505106 T	19-02-2004
			NO 20030431 A	28-01-2003
			SK 1972003 A3	03-06-2003

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/13087

22

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210127	A		US 2003187037 A1	02-10-2003
WO 0192214	A	06-12-2001	DE 10027024 A1	06-12-2001
			AU 6019301 A	11-12-2001
			BR 0111059 A	15-04-2003
			CA 2410628 A1	28-11-2002
			CZ 20023588 A3	12-02-2003
			WO 0192214 A1	06-12-2001
			EP 1289941 A1	12-03-2003
			HU 0301957 A2	28-11-2003
			JP 2003535074 T	25-11-2003
			NO 20025740 A	29-11-2002
			SK 15522002 A3	04-03-2003
			US 2003199698 A1	23-10-2003
WO 0190051	A	29-11-2001	AU 8177401 A	03-12-2001
			BR 0110998 A	08-04-2003
			CA 2408602 A1	29-11-2001
			CN 1430599 T	16-07-2003
			WO 0190051 A1	29-11-2001
			EP 1289939 A1	12-03-2003
			HU 0302073 A2	29-09-2003
			JP 2003534311 T	18-11-2003
			NO 20025590 A	21-11-2002
			US 2002004608 A1	10-01-2002
WO 0168605	A	20-09-2001	AU 4359801 A	24-09-2001
			WO 0168605 A1	20-09-2001
			US 2003236231 A1	25-12-2003
			US 2002025947 A1	28-02-2002
WO 0035858	A	22-06-2000	AU 758229 B2	20-03-2003
			AU 1862700 A	03-07-2000
			BR 9916111 A	04-09-2001
			CA 2354023 A1	22-06-2000
			CN 1334798 T	06-02-2002
			CZ 20012112 A3	17-10-2001
			WO 0035858 A1	22-06-2000
			EP 1149069 A1	31-10-2001
			HR 20010427 A1	30-06-2002
			HU 0104421 A2	28-03-2002
			ID 29066 A	26-07-2001
			JP 2002532459 T	02-10-2002
			NO 20012921 A	14-06-2001
			NZ 511927 A	27-02-2004
			PL 348436 A1	20-05-2002
			RU 2198871 C1	20-02-2003
			TR 200101744 T2	21-12-2001
			US 2003083504 A1	01-05-2003
			US 6242644 B1	05-06-2001
			US 2004034231 A1	19-02-2004
			US 2001001799 A1	24-05-2001
			ZA 200104034 A	19-08-2002
EP 1078917	A	28-02-2001	AU 2300699 A	30-08-1999
			EP 1078917 A1	28-02-2001
			US 6358960 B1	19-03-2002
			WO 9941231 A1	19-08-1999

26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/13087

23

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1078917	A	ZA 9901273 A	25-08-1999
EP 0921116	A	09-06-1999	
		EP 0921116 A1	09-06-1999
		SI 921116 T1	31-10-2003
		AT 243192 T	15-07-2003
		AU 739769 B2	18-10-2001
		AU 9521098 A	24-06-1999
		BR 9805320 A	11-04-2000
		CA 2255180 A1	04-06-1999
		CN 1224714 A , B	04-08-1999
		CZ 9803969 A3	17-11-1999
		DE 59808751 D1	24-07-2003
		DK 921116 T3	06-10-2003
		ES 2201396 T3	16-03-2004
		HK 1020941 A1	07-11-2003
		HR 980614 A1	31-08-1999
		HU 9802808 A2	28-06-1999
		ID 21408 A	10-06-1999
		IL 127361 A	12-09-2002
		JP 3236267 B2	10-12-2001
		JP 11246507 A	14-09-1999
		NO 985646 A	07-06-1999
		NZ 333126 A	23-06-2000
		PL 330104 A1	07-06-1999
		PT 921116 T	28-11-2003
		TR 9802513 A2	21-06-1999
		TW 544446 B	01-08-2003
		US 6140353 A	31-10-2000
		ZA 9811077 A	04-06-1999
		RU 2202539 C2	20-04-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGUN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Junio 10 de 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/048335 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 213/00

(74) Agentes: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2003/013087

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional:
Noviembre 21 de 2003 (21.11.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursatelica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

02026365.3 Noviembre 25 de 2002 (25.11.2002) EP

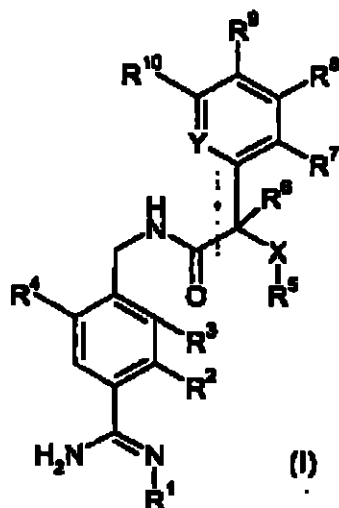
Publicado:
- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado al recibo de este reporte.

(71) Solicitante: F. HOFFMANN - LA ROCHE AG (CH/CH);
124, Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores: BANNER, David, William; Neubadstrasse 129, HC-4054 Basle (CH). GOBBI, Luca, Claudio; Rohnhagstrasse 14, CH-4104 Oberwil (CH). GROEBKE, ZBINDEN, Katrin; Wettsteinallee 64, CH-4058 Basle (CH). OBST, Ulrike; Therwilerstrasse 41, CH-4153 Reinach (CH). STAHL, Christoph, Martin; Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg (DE).

(54) Título: "DERIVADOS DEL ACIDO MANDELICO"



(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos derivados de ácido mandélico de la fórmula (I) en la que de R¹ a R¹⁰, X y Y tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, así como a las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Estos compuestos inhiben la formación de los factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducida por el factor VIIa y el factor hístico y pueden utilizarse como medicamentos.

F. Hoffmann
21500
si
25

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



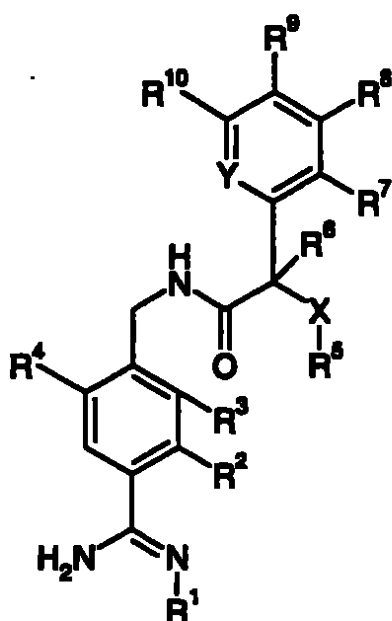
(43) International Publication Date
10 June 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/048335 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 213/00 (74) Agent: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP2003/013087 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 21 November 2003 (21.11.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 03026365.3 25 November 2002 (25.11.2002) EP (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124, Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).
- (72) Inventors: BANNER, David, William; Neubadstrasse 129, HC-4054 Basle (CH). GOBBI, Luca, Claudio; Rohrhagstrasse 14, CH-4104 Oberwil (CH). GROEBKE ZBINDEN, Katrin; Wettsteinallee 64, CH-4058 Basle (CH). OBST, Ulrike; Therwilerstrasse 41, CH-4153 Reinach (CH). STAHL, Christoph, Martin; Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg (DE).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MANDELIC ACID DERIVATIVES



(I)

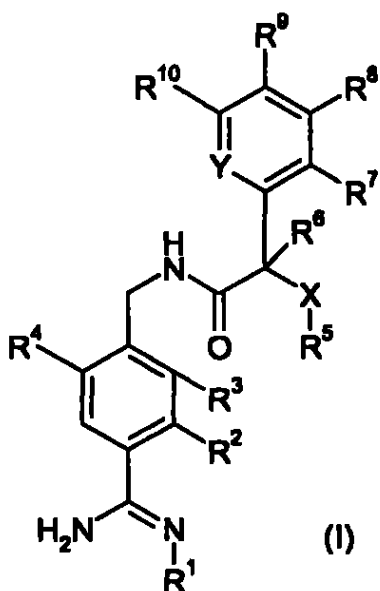
(57) Abstract: The invention is concerned with novel mandelic acid derivatives of formula (I), wherein R¹ to R¹⁰, X and Y are as defined in the description and in the claims, as well as physiologically acceptable salts thereof. These compounds inhibit the formation of coagulation factors Xa, IXa and thrombin induced by factor VIIa and tissue factor and can be used as medicaments.

WO 2004/048335 A2

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula (I)



5 en la que

R^1 es hidrógeno, OH, NH_2 , (alcoxi inferior)-carbonilo, aril(alcoxi inferior)-carbonilo, ariloxi-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, aril-carbonilo o (alcoxi inferior)-carbonilo que está sustituido por halógeno;

10 R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, hidroxil, carboxi-(alquilo inferior)-NH, carbamoilo-(alquilo inferior)-NH, (alcoxi inferior)-carbonil-(alquilo inferior)-NH, hidroxil-cicloalquiloxil, dihidroxil-cicloalquiloxil, arilo, ariloxil, aril-NH, aril-(alquilo inferior)-NH, aril-(alquilo inferior)- SO_2 -NH, aril-(alcoxi inferior)-carbonil-NH, aril-(alquilo inferior)-NH-carbonil-NH, heteroariloxil, heteroaril-(alquilo inferior)-NH y alcoxi inferior, dicho alcoxi inferior puede estar eventualmente sustituido por hidroxil, carboxil, carbamoilo, carbamimidóilo,

CF₃, arilo, heteroarilo, (alquilo inferior)-carbamoilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, aril-carbamoilo, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carbamoilo, heterociclil-(alquilo inferior)-carbamoilo o N(alquilo inferior)₂-(alquilo inferior)-carbamoilo;

R⁵ es alquilo inferior o cicloalquilo, o, si X es O o NR¹², R⁵ puede ser también hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o fluor-alquilo inferior;

Y es N o C-R¹¹;

- 10 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, hidroxil, halógeno, amino, (alquilo inferior)-amino, di-(alquilo inferior)-amino, (alquilo inferior)-carbonil-amino, NO₂, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquinilo inferior, hidroxil-alquinilo inferior, arilo, aril-alcoxi inferior, ariloxil, ariloxil-alcoxi inferior, heterociclilo, heterocicliloxil, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, carboxil-alcoxi inferior, cicloalquiloxil, heteroarilo, amino-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior y di-(alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-carbonil-amino-alquilo inferior, HO-N=CH, HCO, fluor-(alquilo inferior)-SO₂-O, (alcoxi inferior)₂₋₄, CH(alcoxi inferior)₂, hidroxil-cloroalcoxi inferior, aril-(alcoxi inferior)-alcoxi inferior, 25 aril-NH, aril-NH-alquilo inferior, aril-(alquilo inferior)-carbonil-NH, heterociclil-alquilo inferior, heterociclil-carbonilo, heterociclil-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-carbamoilo, fluor-(alquilo inferior)-carbamoilo, cicloalquil-

- carbamoilo, cicloalquil-(alquilo inferior)-carbamoilo, di-(alquilo inferior)-carbamoilo, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carbamoilo, di-(alquilo inferior)-carbamoil-alcoxi inferior, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi inferior, amino-
- 5 alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo y cicloalquil-alcoxi inferior que está eventualmente sustituido por alquilo inferior; o
- R^6 y R^9 o R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R^8 y
- 10 R^9 juntos o R^8 y R^7 juntos son $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CO-NH-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-CH=CH-$, que pueden estar eventualmente sustituidos por alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{10} , R^{11} y R^7 o R^9 tienen los significados definidos anteriormente;
- X es O, S, NR^{12} o SO_2 ;
- 15 R^{12} es hidrógeno, alquilo inferior o (alquilo inferior)-carbonilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^1 es hidrógeno, OH, NH_2 , (alcoxi inferior)-carbonilo,
- 20 aril(alcoxi inferior)-carbonilo, ariloxi-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, aril-carbonilo o (alcoxi inferior)-carbonilo que está sustituido por halógeno;
- R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, hidroxialcoxi inferior, dicho alcoxi
- 25 inferior puede estar eventualmente sustituido por hidroxialcoxi inferior, carboxi o carbamoilo;
- R^5 es alquilo inferior o cicloalquilo, o, si X es O o NR^{12} , R^5 puede ser también hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o fluor-alquilo inferior;

Y es N o C-R¹¹;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, (alquilo inferior)-amino, di-(alquilo inferior)-amino, (alquilo inferior)-carbonil-amino, NO₂, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, arilo, arilo-alcoxi inferior, ariloxi, ariloxi-alcoxi inferior, heterociclilo, heterocicliloxi, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, cicloalquiloxi, heteroarilo, amino-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior y di-(alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior, o

R⁸ y R⁹ o R⁸ y R⁷ están unidos entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R⁸ y R⁹ juntos o R⁸ y R⁷ juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH=CH-CH=CH-, que pueden estar eventualmente sustituidos por alquilo inferior o alcoxi inferior y R¹⁰, R¹¹ y R⁷ o R⁹ tienen los significados definidos antes;

X es O, S, NR¹² o SO₂;

R¹² es hidrógeno, alquilo inferior o (alquilo inferior)-carbonilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que R¹ es hidrógeno, OH, NH₂ o (alcoxi inferior)-carbonilo.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R^1 es hidrógeno, OH o (alcoxi inferior)-carbonilo.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R^1 es hidrógeno, OH o etoxicarbonilo.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R^1 es hidrógeno.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R^2 y R^4 son hidrógeno.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, carboxi-(alquilo inferior)-NH, carbamoilo-(alquilo inferior)-NH, (alcoxi inferior)-carbonil-(alquilo inferior)-NH, hidroxil-cicloalquiloxi, dihidroxil-cicloalquiloxi, arilo, ariloxi, aril-NH, aril-(alquilo inferior)-NH, aril-(alquilo inferior)-SO₂-NH, aril-(alcoxi inferior)-carbonil-NH, aril-(alquilo inferior)-NH-carbonil-NH, heteroariloxi, heteroaril-(alquilo inferior)-NH o alcoxi inferior, dicho alcoxi inferior puede estar eventualmente sustituido por hidroxil, carboxil, carbamoilo, carbamimidoilo, CF₃, arilo, heteroarilo, (alquilo inferior)-carbamoilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, aril-carbamoilo, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carbamoilo,

heterocíclico-(alquilo inferior)-carbamoilo o N(alquilo inferior)₂-(alquilo inferior)-carbamoilo.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R³ es hidrógeno, halógeno, carboxi-
5 (alquilo inferior)-NH, aril-(alquilo inferior)-NH, heteroaril-(alquilo inferior)-NH o alcoxi inferior, dicho alcoxi inferior puede estar eventualmente sustituido por carbamoilo, heteroarilo o (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carbamoilo.

10 12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R³ es hidrógeno, flúor, carbamoilmetoxi, (2-metoxi-etilcarbamoil)-metoxi, piridin-2-il-metoxi, bencilamino, carboximetil-amino o piridin-2-ilmetil-amino.

15 13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en los que X es O.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en los que R⁵ es alquilo inferior.

15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en los que R⁵ es metilo o etilo.

20 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en los que R⁶ es hidrógeno, metilo o CF₃.

17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en los que R⁶ es hidrógeno.

25 18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, en los que Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, di-(alquilo inferior)-amino, (alquilo inferior)-carbonil-amino, NO₂, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior,

hidroxi-alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, arilo, aril-
alcoxi inferior, ariloxi, ariloxi-alcoxi inferior, hetero-
ciclilo, heterocicliloxi, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi
inferior, carbamoil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior,
5 cicloalquiloxi, heteroarilo y di-(alquilo inferior)-amino-
alcoxi inferior.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones 1 - 18, en los que Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con
independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno,
10 alcoxi inferior y piridilo.

20. Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones 1 - 19, en los que Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con
independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, flúor,
bromo, metoxi y piridilo.

15 21. Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones 1 - 20, en los que Y es C-R¹¹, R⁸ y R⁹ o R⁸ y R⁷ están
unidos entre sí para formar un anillo junto con los átomos de
carbono a los que están unidos y R⁸ y R⁹ juntos o R⁸ y R⁷
juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH=CH-
20 CH=CH-, que pueden estar eventualmente sustituidos por alqui-
lo inferior o alcoxi inferior y R¹⁰, R¹¹ y R⁷ o R⁹ son hidró-
geno.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones 1 - 17, en los que Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con
25 independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno,
alcoxi inferior y heteroarilo.

23. Compuestos según una cualquiera de las reivindica-
ciones 1 - 17, en los que Y es C-R¹¹, R⁷ es halógeno, R⁸ es

hidrógeno, R^9 es alcoxi inferior, heteroarilo o heteroaril-alcoxi inferior, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es hidrógeno o halógeno.

24. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, en los que Y es $C-R^{11}$, R^7 es flúor, R^8 es hidrógeno, R^9 es metoxi, piridin-3-ilo, 5-amino-piridin-2-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, piridin-2-ilmetoxi o 2-amino-pirimidin-5-ilo, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es hidrógeno o flúor.

25. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 24, elegidos entre el grupo formado por
el clorhidrato de la (S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida,
el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
15 el (RS)-[amino-(4-([2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-metileno]-carbamato de etilo,
la (RS)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida,
el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-3'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,
20 el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
25 el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-metoxi-acetamida y
el clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,

35

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 24, elegidos entre el grupo formado por
- el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-[(2-metoxi-etilcarbamoil)-metoxi]-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- el clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-2-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- el clorhidrato de la (RS)-2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
- el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- el clorhidrato de la (RS)-2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
- el clorhidrato de la (RS)-(2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
- el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- el acetato de la (RS)-N-(2-bencilamino-4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
- el acetato del ácido (RS)-(5-carbamimidoil-2-[[2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil]-fenilamino)-acético,
- el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-

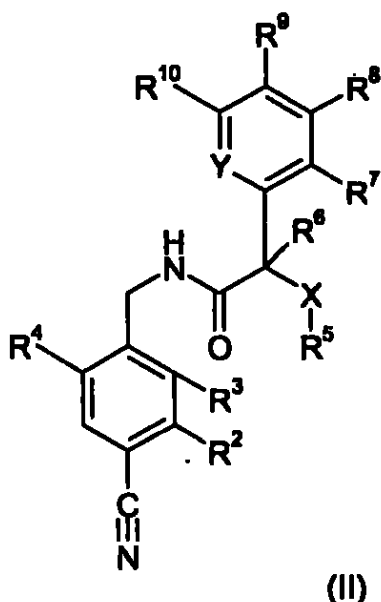
acetamida,

el acetato de la (RS)-2-[4'-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-etoxi-acetamida y

5 el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-[(piridin-2-il-metil)-amino]-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. Un proceso para la fabricación de compuestos de la
10 fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26, dicho proceso consiste en convertir el grupo nitrilo en un compuesto de la fórmula (II)

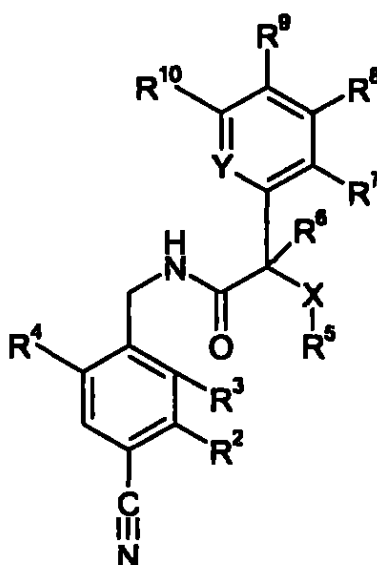


15 en la que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X y Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26, en un grupo carbamimidoilo o en un grupo N-hidroxi-carbamimidoilo o en un grupo N-amino-carbamimidoilo,

y, si se desea, en convertir el compuesto obtenido de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

28. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26, cuando se fabrican por un proceso según la 5 reivindicación 27.

29. Compuestos de la fórmula (II)



(II)

10 en la que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X y Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26.

30. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26 y 15 un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

31. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26 que pueden utilizarse como sustancias terapéuticas activas.

32. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26 destinadas al uso de sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducida por el factor VIIa y factor hístico.

33. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades son asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducida por el factor VIIa y el factor hístico, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trombosis arteriales y venosas, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis y/o tumores, dicho método consiste en administrar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26 a un ser humano o a un animal.

34. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas con la formación de los factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducida por el factor VIIa y el factor hístico.

35. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las trombosis arteriales y venosas, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamation, arteriosclerosis y/o tumores.

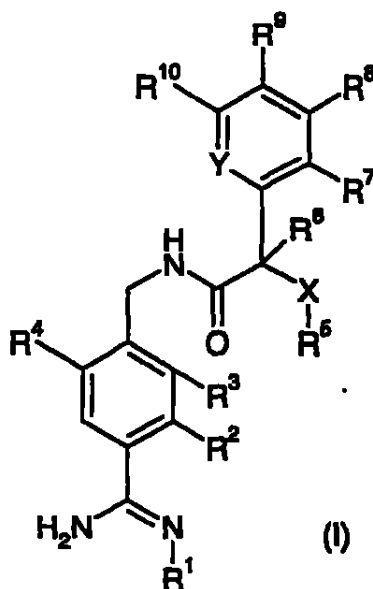
36. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducida por el factor VIIa y el factor histico.

37. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trombosis arteriales y venosas, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis y/o tumores.

38. La invención tal como se ha descrito anteriormente.

Claims:

1. Compounds of the formula (I)



wherein

- 5 R^1 is hydrogen, OH, NH_2 , lower-alkoxy-carbonyl, aryl-lower-alkoxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl, lower-alkyl-carbonyl, aryl-carbonyl, or lower-alkoxy-carbonyl which is substituted with halogen;

- 10 R^2 , R^3 and R^4 independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, carboxy-lower-alkyl-NH, carbamoyl-lower-alkyl-NH, lower-alkoxy-carbonyl-lower-alkyl-NH, hydroxy-cycloalkyl-oxy, dihydroxy-cycloalkyl-oxy, aryl, aryloxy, aryl-NH, aryl-lower-alkyl-NH, aryl-lower-alkyl-SO₂-NH, aryl-lower-alkoxy-carbonyl-NH, aryl-lower-alkyl-NH-carbonyl-NH, heteroaryloxy, heteroaryl-lower-alkyl-NH, and lower-alkoxy, which lower-alkoxy can optionally be substituted with hydroxy, carboxy,
- 15 carbamoyl, carbamimidoyl, CF₃, aryl, heteroaryl, lower-alkyl-carbamoyl, lower-alkoxy-carbonyl, aryl-carbamoyl, lower-alkoxy-lower-alkyl-carbamoyl, heterocyclyl-lower-alkyl-carbamoyl, or N(lower-alkyl)₂-lower-alkyl-carbamoyl;

- R^5 is lower-alkyl or cycloalkyl, or, if X is O or NR¹², R^5 can also be hydrogen;

- R^6 is hydrogen, lower-alkyl, or fluoro-lower-alkyl;

- 20 Y is N or C-R¹¹;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} independently from each other are selected from the group
 consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, amino, lower-alkyl-amino, di-lower-
 alkyl-amino, lower-alkyl-carbonyl-amino, NO_2 , fluoro-lower-alkyl, lower-
 alkoxy, hydroxy-lower-alkoxy, fluoro-lower-alkoxy, lower-alkinyl, hydroxy-
 lower-alkinyl, aryl, aryl-lower-alkoxy, aryloxy, aryloxy-lower-alkoxy,
 heterocyclyl, heterocyclioxy, lower-alkoxy-carbonyl-lower-alkoxy, carbamoyl-
 lower-alkoxy, carboxy-lower-alkoxy, cycloalkyloxy, heteroaryl, amino-lower-
 alkoxy, lower-alkyl-amino-lower-alkoxy, and di-lower-alkyl-amino-lower-
 alkoxy, lower-alkyl-carbonyl-amino-lower-alkyl, $HO-N=CH$, HCO , fluoro-
 lower-alkyl- SO_2-O , $(lower-alkoxy)_2$, $CH(lower-alkoxy)_2$, hydroxy-chloro-
 lower-alkoxy, aryl-lower-alkoxy-lower-alkoxy, aryl-NH, aryl-NH-lower-alkyl,
 aryl-lower-alkyl-carbonyl-NH, heterocyclyl-lower-alkyl, heterocyclyl-carbonyl,
 heterocyclyl-lower-alkoxy, lower-alkyl-carbamoyl, fluoro-lower-alkyl-
 carbamoyl, cycloalkyl-carbamoyl, cycloalkyl-lower-alkyl-carbamoyl, di-lower-
 alkyl-carbamoyl, lower-alkoxy-lower-alkyl-carbamoyl, di-lower-alkyl-
 carbamoyl-lower-alkoxy, heteroaryloxy, heteroaryl-lower-alkoxy, amino-
 lower-alkyl, lower-alkyl, hydroxy-lower-alkyl, cycloalkyl, and cycloalkyl-lower-
 alkoxy which is optionally substituted with lower-alkyl;

or

R^8 and R^9 or R^8 and R^7 are bound to each other to form a ring together with the
 carbon atoms to which they are attached and R^8 and R^9 together or R^8 and R^7
 together are $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CO-NH-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$,
 or $-CH=CH-CH=CH-$, which can optionally be substituted with lower-alkyl or
 lower-alkoxy, and R^{10} , R^{11} and R^7 or R^9 respectively are as defined above;

25 X is O, S, NR^{12} , or SO_2 ;

R^{12} is hydrogen, lower-alkyl, or lower-alkyl-carbonyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein

30 R^1 is hydrogen, OH, NH_2 , lower-alkoxy-carbonyl, aryl-lower-alkoxy-carbonyl,
 aryloxy-carbonyl, lower-alkyl-carbonyl, aryl-carbonyl, or lower-alkoxy-
 carbonyl which is substituted with halogen;

R^2 , R^3 and R^4 independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, and lower-alkoxy, which lower-alkoxy can optionally be substituted with hydroxy, carboxy or carbamoyl;

R^5 is lower-alkyl or cycloalkyl, or, if X is O or NR^{12} , R^5 can also be hydrogen;

5 R^6 is hydrogen, lower-alkyl, or fluoro-lower-alkyl;

Y is N or C- R^{11} ;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, amino, lower-alkyl-amino, di-lower-alkyl-amino, lower-alkyl-carbonyl-amino, NO_2 , fluoro-lower-alkyl, lower-alkoxy, hydroxy-lower-alkoxy, fluoro-lower-alkoxy, lower-alkinyl, hydroxy-lower-alkinyl, aryl, aryl-lower-alkoxy, aryloxy, aryloxy-lower-alkoxy, heterocyclyl, heterocyclyloxy, lower-alkoxy-carbonyl-lower-alkoxy, carbamoyl-lower-alkoxy, carboxy-lower-alkoxy, cycloalkyloxy, heteroaryl, amino-lower-alkoxy, lower-alkyl-amino-lower-alkoxy, and di-lower-alkyl-amino-lower-alkoxy,

or

R^8 and R^9 or R^8 and R^7 are bound to each other to form a ring together with the carbon atoms to which they are attached and R^8 and R^9 together or R^8 and R^7 together are $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CO-NH-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, or $-CH=CH-CH=CH-$, which can optionally be substituted with lower-alkyl or lower-alkoxy, and R^{10} , R^{11} and R^7 or R^9 respectively are as defined above;

X is O, S, NR^{12} , or SO_2 ;

R^{12} is hydrogen, lower-alkyl, or lower-alkyl-carbonyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

25 3. Compounds according to any of claims 1 - 2, wherein R^1 is hydrogen, OH, NH_2 , or lower-alkoxy-carbonyl.

4. Compounds according to any of claims 1 - 3, wherein R^1 is hydrogen, OH, or lower-alkoxy-carbonyl.

5. Compounds according to any of claims 1 - 4, wherein R^1 is hydrogen, OH, or ethoxycarbonyl.

6. Compounds according to any of claims 1 – 5, wherein R^1 is hydrogen.
7. Compounds according to any of claims 1 – 6, wherein R^2 , R^3 and R^4 independently from each other are hydrogen or halogen.
8. Compounds according to any of claims 1 – 7, wherein R^2 , R^3 and R^4 are
5 hydrogen.
9. Compounds according to any of claims 1 – 6, wherein R^2 and R^4 are hydrogen.
10. Compounds according to any of claims 1 – 6, wherein R^3 is hydrogen, halogen, hydroxy, carboxy-lower-alkyl-NH, carbamoyl-lower-alkyl-NH, lower-alkoxy-
10 carbonyl-lower-alkyl-NH, hydroxy-cycloalkyl-oxy, dihydroxy-cycloalkyl-oxy, aryl, aryloxy, aryl-NH, aryl-lower-alkyl-NH, aryl-lower-alkyl-SO₂-NH, aryl-lower-alkoxy-carbonyl-NH, aryl-lower-alkyl-NH-carbonyl-NH, heteroaryloxy, heteroaryl-lower-alkyl-NH, or lower-alkoxy, which lower-alkoxy can optionally be substituted with hydroxy, carboxy, carbamoyl, carbamimidoyl, CF₃, aryl, heteroaryl, lower-alkyl-carbamoyl, lower-alkoxy-
15 carbonyl, aryl-carbamoyl, lower-alkoxy-lower-alkyl-carbamoyl, heterocyclyl-lower-alkyl-carbamoyl, or N(lower-alkyl)₂-lower-alkyl-carbamoyl.
11. Compounds according to any of claims 1 – 6, wherein R^3 is hydrogen, halogen, carboxy-lower-alkyl-NH, aryl-lower-alkyl-NH, heteroaryl-lower-alkyl-NH, or lower-alkoxy, which lower-alkoxy can optionally be substituted with carbamoyl, heteroaryl,
20 or lower-alkoxy-lower-alkyl-carbamoyl.
12. Compounds according to any of claims 1 – 6, wherein R^3 is hydrogen, fluorine, carbamoylmethoxy, (2-methoxy-ethylcarbamoyl)-methoxy, pyridin-2-yl-methoxy, benzylamino, carboxymethyl-amino, or pyridin-2-ylmethyl-amino.
13. Compounds according to any of claims 1 – 12, wherein X is O.
- 25 14. Compounds according to any of claims 1 – 13, wherein R^5 is lower-alkyl.
15. Compounds according to any of claims 1 – 14, wherein R^5 is methyl or ethyl.
16. Compounds according to any of claims 1 – 15, wherein R^6 is hydrogen, methyl, or CF₃.
17. Compounds according to any of claims 1 – 16, wherein R^6 is hydrogen.

18. Compounds according to any of claims 1 – 17, wherein Y is C-R¹¹ and R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, di-lower-alkyl-amino, lower-alkyl-carbonyl-amino, NO₂, fluoro-lower-alkyl, lower-alkoxy, hydroxy-lower-alkoxy, fluoro-lower-alkoxy, aryl, aryl-lower-alkoxy, aryloxy, aryloxy-lower-alkoxy, heterocyclyl, heterocyclyloxy, lower-alkoxy-carbonyl-lower-alkoxy, carbamoyl-lower-alkoxy, carboxy-lower-alkoxy, cycloalkyloxy, heteroaryl, and di-lower-alkyl-amino-lower-alkoxy.

19. Compounds according to any of claims 1 – 18, wherein Y is C-R¹¹ and R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower-alkoxy, and pyridyl.

20. Compounds according to any of claims 1 – 19, wherein Y is C-R¹¹ and R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, bromo, methoxy, and pyridyl.

21. Compounds according to any of claims 1 – 20, wherein Y is C-R¹¹, R⁸ and R⁹ or R⁸ and R⁷ are bound to each other to form a ring together with the carbon atoms to which they are attached and R⁸ and R⁹ together or R⁸ and R⁷ together are -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-, or -CH=CH-CH=CH-, which can optionally be substituted with lower-alkyl or lower-alkoxy, and R¹⁰, R¹¹ and R⁷ or R⁹ respectively are hydrogen.

22. Compounds according to any of claims 1 – 17, wherein Y is C-R¹¹ and R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower-alkoxy and heteroaryl.

23. Compounds according to any of claims 1 – 17, wherein Y is C-R¹¹, R⁷ is halogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is lower-alkoxy, heteroaryl or heteroaryl-lower-alkoxy, R¹⁰ is hydrogen and R¹¹ is hydrogen or halogen.

24. Compounds according to any of claims 1 – 17, wherein Y is C-R¹¹, R⁷ is fluorine, R⁸ is hydrogen, R⁹ is methoxy, pyridin-3-yl, 5-amino-pyridin-2-yl, 6-amino-pyridin-3-yl, pyridin-2-ylmethoxy, or 2-amino-pyrimidin-5-yl, R¹⁰ is hydrogen and R¹¹ is hydrogen or fluorine.

25. Compounds according to any of claims 1 - 24, selected from the group consisting of
(S)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-methoxy-2-phenyl-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide

45

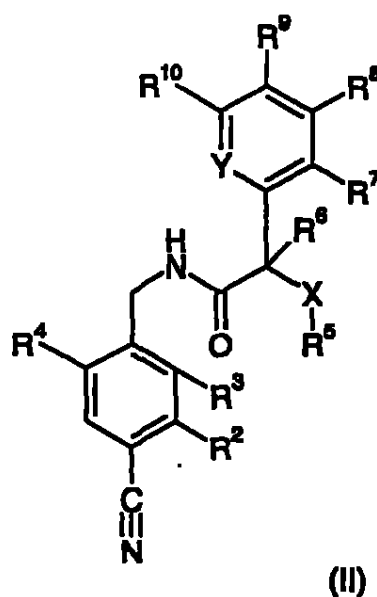
- hydrochloride,
(RS)-[Amino-(4-[[2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetylamino]-methyl]-phenyl)-methylene]-carbamic acid ethyl ester,
(RS)-2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-N-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-benzyl]-2-methoxy-acetamide,
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(3-fluoro-3'-methoxy-biphenyl-4-yl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2-fluoro-4-pyridin-3-yl-phenyl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride, and
(RS)-2-(4-Bromo-2,6-difluoro-phenyl)-N-(4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

26. Compounds according to any of claims 1 - 24, selected from the group consisting of
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-2-carbamoylmethoxy-benzyl)-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-[4-Carbamimidoyl-2-[(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-methoxy]-benzyl]-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-[4-Carbamimidoyl-2-(pyridin-2-ylmethoxy)-benzyl]-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-2-[4-(2-Amino-pyrimidin-5-yl)-2,6-difluoro-phenyl]-N-(4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2,6-difluoro-4-pyridin-3-yl-phenyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-2-[4-(5-Amino-pyridin-2-yl)-2,6-difluoro-phenyl]-N-(4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-(2-[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2,6-difluoro-phenyl]-N-(4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-[2,6-difluoro-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-(2-Benzylamino-4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetamide acetate,
(RS)-(5-Carbamimidoyl-2-[[2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-

49

- methyl)-phenylamino)-acetic acid acetate,
 (RS)-(4-Carbamimidoyl-2-carbamoylmethoxy-benzyl)-2-[2,6-difluoro-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
 (RS)-2-[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2,6-difluoro-phenyl]-N-(4-carbamimidoyl-2,6-difluoro-benzyl)-2-ethoxy-acetamide acetate, and
 5 (RS)-(4-Carbamimidoyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-benzyl)-2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetamide hydrochloride,
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

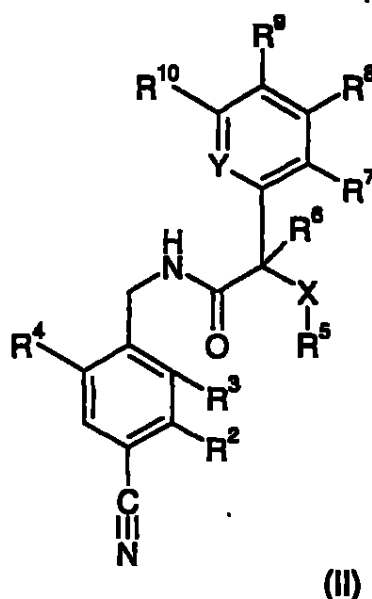
27. A process for the manufacture of compounds of formula (I) as defined in
 10 any of claims 1 - 26, which process comprises converting the nitrile group in a compound of formula (II)



- wherein R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X and Y have the significances given in any of
 claims 1 - 26, into a carbamimidoyl group, or into a N-hydroxy-carbamimidoyl group, or
 15 into a N-amino-carbamimidoyl group, and, if desired, converting an obtained compound of formula (I) into a pharmaceutically acceptable salt.

28. Compounds according to any of claims 1 - 26, when manufactured by a process according to claim 27.

29. Compounds of formula (II)



wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X and Y have the significances given in any of claims 1 - 26.

30. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 - 26 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

31. Compounds according to any of claims 1 - 26 for use as therapeutic active substances.

32. Compounds according to any of claims 1 - 26 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with the formation of clotting factors Xa , IXa and thrombin induced by factor $VIIa$ and tissue factor.

33. A method for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the formation of clotting factors Xa , IXa and thrombin induced by factor $VIIa$ and tissue factor, particularly for the therapeutic and/or prophylactic treatment of arterial and venous thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina pectoris, cardiac infarction, stroke due to atrial fibrillation, inflammation, arteriosclerosis and/or tumour, which method comprises administering a compound according to any of claims 1 - 26 to a human being or animal.

34. The use of compounds according to any of claims 1 - 26 for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the formation of clotting factors Xa , IXa and thrombin induced by factor $VIIa$ and tissue factor.

35. The use of compounds according to any of claims 1 - 26 for the therapeutic and/or prophylactic treatment of arterial and venous thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina pectoris, cardiac infarction, stroke due to atrial fibrillation, inflammation, arteriosclerosis and/or tumour.
- 5 36. The use of compounds according to any of claims 1 - 26 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the formation of clotting factors Xa, IXa and thrombin induced by factor VIIa and tissue factor.
- 10 37. The use of compounds according to any of claims 1 - 26 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of arterial and venous thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina pectoris, cardiac infarction, stroke due to atrial fibrillation, inflammation, arteriosclerosis and/or tumour.
38. The invention as hereinbefore defined.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

49

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente CASO 21500	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/13087	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 21.11.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 25.11.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D213/56, C07D213/00		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>11</u> páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u>22</u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☒ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 13.05.2004	Fecha de terminación de este reporte 16.12.2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office – Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 – 0 Fax: +49 30 25901- 840	Funcionario autorizado Frelon, D Teléfono No. +49 30 25901-312

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/13087

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1, 2, 5-44, 46-106, 109-113, como se presentaron originalmente
115, 118-127, 129, 132, 133,
135-166, 168-173

3, 4, 45, 107, 108, 114, 116, recibidas el 16.09.2004 con carta de 13.09.2004
117, 128, 130, 131, 134, 167

Reivindicaciones, Números:

1-38 recibidas el 16.09.2004 con carta de 13.09.2004

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 33-35 con respecto a la aplicabilidad industrial

Porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (Indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. 1-35, 37-38 Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 33-35 con respecto a la aplicabilidad industrial.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

IV. Falta de unidad de invención

1. En respuesta a la invitación para restringir o pagar derechos adicionales el solicitante ha:

- ☐ restringido las reivindicaciones.
- ☐ pagado derechos adicionales.
- ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta.
- ☐ ni restringido ni pagado derechos adicionales.

2. ☒ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió, de conformidad con la Regla 68.1, no invitar al solicitante para que restrinja o pague derechos adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es

Re Item I

En respuesta a la opinión escrita del 28.06.2004, el Solicitante ha registrado varias enmiendas:

1. Reivindicaciones

La Reivindicación 1 ha sido complementada con la definición de "inferior", "arilo", "heteroarilo" y "heterociclilo" según la descripción original, páginas 3 a 6. Las adiciones específicas relacionadas con arilo, heteroarilo y heterociclilo y sus patrones de sustitución opcionales se han hecho. Sin embargo, la posible sustitución de "heteroarilo" y "heterociclilo", que dice: "un sustituyente descrito en relación con el término arilo", no es correcta y debe ser mejor redactada como en la descripción original, página 6, línea 3, que dice: "un patrón de sustitución como el descrito con relación al término arilo".

Con respecto a ciertas inconsistencias mencionadas en la opinión escrita, el Solicitante ha enmendado la dependencia errónea en las reivindicaciones 1-6 de las reivindicaciones originales 10, 11 y 12. Lo mismo para las reivindicaciones 21, 25, 26 y 29.

La reivindicación 38 parece ser redundante o engañosa. La invención debe definirse totalmente y correctamente mediante las reivindicaciones previas. Tal reivindicación 38 sugiere que las reivindicaciones previas serían insuficientes para definir el objeto de la invención.

Las objeciones contra las reivindicaciones 33-35 no se han superado.

2. Descripción

Las últimas 3 frases de la página 3 (líneas 29-31) han sido borradas. La última frase del segundo párrafo de la página 4 (línea 5) ha sido borrada. El compuesto de prueba no identificado 335.5 de la tabla en la página 45 ha sido eliminado. Los "Ejemplos" 145-150 (páginas 107-109), 162-164 (página 114), 171-174, 174a, 175 (páginas 116, 117), 217 (página 128), 223-227 (página 130, 131), 234, 235 (página 134) y 340 (página 167) han sido renombrados como "ejemplos referenciales".

A pesar de las enmiendas, ciertos compuestos aún permanecen fuera del alcance reivindicado ahora: compuestos de la página 16, líneas 26-27, 28-29 y 30-31 (en donde los grupos bencenosulfonilo, el metanosulfonilo y benzilo no son parte de los posibles sustituyentes de un grupo heterociclilo en lugar de R⁶).

Con el fin de hacer la definición de sustituyente consistente con las reivindicaciones, las menciones originales de sustituciones opcionales para alquilo y cicloalquilo, cuando son tomados solos sin descripción adicional, han sido borradas de la descripción.

Algunas partes de la descripción parecen inútiles y posiblemente misleading, como, por ejemplo, la definición del "alquilo" tomada sola porque sirve cualquier soporte a las reivindicaciones en donde este término no se usa solo. Tales partes deben ser borradas.

Re Item III:

Las reivindicaciones 33 a 35 están dirigidas a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico. Estas se relacionan con el objeto considerado por esta autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT.

En consecuencia, no se formula opinión con respecto a la aplicabilidad Industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34 (4) (a)(i) PCT). Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 33-35 acerca de la pregunta si son aplicables Industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como Industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Bajos los términos de la Regla 39.1 (iv) PCT, no se requirió el ISA para realizar la búsqueda de tales reivindicaciones, pero como lo indica la ISR, la búsqueda se realizó y se basó en los supuestos efectos de los compuestos. En forma similar, el IPEA (que es el ISA) no se requiere para realizar un examen preliminar internacional de tales reivindicaciones, pero en cuanto al ISR, el IPER está basado en los supuestos efectos de los compuestos (Regla 67.1 (iv) PCT).

Re Item IV

Contrario a la declaración del Solicitante, la estructura "N-bencil-acetamida, en donde la posición 2- de la acetamida está sustituida por un anillo aromático" no es solamente común a los compuestos 29, 48, 49 y 50 de D2, sino que también incluye el grupo carbamimidol en la posición 4- del rest. bencilo. D2 realmente revela el concepto común reivindicado presentemente, como está redactado en la característica constante de la figura (I), i.e., *un anillo N-(4-carbamimidol)-bencil-acetamida, en donde la posición 2- de la acetamida está sustituida por un anillo aromático*. Este concepto común también es responsable del mismo efecto antitrombótico a través del Factor VIIa que inhibe la actividad. No se identifica claramente ningún "concepto inventivo general único" (Regla 13 PCT) con al menos una característica esencial (una relación técnica), y común a todos los compuestos reivindicados.

En este contexto, el grupo $-X-R^5$ parece esencial para la identificación de la invención en vista del patrón de sustitución de la técnica previa. En consecuencia, según la definición de este grupo, se pueden individualizar al menos 4 invenciones:

- Invención A, en donde $-X-R^5$ representa $-O-R^5$,
- Invención B, en donde $-X-R^5$ representa $-S-R^5$,
- Invención C, en donde $-X-R^5$ representa $-N(R^{12})R^5$; como el caso/concepto cuando R^{12} es $-CO-$ alquilo es conocido, esta invención probablemente debe ser dividida en 3 sub-invenciones adicionales C1 a C3, en donde R^{12} es H, alquilo y $CO-$ alquilo, respectivamente.
- Invención D, en donde $-X-R^5$ representa $-SO_2-R^5$.

Re Item IV

1. Documentos Citados

D1: WO 03/020710
D2: WO 02/062829
D3: WO 02/37937
D4: WO 02/34711

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL- HOJA SEPARADA**

Solicitud internacional No.PCT/EP 03/13087

- D6: WO 02/16315
D7: WO 02/10127
D8: WO 01/92214
D9: WO 01/90051
D10: WO 01/68805
D11: WO 00/35858
D12: EP 1 078 917
D13: EP 0 921 116
D14: OBST U ET AL: CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY, vol. 4, no. 4, Abril 1997, páginas 287-295
D15: HILPERT K ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 23, Noviembre 11 de 1994, páginas 3889-3901.
D16: HANESSIAN S ET AL: TETRAHEDRON, vol. 59, no. 35, Agosto 25 de 2003, páginas 7047-7056.

2. Novedad

2.1 El Documento D1 Intermediario es relevante para los propósitos de las Reglas 33.1c, 64.3 y 70.10 PCT, pero como los documentos de prioridad no están disponibles al momento de establecer la opinión escrita, no se toman en cuenta. Se base en el supuesto de que todas las reivindicaciones gozan de derechos de prioridad de la fecha de registro del(os) documento(s) de prioridad. Si después resulta que este supuesto no es correcto, el documento Intermediario en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR) podría volverse relevante con el fin de evaluar si las reivindicaciones satisfacen los criterios establecidos en el Artículo 33(1) PCT.

Si la fecha de prioridad no es válida para el objeto reivindicado completo, este documento puede volverse técnica previa relevante en una fase regional/nacional posible. El concepto general como se recalca en la formula general (I) es conocido en al menos D1 para los mismos propósitos, más específicamente cuando X es NH y Y es CH. Es probable que se haga posteriormente una objeción adicional de falta de unidad (ver Item IV, anterior) de la solicitud como se redactó.

2.2 Debido a las enmiendas introducidas en respuesta a la opinión escrita, los compuestos 29, 46, 49 y 50 de D2 no son destructores de novedad, porque el alquilo restante del alquiloC₁₋₇-carbonilo en la definición enmendada de R¹² no se supone que esté opcionalmente sustituido como en D2.

57

Por lo tanto, los compuestos de D2 difieren esencialmente por la sustitución de este alquilo, particularmente por el grupo final $-N(R_6)(R_7)$ (designación de D2).

Como se mencionó previamente, se debió haber designado claramente un "concepto inventivo general único" (Regla 13 PCT). Ninguna enmienda ha superado las objeciones de no unidad. Si el Solicitante pudiera haber mostrado la existencia de una característica común que probablemente supere esta objeción, se debió haber mostrado que esta característica origina un efecto inesperado con el fin de confirmar un nivel inventivo.

2.3 Otros documentos citados también consideran derivados antitrombóticos. Esencialmente difieren por la variedad de enlaces de cadena (pero en principio siempre contienen un grupo CONH) entre los dos anillos aromáticos de 6 miembros, uno de ellos (posiblemente) portando un grupo carbamíldolo.

3. Notas al nivel inventivo

3.1 El problema que subyace la presente solicitud es proveer compuestos activos en la inhibición de formación de trombina inducida por el factor VIIa y el factor de tejido.

3.2 Las siguientes observaciones aplican para todas las invenciones identificadas anteriormente.

La enseñanza del estado de la técnica citada establece claramente que el efecto antitrombótico mediante la inhibición del Factor VIIa requiere una molécula con una benzamidina en un extremo enlazada *via* el grupo carbamólo a un anillo (hetero)aromático posiblemente condensado, en el otro extremo (que corresponde a las *bolsas S1* – y *D* del sitio de Interacción respectivamente – ver Figuras 1 de Desc. D14, D15). El estado de la técnica revela numerosos intentos de variar el enlace entre estos dos extremos aromáticos. El experto que enfrenta el problema anterior esperará resolver el problema con compuestos que tienen las mismas características estructurales que parecen ser esenciales para la actividad deseada. Las pruebas introducidas en la página 45 parecen confirmar la presencia de una actividad.

Con el fin de satisfacer el requerimiento de nivel inventivo, se debe haber demostrado que cada característica especial, que permite diferenciar las invenciones definidas anteriormente (ver Item IV, no unidad), es responsable de un efecto inesperado para cada invención individualizada, particularmente comparando los compuestos estructuralmente más cercanos, que difieren solamente por la característica distintiva.

67

3.3 Se dirige la atención del Solicitante al hecho que las reivindicaciones como se redactaron presentemente no satisfacen totalmente los requerimientos de PCT. Particularmente, la protección que se busca debe cumplir con una extensión razonable de un alcance que cubre solo variantes/compuestos que resuelven el problema técnico subyacente de la invención.

Se reconozca que el Solicitante tiene el derecho de reivindicar todas las modificaciones obvias o que se describieron concretamente, e.g., un cierto número de ejemplos, y que variaciones alternativas deben ser soportadas por la descripción.

Las reivindicaciones como están redactadas, especialmente la reivindicación 1, cubren una cantidad muy grande de variaciones y combinaciones y, por lo tanto, extienden el alcance de las reivindicaciones más allá de lo que realmente ha sido investigado por el (los) inventor(es). Tal generalización (extensión del alcance) parece *especulativa* en vista de la cercanía de la técnica previa y de las ilustraciones dadas de los ejemplos, en donde las variaciones de los diferentes sustituyentes R^1 a R^{11} son relativamente limitadas; por ejemplo, R^2 , R^3 y R^4 están limitados a H, halógeno y metoxi opcionalmente sustituido, y R^5 está limitado a H, metilo y etilo. Más específicamente, los ejemplos probados solamente ejemplifican la invención A ($X = O=$, en donde $R^5 =$ metilo o etilo; $R^1, R^2, R^6, R^8, R^{10} = H$, $Y = CR^{11}$ y $R^7, R^{11} = H$ o F).

Por lo tanto, se puede cuestionar si todas las formas cubiertas por el gran alcance reivindicado son realmente inventivas, dependiendo de en cual criterio de conocimiento de un nivel inventivo se debe basar. También se puede cuestionar si las características constantes (además de lo básico conocido como técnica previa, cf. No unidad, anterior) encontradas en los ejemplos ilustrativos forman una característica necesaria de la(s) invención(es), que no debe variar más allá de la extensión *razonable* de los equivalentes usuales y (bio)isómeros.

La extensión de una "generalización razonable" también depende de la extensión de la ilustración y también de la distancia relativa de la técnica previa que actualmente es muy cercana. De hecho hay una gran variedad de posibilidades estructurales que son reivindicadas y aún no exploradas por el Solicitante, cuyo efecto no puede ser previsto considerando el problema subyacente de la presente solicitud. Los significados de los sustituyentes también se deben considerar en vista de la reproducibilidad y viabilidad de la invención en todos sus aspectos reivindicados. Así, no se puede afirmar que todos los compuestos abarcados caen dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente solicitud y/o constituyen soluciones reales al problema que subyace la solicitud.

En conclusión, se debe creer que el efecto inesperado sobre el conocimiento de un nivel inventivo se basa con respecto también a los compuestos reivindicados.

3.4 Compuestos Intermedarios: Considerando los compuestos probados, en donde R^1 representa siempre un átomo de hidrógeno, se puede considerar que el grupo amidina libre correspondiente es esencial a los compuestos activos finales de la invención (una característica confirmada por el estado de la técnica). También se considera que, en vista de los esquemas sintéticos dados en la descripción, los compuestos en donde R^1 es OH, NH_2 o un CO sustituido, parecen ser compuestos Intermedarios que, si no se muestra que son activos biológicamente, deben, por razones de consistencia, ser reivindicados separadamente *per se*.

4. Misceláneos

Para cumplir los requerimientos de la Regla 5.1(a) PCT, los documentos de la técnica previa citada debieron haber sido identificados en la descripción y la técnica antecedente relevante revelada allí se debe discutir brevemente.

La expresión usada en la oración de puente en las páginas 2 y 3 de la descripción "los compuestos de formula (I) (...) son derivados que se convierten bajo condiciones fisiológicas, en compuestos activos", no es aceptable para la definición de la misma invención en la medida en que cubre compuestos intermedarios y derivados potenciales (no conocidos aún), que ni siquiera son definidos o comprensibles por un experto en la fecha de registro (ver también punto 3.3).

...derivados que se convierten bajo condiciones fisiológicas a tales compuestos activos. Estos compuestos en consecuencia, influyen tanto la agregación de plaquetas que es inducida por estos factores como la coagulación de sangre plasmática. Por lo tanto, exhiben la formación de trombina y se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, tales como trombosis arterial y venosa, trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debido a fibrilación atrial, inflamación y arteriosclerosis. Adicionalmente, estos compuestos tienen un efecto sobre las células de tumor y previene metástasis. Por lo tanto se pueden usar como agentes antitumorales.

Los inhibidores del factor VIIa habían sido previamente sugeridos para la inhibición de la formación de trombina y para el tratamiento de enfermedades relacionadas (WO 00/35858). Sin embargo, aún existe la necesidad de novedosos inhibidores del factor VIIa que muestren propiedades farmacológicas mejoradas.

La presente invención provee los novedosos compuestos de formula (I) que son inhibidores del factor VIIa. Los compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacológicas mejoradas comparadas con los compuestos conocidos.

A menos que se indique de otra forma, las siguientes definiciones son establecidas para ilustrar y definir el significado y alcance de los diferentes términos usados para describir la invención aquí.

En esta descripción, el término "inferior" se usa para definir un grupo que consiste de uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono.

HOJA ENMENDADA

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado, monovalente de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente uno a diez átomos de carbono. Grupos alquilo inferiores como los descritos más adelante también son grupos alquilo preferidos.

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término "fluoro-alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo inferior que están mono- y múltiplemente sustituidos con flúor. Ejemplos de grupos flúor-alquilo menor son, e.g., CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "cicloalquiloxi" se refiere al grupo cicloalquilo-O-.

HOJA ENMENDADA

El término "alcoxi" se refiere al grupo $R'-O-$, en donde R' es un alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo $R'-O-$, en donde R' es alquilo inferior.

El término "fluoro-alcoxi inferior" se refiere al grupo $R''-O-$, en donde R'' es fluoro-alquilo inferior. Ejemplos de grupos fluoro-alcoxi inferior son, e.g., CFH_2-O , CF_2H-O , CF_3-O , CF_3CH_2-O , $CF_3(CH_2)_2-O$, $(CF_3)_2CH-O$ y CF_2H-CF_2-O .

El término "alquenilo", solo o en combinación con otros grupos, aplica para un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y 2 a 20, preferiblemente 2 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 10 átomos de carbono. Grupos alquenilo inferiores como los descritos más adelante también son grupos alquenilo preferidos. El término "alquenilo inferior" se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y 2 a 7, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, tal como e.g., 2-propenilo.

El término "alquinilo", solo en combinación con otros grupos, aplica para un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace triple y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de carbono. El término "alquinilo inferior" se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace triple y 2 a 7, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, tal como e.g., 2-propinilo. Los grupos alquinilo inferior se pueden sustituir, e.g., por hidroxí.

El término "alquileno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado, divalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente hasta 10 átomos de carbono. Los grupos de alquileno inferior como los descritos más adelante también son grupos alquileno preferidos. El término "alquileno inferior" se refiere a una cadena lineal o ramificada....

HOJA ENMENDADA

Ejemplo	Ki [M]
24.3	2.21
33.3	0.49
53.3	2.26
72.2	2.10
126.3	0.02
129	0.021
141	0.044
266	0.242
267	0.371
269	0.32
271	0.154
294.2	0.586
323	0.065
325	0.077
329	0.121
336.2	0.598

-107-

Ejemplos 143 y 144

Usando los procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 138.2 y 138.3, la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxibencil)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-metoxiacetamida (ejemplo 138.1) se convirtió en los siguientes compuestos:

Ejemplo 143: clorhidrato de (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-metoxiacetamida, MS 471.2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 144: clorhidrato de (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-4-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-metoxiacetamida, MS 471.1 ($[M+H]^+$)

Ejemplo Referencial 145

A una solución bien agitada, enfriada con hielo de 3,5-difluorofenol (30.0 g) en CH_2Cl_2 (500 ml) bajo N_2 se le agregaron ter-butildifenilclorosilano (63.4 g) e imidazol (17.3 g). La mezcla de reacción se agitó 15 min antes de remover el baño de enfriamiento. Después de 3.5 h la reacción fue detenida mediante el lavado con sol. de HCl 1 N (2 x 300 ml y 1 x 200 ml), sol. de Na_2CO_3 ac. sat. (200 ml) y salmuera (200 ml). Las capas acuosas fueron extraídas con más CH_2Cl_2 (200 ml). Después del secado ($MgSO_4$) el solvente fue evaporado para obtener 84.8 g (100%) de ter-butil-(3,5-difluoro-fenoxi)-difenil-silano. Aceite incoloro. MS 368.1 (M^+).

Ejemplo Referencial 146

HOJA ENMENDADA

Una solución bien agitada, bajo N₂, de ter-butil(3,5-difluoro-fenoxi)-difenil-silano (20.0 g) y N,N,N',N'-pentametildietilentriamina (9.9 g) en THF seco (600 ml) se enfrió a -75°C. Se agregó una sol. 1.6 M de BuLi en Hex (35.6 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó 1 h bajo enfriamiento (-78°C). Se formó un precipitado blanco. Se adicionó etil éster del ácido glioxálico (50% en Tol, 22.2 g), y se agitó 2 h a -78°C. El baño de enfriamiento fue removido y la solución clara se dejó tibia hasta -10°C (1h). Después de la dilución con TBME (500 ml) la mezcla se lavó con HCl 1N (2 x 500 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre MgSO₄, y el solvente fue evaporado. El producto crudo fue purificado mediante CC (Hept, luego Hept/CH₂Cl₂ 1:4). Se obtuvieron 27.9 g (60%) de etil éster del ácido (RS)-[4-(ter-butil-difenil-silanoxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético junto con 7.3 g (36%) de material de partida recuperado. Aceite viscoso incoloro. MS 488.4 ([M+NH₄]⁺)

Ejemplo Referencial 147

A una solución bien agitada, bajo N₂ de etil éster del ácido (RS)-[4-(ter-butil-difenil-silanoxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético (149.2 g) en Tol (100 ml) se le agregó Ag₂O (14.7 g). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 115-120°C, y se agregó lentamente yodoetano (12.8 ml) en Tol (50 ml) desde un embudo de goteo. Después de un total de 2 h y 4h, se agregó más yodoetano (7.7 ml cada una). Después de un total de 5.5 h, se detuvo el calentamiento y la mezcla se dejó en agitación durante la noche a TA. Los sólidos fueron filtrados sobre 1 cm de dicalita y se lavaron con AcOEt. El solvente fue evaporado para obtener 16.3 g de producto crudo como un aceite amarillo. La CC (Hept/CH₂Cl₂ 9:1 a

HOJA ENMENDADA

CH₂Cl₂ puro) produjo 10.5 (66%) de etil éster del ácido (RS)-[4-(ter-butil-difenil-silanoxi)-2,6-difluoro-fenil]-etoxi-acético junto con 2.6 g (17%) de material de partida recuperado. Aceite incoloro. MS 453.2 (4, [M-OEt]⁺), 441.1 (24, [M-tBu]⁺) 425.2 (100, [M-COOEt]⁺).

Ejemplo Referencial 148

A una solución de etil éster del ácido (RS)-[4-(ter-butil-difenil-silanoxi)-2,6-difluoro-fenil]-etoxi-acético (10.4 g) en una mezcla de THF (50 ml), MeOH (50 ml) y H₂O (20 ml), se le agregó LiOH.H₂O (1.75 g) y se agitó 2 h a 60°C. Después del enfriamiento, se agregó agua (240 ml) y la solución se lavó con TBME (240 ml). La capa acuosa fue recolectada, se adicionó TBME (240 ml) y la mezcla se acidificó con sol. de HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con una porción más de TBME. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y el solvente fue evaporado para obtener un aceite. Se obtuvo el ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-etoxi-acético (4.6 g, 95%) después de la adición de AcOEt, evaporación de este y secado a alto vacío durante la noche. Sólido color hueso. MS 231.1 ([M-H]⁻).

Ejemplo Referencial 149

El ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-etoxi-acético (2.3 g) se disolvió en DMF (75 ml) y se agregaron sucesivamente diclorhidrato de bencil éster del ácido [(4-aminometil-fenil)-imino-metil]-carbámico [preparado según Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet. Y. Herné, J. Forunier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. De Nanteuil, Synthetic Communications 1998, 28, 23, 4419-4429] (3.18

g) y HOBt (2.15 g). La suspensión fue enfriada en un baño de hielo y se agregó clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3.05 g). Se adicionó lentamente Et₃N (8.0 ml). La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche calentando hasta t.a. Después de remover el solvente, la precipitación de CH₂Cl₂/MeOH 19:1 produjo el producto. El secado durante la noche a alto vacío produjo 3.0 g (60 g) de bencil éster del ácido (RS)-[(4-{[2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil}-fenil)-imino-metil]-carbámico. Sólido blanco. MS 498.3 ([M+H]⁺).

Ejemplo Referencial 150

-114-

Ejemplo Referencial 162

Una solución de etil éster de (RS)-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-etoxi-acético (500 mg) en piridina (5 ml) se colocó bajo N₂ y se enfrió hasta 0°C. Se adicionó Tf₂O (813 mg) y la solución resultante se dejó en agitación en el baño de hielo. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 50 ml de HCl 1N y hielo. El producto se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con más HCl 1N (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (30 ml). Las capas acuosas fueron extraídas con más AcOEt. Después del secado (MgSO₄) el solvente fue vaporado para obtener 738 mg (98%) de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-etoxi-acético. Aceite amarillo. MS 393.4 ([M+H]⁺).

Ejemplo Referencial 163

A una solución de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-etoxi-acético (200 mg) y 2-(trimetilsilil)etanol (603 mg) en

DMSO (2.5 ml) se le agregó trietilamina (1.8 ml) seguido de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (11 mg). El frasco se colocó bajo monóxido de carbono y la mezcla de reacción se agitó 2 h a 70°C. Se adicionó AcOEt (30 ml) y se lavó con HCl 1N (2 x 40 ml), agua (2 x 40 ml) y salmuera (30 ml). Después del secado (MgSO_4) el solvente fue evaporado. La CC (Hept/AcOEt 98:2) produjo 151 mg (76%) de 2-trimetilsilanil-etil éster del ácido (RS)-4-(etoxi-etoxicarbonil-metil)-3,5-difluoro-benzóico. Aceite incoloro. MS 406.6 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

Ejemplo Referencial 164

El 2-trimetilsilanil-etil éster del ácido (RS)-4-(etoxi-etoxicarbonil-metil)-3,5-difluoro-benzóico (414 mg) se disolvió en DMF (1 ml) y se adicionó una sol. de TBAF 1 M en THF (1.12 ml). Después de 3.5 h se agregó más sol. de TBAF (0.5 ml). Se añadió AcOEt (15 ml) y la solución se lavó con HCl 1N (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Después del secado (Na_2SO_4) el solvente fue evaporado para producir 32 mg (100%) de ácido (RS)-4-(etoxi-etoxicarbonil-metil)-3,5-difluoro-benzóico. Aceite incoloro. MS 287.0 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Ejemplo 165

165.1

Se disolvió 1,1'-carbonildiimidazol (88 g) en THF (1 ml) y se agregó una solución de (RS)-4-(etoxi-etoxicarbonil-metil)-3,5-difluoro-benzóico (156 mg) en THF (1 ml). Después de 30 min de agitación a ta, se agregó isobutilamina (41 mg) y la mezcla se agitó 3 h. Se añadió AcOEt (20 ml) y la solución se lavó con HCl 1N (20 ml). La capa acuosa se extrajo con dos porciones más de AcOEt (20 ml), los...

70

-116-

Los Ejemplos 116-170 se prepararon en analogía al ejemplo 165. En lugar de usar CDI para el primer paso de acoplamiento, los productos se prepararon siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado de TBTU descrito en el ejemplo 165.3.

166

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-N-etil- 3,5-difluoro-benzamida. Sólido amarillento. MS 419.4 ($[M+H]^+$).

167

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3,5-difluoro-N-(2-metoxi-etil)-benzamida. Espuma amarilla. MS 449.5 ($[M+H]^+$).

168

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-N-ciclopentil-3,5-difluoro-benzamida. Polvo amarillo. MS 459.6 ($[M+H]^+$).

169

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3,5-difluoro-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida. Polvo amarillento. MS 473.3 ($[M+H]^+$).

170

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-N-ciclopropilmetil-3,5-difluoro-benzamida. MS 445.5 ($[M+H]^+$).

Ejemplo Referencial 171

HOJA ENMENDADA

74

71

Se agregó ter-butidifenilclorosilano (76.8 g) durante 30 min a una solución enfriada (0°C) de 2,4-difluorofenol (34.6 g) e imidazol (19.9 g) en CH₂Cl₂ (400 ml). El baño de enfriamiento fue removido y la mezcla de reacción se agitó 2 h a t.a. antes de lavarla con H₂O (400 ml), NaHCO₃ ac. al 5% (300 ml) y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con dos porciones más de CH₂Cl₂ (150 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado para obtener 102 g (99%) de ter-butil-(2,4-difluoro-fenoxi)-difenil-silano. Líquido incoloro.

Ejemplo Referencial 172

Una solución bajo Ar de ter-butil-(2,4-difluoro-fenoxi)-difenil-silano (102 g) y 1,1,4,7,7-pentametil dietil entriamina (50.6 g) en DME (800 ml) se enfrió hasta -70°C antes de la adición de n-BuLi 1.6 N en hexano (182 ml) por un período de 1 h. La solución amarilla se agitó 1 h a -70°C. Se agregó etil éster del ácido glioxálico al 50% en tolueno (113 g) por un período de 1 h. La mezcla de reacción se agitó 2 h más a -70°C antes del calentamiento por 1 h hasta 0°C. Se adicionó sol. de NH₄ sat. (300 ml) y el pH se bajó hasta pH = 6, con HCl 2N. El producto se extrajo con AcOEt (2 x 400 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera (500 ml) y secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado. La CC (Hept a Hept/AcOEt 9:1) produjo 70.8 g (54%) de etil éster de (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético. Aceite amarillento. MS 488.5 ([M+H]⁺).

Ejemplo Referencial 173

Una mezcla de etil éster de (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético (70.8 g), Ag₂O (69.7 g) y yodoetano (117 g) en Tol (700 ml) se

76

72

agitó 68 h a 90°C. Después de la filtración y evaporación del solvente, el producto fue separado del material de partida remanente mediante MPLC (Hept a Hept/AcOEt 1:9). El procedimiento fue repetido con el material de partida recuperado. Se obtuvieron 62.5 g de etil éster del ácido (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silanoloxi)-2,6-difluoro-fenil]-etoxi-acético. Aceite amarillo claro. MS 498.3 (1, M⁺); 441.1 (73, [M-tBu]⁺); 425.2 (33, [M-COOEt]⁺).

Ejemplo referencial 174

A una solución de etil éster del ácido (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silanoloxi)-2,6-difluoro-fenil]-etoxi-acético (62.5 g) en THF (250 ml) y MeOH (250 ml) se agregó H₂O (200 ml) y LiOH.H₂O (10.5 g) y se agitó 2 h a 65°C. El MeOH y THF fueron evaporados y el residuo acuoso se lavó con Hept/Et₂O 9:1 (2 x 150 ml). Las capas orgánicas fueron extraídas con dos porciones de H₂O (200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enfriadas en un baño de hielo y acidificadas con 35 ml de HCl ac. al 25%. La extracción con AcOEt (3 x 200 ml) seguido del lavado con salmuera, secado (Na₂SO₄) y evaporación de el solvente, produjo 28.7 g (99%) de ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxifenil)-etoxi-acético. Aceite viscoso amarillo. MS 231.2 ([M-H]⁻).

Ejemplo referencial 174a

Una solución de ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxifenil)-etoxi-acético (14.8 g) en EtOH (200 ml) y HCl 1.25 N en EtOH (60 ml) se agitó durante la noche a ta. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante CC (AcOEt/Hept 1:1) para obtener 15.5 g (93%) de

76

73

etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxifenil)-etoxi-acético. Sólido color hueso. MS 258.9 ($[M-H]^+$).

Ejemplo Referencial 175

A una solución de ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxifenil)-etoxi-acético (12.0 g) en DMF (600 ml) se le agregó bencil éster del ácido [(4-aminometil-fenil)-imino-metil]-carbámico ...

HOJA ENMENDADA

77

74

-128-

Ejemplos 215-216

El ejemplo 215 se preparó en analogía al ejemplo 214. El ejemplo 216 se preparó a partir de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamina mediante una secuencia de procedimientos de E2, G y H.

No.	Nombre	Apariencia	MS
			[M+H] ⁺
215	Acetato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-ciclopentiloxi-2,6-difluoro-fenil)-2-etoxi-acetamida	Sólido café	432.5
216	Acetato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-[2,6-difluoro-3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	Sólido blanco	448.1

Ejemplo Referencial 217

Una solución bajo Ar de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamina (5.0 g) en piridina (50 ml) se enfrió a -10°C, y se agregó ácido trifluorometanosulfónico anhídrido (4.5 g) por un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó 2 h a 0°C. Se agregó más ácido trifluorometanosulfónico anhídrido (4.5 g) durante 30 min, y se agitó 30 min más a 0°C. La piridina fue evaporada, se agregó H₂O (200 ml), y el producto se extrajo con AcOEt (2 x 100 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, combinadas y secadas (Na₂SO₄), antes de la evaporación del solvente. La CC (AcOEt/Hept a AcOEt) produjo 6.2 g (89%) de 3-[(4-

75

ciano-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2,4-difluoro-fenil éster del ácido (R,S)-trifluoro-metanosulfónico. Aceite amarillo. MS 479.1 ($[M+H]^+$).

Ejemplos 219-222

Los ejemplos 219-222 se prepararon en analogía al ejemplo 218:

No.	Nombre	Aril-X	Aparienc ia	MS [M+H] ⁺
219	Diclorhidrato (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluoro-3-(6-metoxipiridin-3-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida	de 5-bromo-2-metoxipiridina	Espuma color hueso	455.5
220	Diclorhidrato (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-piridin-3-il-fenil)-2-etoxi-acetamida	de 3-bromopiridina	Espuma color hueso	425.4
221	Diclorhidrato (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-pirimidin-5-il-fenil)-2-etoxi-acetamida	de 5-bromo-pirimidina	Espuma blanca	426.4
222	Diclorhidrato (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-	de 4-yodopiridina	Espuma amarille nta	425.3

76

difluoro-3-piridin-4-
il-fenil)-2-etoxi-
acetamida

Ejemplo Referencial 223

El etil éster del ácido (RS)-[3-ter-butil-difenil-silaniloxi)-2,6-difluoro-fenil]-metoxi-acético se preparó en analogía al ejemplo 173, a partir del etil éster del ácido (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético y yodometano. Aceite amarillento. MS 484.2 (4, $[M]^+$); 427.1 (29, $[M-tBu]^+$); 411.2 (14, $[M-COOEt]^+$).

Ejemplo Referencial 224

Una solución 1.0 M de TBAF en THF (100 ml) se agregó bajo agitación a una solución de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético (38.5 g) en THF (500 ml).

La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta antes de la evaporación del solvente. El residuo se dividió entre 600 ml de AcOEt/H₂O 1:1 y se extrajo con más AcOEt (200 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera 200 ml, combinadas y secadas sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del solvente, la CC (CH₂Cl₂, luego CH₂Cl₂/NH₃ 2N en MeOH 97:3) produjo 18.3 g (94%) de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético. Sólido amarillento. MS 245.3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo Referencial 225

Una solución de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético (11.6 g) y LiOH.H₂O en

77

THF (40 ml), MeOH (40 ml) y H₂O se agitó 2 h a 65°C. Los solventes orgánicos fueron evaporados, se agregó H₂O (50 ml) y el pH se disminuyó con HCl 2N hasta pH = 2. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera (100 ml), combinadas y secadas (Na₂SO₄). La evaporación del solvente produjo 9.6 g (94%) de ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético. Sólido blanco. MS 217.1 ([M-H]⁻).

Ejemplo Referencial 226

La (RS)-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida se preparó a partir del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético en analogía a la (RS)-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 213). Espuma blanca. MS 330.8 ([M-H]⁻).

Ejemplo Referencial 227

El 3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-fenil éster del ácido (RS)-trifluoro-metanosulfónico se preparó a partir de la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en analogía al 3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2,4-difluoro-fenil éster del ácido (RS)-trifluoro-metanosulfónico (ejemplo 217). Aceite amarillo. MS 482.3 ([M+NH₄]⁺).

81

78

-134-

Ejemplo Referencial 234

A una solución en DMSO (40 ml) de 3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-fenil éster del ácido (RS)-trifluoro-metanosulfónico (5.0 g) se le agregó MeOH (21.8 ml), Et₃N (4.5 ml), [Pd(OAc)₂] (73 mg) y 1,3-bis-(difenilfosfino)propano. La solución se saturó con monóxido de carbono. La mezcla de reacción oscura se agitó 2 h a 70°C y 1 atm de monóxido de carbono. La mezcla se vertió sobre H₂O enfriada con hielo (400 ml) y sol. de HCl 2N ac. (30 ml). El producto se extrajo con AcOEt (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 200ml), combinaron y secaron sobre Na₂SO₄. El solvente fue evaporado y el residuo se fraccionó mediante CC (AcOEt/Hept 1:9 a 4:1) para obtener 2.45 g (61%) de metil éster del ácido (RS)-3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-benzóico. Sólido amarillento.

Ejemplo Referencial 235

Una solución de metil éster del ácido (RS)-3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-benzóico (2.05 g) y LiOH.H₂O (241 mg) en THF/MeOH/H₂O 1:1:0.5 (75 ml) se agitó 1 h a ta. Los solventes orgánicos fueron evaporados, se agregó H₂O enfriada con hielo (50 ml) y el pH se disminuyó (pH = 2) mediante la adición de sol. de HCl ac. 2N. El producto se extrajo con AcOEt (2 x 120 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera (100 ml), combinadas y secadas sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente produjo 1.80 g de ácido (RS)-3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-benzóico. Sólido blanco. MS 359.4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 236

82

79

236.1

A una solución bajo Ar de ácido (RS)-3-[(4-cianobencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-benzóico (150 mg) en DMF (2 ml) se le agregó 1,1'-carbonildiimidazol (74 mg). La mezcla de reacción se agitó 15 min a t_a antes de la adición de morfolina. Después de agitación 2 h a t_a, se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (289 mg) y Et₃N (0.3 ml). La mezcla de reacción se agitó 20 h a t_a, luego se vertió sobre H₂O (20 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera y secadas (Na₂SO₄), y el solvente fue evaporado. La CC (AcOEt/MeOH 99:1 a 9:1) produjo 111 mg (58%) de (RS)-2-[2,6-difluoro-3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco. MS 463.5 ([M+H]⁺).

236.2

Una solución de (RS)-2-[2,6-difluoro-3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida (125 mg) se hidrogenó 2 días...

-167-

... bencil éster de ácido [acetilamino]-metil}-fenil)-met-(E)-iliden]-carbámico (195 mg) en EtOH (20 ml) se trató con HOAc (0.05 ml) y Pd/C al 10% (20 mg), y se hidrogenó durante la noche a presión normal. El catalizador fue filtrado, el filtrado fue concentrado para dar acetato de (R)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamina (151 mg, 96.3% ee) como sólido blanco.

Ejemplo 339

Usando el procedimiento general C, el ácido (RS)-etoxi-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acético (ejemplo 63.1) reaccionó con clorhidrato del bencil éster del ácido

83

80

[amino-(4-aminometil-fenil)-metilen]-carbámico 1:2
 (preparado según Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet, Y. Hervé, J. Forunier, F. Leborgne, T.J. Berbeuren, G. De Nanteuil, Synthetic Communications 1998, 28, 23, 4419-4429), para dar bencil éster del ácido (RS)-[amino-84-{[2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil}-fenil)-metilen]-carbámico. Sólido blanco. MS 494.3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo Referencial 340

El bencil ester del ácido (RS)-[(4-{[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil}-fenil)-imino-metil]-carbámico se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 339. MS 498.4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 341

341.1

Usando los procedimientos análogos como los descritos en los Ejemplos L1-L4 el 3,5-difluoro-fenol se convirtió en etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-metoxi-acético. Sólido blanco. MS 245.2 ($[M-H]^-$).

341.2

Usando los procedimientos análogos como los descritos en los Ejemplos 279.1 y 334.3, el etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-metoxi-acético se convirtió en etil éster del ácido (RS)-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metoxi-acético. Aceite amarillo. MS 356.2 ($[M]^+$).

341.3

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 57.1, el etil éster del ácido (RS)-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-

84

81

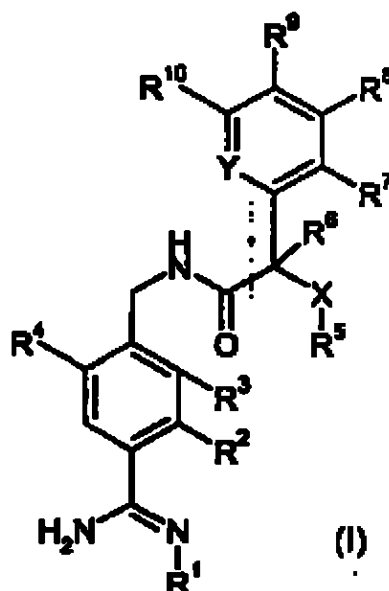
metoxi-acético se convirtió en etil éster del ácido (RS) -
(2,6-difluoro-4-piridin-4-il-fenil)-metoxi-acético.
Sólido ceroso color hueso.

82

-174-

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de formula (I)



en donde

R^1 es hidrógeno, OH, NH_2 , alcoxi C_{1-7} -carbonilo, aril-alcoxi C_{1-7} -carbonilo, ariloxi-carbonilo, alquilo C_{1-7} -carbonilo, aril-carbonilo, o alcoxi C_{1-7} -carbonilo, que está sustituido con halógeno;

R^2 , R^3 y R^4 cada uno independientemente es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, hidroxil, carboxi-alquilo C_{1-7} -NH, carbamoil-alquilo C_{1-7} -NH, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} -NH, hidroxil-cicloalquilo C_{3-10} -oxi, dihidroxil-cicloalquilo C_{3-10} -oxi, arilo, ariloxi, aril-NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH, aril-alquilo C_{1-7} -SO $_2$ -NH, aril-alcoxi C_{1-7} -carbonil-NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH-carbonil-NH, heteroariloxi, heteroaril-alquilo C_{1-7} -NH, y alcoxi C_{1-7} , cuyo alcoxi C_{1-7} puede estar opcionalmente sustituido con hidroxil, carboxil, carbamoilo,

83

carbamimidoilo, CF_3 , arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-7} -carbamoilo, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, arilo-carbamoilo, alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} -carbamoilo, heterociclil-alquilo C_{1-7} -carbamoilo, o $\text{N}(\text{alquiloC}_{1-7})_2$ -alquilo C_{1-7} -carbamoilo;

R^5 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-10} , o, Si X es O o NR^{12} , R^5 también puede ser hidrógeno;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , o fluoro-alquilo C_{1-7} ;

Y es N o C-R^{11} ;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} cada uno independientemente es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, hidroxil, halógeno, amino, alquilo C_{1-7} -amino, di-alquilo C_{1-7} -amino, alquilo C_{1-7} -carbonil-amino, NO_2 , fluoro-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxil-alcoxi C_{1-7} , fluoro-alcoxi C_{1-7} , alquini C_{2-7} , hidroxil-alquini C_{2-7} , arilo, aril-alcoxi C_{1-7} , ariloxi, ariloxi-alcoxi C_{1-7} , heterociclilo, heterocicliloxi, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alcoxi C_{1-7} , carbamoil-alcoxi C_{1-7} , carboxi-alcoxi C_{1-7} , cicloalquil C_{3-10} oxi, heteroarilo, amino-alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} -amino-alcoxi C_{1-7} , y di-alquil C_{1-7} -amino-alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} -carbonil-amino-alcoxi C_{1-7} , HO-N=CH , HCO , fluoro-alquilo C_{1-7} - $\text{SO}_2\text{-O}$, $(\text{alcoxiC}_{1-7})_{2-4}$, $\text{CH}(\text{alcoxiC}_{1-7})$, hidroxil-cloro-alcoxi C_{1-7} , aril-alcoxi C_{1-7} -alcoxi C_{1-7} , aril-NH, aril-NH-alquilo C_{1-7} , aril-alquilo C_{1-7} -carbonilo-NH, heterociclil-alquilo C_{1-7} , heterociclil-carbonilo, heterociclil-alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} -carbamoilo, fluoro-alquilo C_{1-7} -carbamoilo, cicloalquilo C_{3-10} -carbamoilo, cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-7} -carbamoilo, di-alquilo C_{1-7} -carbamoilo, alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} -carbamoilo, di-alquilo C_{1-7} -carbamoilo, alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} -carbamoilo, di-alquilo C_{1-7} -carbamoilo-alcoxi C_{1-7} , heteroariloxi, heteroaril-alcoxi C_{1-7} , amino-

84

alquil C₁₋₇, alquiloC₁₋₇, hidroxialquiloC₁₋₇, cicloalquiloC₃₋₁₀, y cicloalquiloC₃₋₁₀-alcoxiC₁₋₇, que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₇; o

R⁸ y R⁹, o R⁸ y R⁷ están enlazados entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, y R⁸ y R⁹ juntos, o R⁸ y R⁷ juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH=CH-CH=CH-, que pueden opcionalmente estar sustituidos con alquiloC₁₋₇ o alcoxiC₁₋₇, y R¹⁰, R¹¹ y R⁷ o R⁹ respectivamente son como se definieron anteriormente;

X es O, S, NR¹² o SO₂;

R¹² es hidrógeno, alquiloC₁₋₇ o alquiloC₁₋₇-carbonilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos;

en donde

El término "arilo" significa un grupo fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquenoC₂₋₇, alquinoC₂₋₇, dioxo-alquilenC₁₋₇, halógeno, hidroxil, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquiloC₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxil, NO₂, alcoxiC₁₋₇, tioalcoxiC₁₋₇, alquiloC₁₋₇carbonilo, alquiloC₁₋₇carboniloxil, alcoxiC₁₋₇carbonilo, alquiloC₁₋₇carbonil-NH, fluoroalquiloC₁₋₇, fluoroalcoxiC₁₋₇, alcoxiC₁₋₇carbonilalcoxiC₁₋₇, carboxialcoxiC₁₋₇, carbamoilalcoxiC₁₋₇, hidroxialcoxiC₁₋₇, NH₂alcoxiC₁₋₇, N(H, alquiloC₁₋₇)alcoxiC₁₋₇, N(alquiloC₁₋₇)₂alcoxiC₁₋₇, benciloxialcoxiC₁₋₇, HO-N=CH-, y alquiloC₁₋₇ que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxil, NH₂, N(H, alquiloC₁₋₇) o N(alquiloC₁₋₇)₂:

85

el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros o anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que puede comprender 1, 2 o 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y el grupo heteroarilo puede tener un sustituyente descrito en relación con el término "arilo";

el término "heterociclilo" significa heterociclos monocíclicos no aromáticos con 5 o 6 miembros de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el grupo heterociclilo puede tener un sustituyentes descrito en relación con el término "arilo".

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

R^1 es hidrógeno, OH, NH_2 , alcoxi C_{1-7} -carbonilo, aril-alcoxi C_{1-7} -carbonilo, ariloxi-carbonilo, alquilo C_{1-7} -carbonilo, aril-carbonilo, o alcoxi C_{1-7} -carbonilo, que está sustituido con halógeno;

R^2 , R^3 y R^4 cada uno independientemente es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, hidroxí y alcoxi C_{1-7} , cuyo alcoxi C_{1-7} puede estar opcionalmente sustituido con hidroxí, carboxi o carbamoilo;

R^5 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-10} , o, si X es O o NR^{12} , R^5 también puede ser hidrógeno;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , o fluoro-alquilo C_{1-7} ;

Y es N o $C-R^{11}$;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} cada uno independientemente es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C_{1-7} -amino, di-alquilo C_{1-7} -amino, alquilo C_{1-7} -carbonil-amino, NO_2 , fluoro-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxilo-alcoxi C_{1-7} , fluoro-alcoxi C_{1-7} , alquínilo C_{2-7} , hidroxilo-alquínilo C_{2-7} , arilo, arilo-alcoxi C_{1-7} , arilo, arilo-alcoxi C_{1-7} , heterociclilo, heterociclilo, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alcoxi C_{1-7} , carbamoilo-alcoxi C_{1-7} , carboxi-alcoxi C_{1-7} , cicloalquil C_{3-10} oxi, heteroarilo, amino-alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} -amino-alcoxi C_{1-7} , y di-alquil C_{1-7} -amino-alcoxi C_{1-7} ; o

R^8 y R^9 , o R^8 y R^7 están enlazados entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, y R^8 y R^9 juntos, o R^8 y R^7 juntos son $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CO-NH-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-CH=CH-$, que pueden opcionalmente estar sustituidos con alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} , y R^{10} , R^{11} y R^7 o R^9 respectivamente son como se definieron anteriormente;

X es O, S, NR^{12} o SO_2 ;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} -carbonilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R^1 es hidrógeno, OH, NH_2 , o alcoxi C_{1-7} -carbonilo.

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es hidrógeno, OH, o alcoxi C_{1-7} -carbonilo.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^1 es hidrógeno, OH o etoxicarbonil.

87

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 es hidrógeno.
7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^2 , R^3 y R^4 son independientemente uno del otro hidrógeno o halógeno.
8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.
9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^2 y R^4 son hidrógeno.
10. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi-alquilo C_{1-7} -NH, carbamoilo-alquilo C_{1-7} -NH, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} -NH, hidroxilo-cicloalquilo C_{3-10} -oxi, dihidroxilo-cicloalquilo C_{3-10} -oxi, arilo, ariloxi, aril-NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH, aril-alquilo C_{1-7} -SO $_2$ -NH, aril-alcoxi C_{1-7} -carbonil-NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH-carbonil-NH, heteroariloxi, heteroaril-alquilo C_{1-7} -NH, o alcoxi C_{1-7} , cuyo alcoxi C_{1-7} puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxi, carbamoilo, carbamimidoilo, CF $_3$, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-7} -carbamoilo, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, arilo-carbamoilo, alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} -carbamoilo, heterociclil-alquilo C_{1-7} -carbamoilo, o N(alquilo C_{1-7}) $_2$ -alquilo C_{1-7} -carbamoilo;
11. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, carboxi-alquilo C_{1-7} -NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH, heteroaril-alquilo C_{1-7} -NH, o alcoxi C_{1-7} , cuyo alcoxi C_{1-7} puede estar opcionalmente sustituido con carbamoilo, heteroarilo, alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} -carbamoilo.
12. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^3 es hidrógeno, flúor, carbamoilmetoxi, (2-metoxi-

91

88

etilcarbamoil)-met xi, piridin-2-il-metoxi, bencilamino, carboximetil-amino o piridin-2-ilmetil-amino.

13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde X es O.

14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R^5 es alquilo C_{1-7} .

15. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R^5 es metilo o etilo.

16. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^6 es hidrógeno, metilo o CF_3 .

17. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R^6 es hidrógeno.

18. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es $C-R^{11}$ y R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, di-alquilo C_{1-7} -amino, alquilo C_{1-7} -carbonil-amino, NO_2 , fluoro-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxil-alcoxi C_{1-7} , fluoro-alcoxi C_{1-7} , arilo, aril-alcoxi C_{1-7} , ariloxi, ariloxi-alcoxi C_{1-7} , heterociclilo, heterocicliloxi, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alcoxi C_{1-7} , carbamoil-alcoxi C_{1-7} , carboxi-alcoxi C_{1-7} , cicloalquil C_{3-10} oxi, heteroarilo y di-alquil C_{1-7} -amino-alcoxi C_{1-7} .

19. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde Y es $C-R^{11}$ y R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-7} , y piridilo.

20. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, flúor, bromo, metoxi y piridilo.

21. Compuestos según la reivindicación 1, en donde Y es C-R¹¹ y R⁸ y R⁹, o R⁸ y R⁷ están enlazados entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, y R⁸ y R⁹ juntos, o R⁸ y R⁷ juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-, o -CH=CH-CH=CH-, que pueden opcionalmente estar sustituidos con alquiloC₁₋₇ o alcoxiC₁₋₇, y R¹⁰, R¹¹ y R⁷ o R⁹ respectivamente son hidrógeno,

22. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, alcoxiC₁₋₇ y heteroarilo.

23. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es C-R¹¹, R⁷ es halógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es alcoxiC₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alcoxiC₁₋₇, R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno o halógeno.

24. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es C-R¹¹, R⁷ es flúor, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es metoxi, piridin-3-ilo, 5-amino-piridin-2-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, piridin-2-ilmetoxi o 2-amino-pirimidin-5-ilo, R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno flúor.

25. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo consistente de

Clorhidrato de (S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,

Etil éster del ácido (RS)-[amino-(4-{[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil}-fenil)-metilen]-carbámico,

(RS)-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluoro-3'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluoro-4-piridin-3-il-fenil)-2-metoxi-acetamida, y

Clorhidrato de (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,

Y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

26. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo consistente de

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-{4-carbamimidoil-2-[(metoxi-etilcarbamoil)-metoxi]-bencil}-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-2-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2,6-difluoro-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluoro-4-piridin-3-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,

91

Clorhidrato de (RS)-2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-(2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,

Acetato de (RS)-N-(2-bencilamino-4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamida,

Acetato del ácido (RS)-(5-carbamimidoil-2-{[2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil}-fenilamino)-acético,

Clorhidrato de (RS)-(4-carbamimidoil-2-carbamoiilmetoxi-bencil)-2-[2,6-difluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,

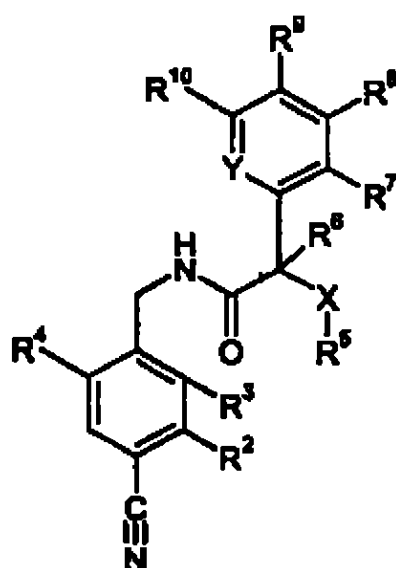
Acetato de (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenil]-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluoro-bencil)-etoxi-acetamida, y

Clorhidrato de (RS)-{4-carbamimidoil-2[(piridin-2-ilmetil)-amino]-bencil}-2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamida,

Y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

27. Un proceso para la fabricación de compuestos de formula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-26, cuyo proceso comprende convertir el grupo nitrilo en un compuesto de formula (II)

92



(II)

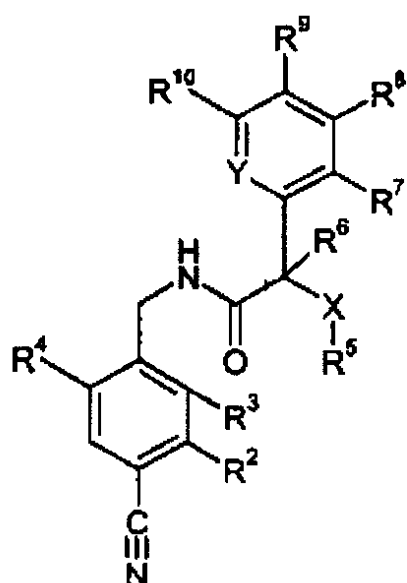
en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X y Y tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en un grupo carbamimidoilo, o en un grupo N-hidroxi-carbamimidoilo, o en un grupo N-amino-carbamimidoilo, y se desea, convertir un compuesto obtenido de formula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

28. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, cuando son fabricados mediante un proceso según la reivindicación 27.

29. Compuestos de formula (II)

96

17



(II)

en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X y Y tienen los significados dados en la reivindicación 1

30 Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable

31 Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para uso como sustancias activas terapéuticas

32 Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para uso como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducidos por el factor VIIa y el factor hístico

33 Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducidas por el factor VIIa y el factor de tejido, particularmente para la terapéutica y/o tratamiento profiláctico de trombosis arterial y venosa, trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, angina de pecho

94

inestable, infarto cardíaco, apoplejía debido a fibrilación atrial, inflamación, arterioesclerosis y/o tumor, cuyo método comprende la administración de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, a un ser humano o animal.

34. El uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducidos por el factor VIIa y el factor de tejido.

35. El uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trombosis arterial y venosa, trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debido a fibrilación atrial, inflamación, arterioesclerosis y/o tumor.

36. El uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducidos por el factor VIIa y el factor de tejido.

37. El uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trombosis arterial y venosa, trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debido a fibrilación atrial, inflamación, arterioesclerosis y/o tumor.

38. La invención como se definió hasta aquí.

HOJA ENMENDADA

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

95

Applicant's or agent's file reference CASE 21500	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/13087	International filing date (day/month/year) 21.11.2003	Priority date (day/month/year) 25.11.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D213/56, C07D213/00		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 11 sheets, including this cover sheet.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 22 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☒ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13.05.2004	Date of completion of this report 16.12.2004
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Frelon, D Telephone No. +49 30 25901-312 

96

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 03/13087

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1, 2, 5-44, 46-106, 109-113, 115, 118-127, 129, 132, 133, 135-166, 168-173 as originally filed

3, 4, 45, 107, 108, 114, 116, 117, 128, 130, 131, 134, 167 received on 16.09.2004 with letter of 13.09.2004

Claims, Numbers

1-38 received on 16.09.2004 with letter of 13.09.2004

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

100
101

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/13087

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 33-35 with regards to industrial applicability
because:
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 33-35 with regards to industrial applicability

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/3087**

- ☐ complied with.
- ☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-38
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-32,36-38
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item I

In answer to the written opinion of 28.06.2004, the Applicant has filed several amendments:

1. Claims

Claim 1 has been supplemented with the definition of "lower", "aryl", "heteroaryl" and "heterocyclyl" according to the original description, pages 3 to 6. Specific additions concerning aryl, heteroaryl and heterocyclyl and their optional substitution patterns have been made. Nevertheless the possible substitution of "heteroaryl" and "heterocyclyl", which reads: "a substituent described in connection with the term aryl", is not correct and should have been better redrafted like in the original description, page 6, line 3 which reads: "a substitution pattern as described in connection with the term aryl".

Concerning certain inconsistencies mentioned in the written opinion, the Applicant has amended the erroneous dependency on claims 1-6 of original claims 10, 11 and 12. Idem for claims 21, 25, 26 and 29.

Claim 38 appears redundant or misleading. The invention should be fully and correctly defined by the previous claims. Such a claim 38 suggests that the previous claims would be insufficient to define the object of the invention.

The objections against claims 33-35 have not been overcome.

2. Description

The 3 last sentences of page 3 (lines 29-31) have been deleted. The last sentence of the second paragraph of page 4 (line 5) has been deleted. The unidentified test compound 335.5 of the table on page 45 has been deleted. "Examples" 145-150 (pages 107-109), 162-164 (page 114), 171-174, 174a, 175 (pages 116, 117), 217 (page 128), 223-227 (page 130, 131), 234, 235 (page 134) and 340 (page 167) have been renamed as "referential examples".

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/13087

In spite of the amendments, certain compounds still remain out of the now claimed scope: compounds of page 16, lines 26-27, 28-29 and 30-31 (wherein the benzenesulfonyl, the methanesulfonyl and the benzoyl groups are not part of the possible substituents of a heterocycloxy group in place of R⁶).

In order to render the substituent definition consistent with the claims, the original mentions of optional substitutions for alkyl and cycloalkyl, when taken alone without further specification, have been deleted from the description.

Some parts of the description appear useless and possibly misleading, like, for instance, the definition of "alkyl" taken alone since it does serve any support to the claims wherein this term is not used alone. Such parts should have been deleted.

Re Item III

Claims 33 to 35 are directed to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy as well as diagnostic methods. They relate to subject-matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.

Consequently, no opinion is formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34 (4) (a)(i) PCT). For the assessment of the present claims 33-35 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Under the terms of Rule 39.1(iv) PCT, the ISA was not required to carry out a search of such claims, but as indicated in the ISR, the search was carried out and based on the alleged effects of the compounds. Similarly, the IPEA (which is the ISA) is not required to carry out an International preliminary examination of such claims, but as for the ISR, the IPER is based on the alleged effects of the compounds (Rule 67.1 (iv) PCT).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/13087

Re Item IV

Contrarily to the Applicant's statement, the structure "N-benzyl-acetamide wherein the 2-position of the acetamide is substituted by an aromatic ring" is not only common to compounds 29, 46, 49 and 50 of D2 as such but also including the carbamimidoyl group in 4-position of the benzyl rest. D2 actually discloses the common concept presently claimed as drafted in the constant characteristic of figure (I), i.e., a ***N-(4-carbamimidoyl)-benzyl-acetamide wherein the 2-position of the acetamide is substituted by an aromatic ring***. This common concept is also responsible for the same antithrombotic effect through a Factor VIIa inhibiting activity. No "single general inventive concept" (Rule 13 PCT) with at least one essential feature (a technical relationship) is clearly identified and common to all the claimed compounds.

In this context, the group -X-R⁵ appears essential for the identification of the invention in view of the prior art substitution pattern. Consequently, according to the definition of this group, at least 4 inventions can be individualized :

- invention A wherein -X-R⁵ represents -O-R⁵,
- invention B wherein -X-R⁵ represents -S-R⁵,
- invention C wherein -X-R⁵ represents -N(R¹²)R⁶; since the case/concept when R¹² is -CO-alkyl is known, this invention should probably be divided in 3 further sub-inventions C1 to C3 wherein R¹² is H, alkyl and CO-alkyl, resp.,
- invention D wherein -X-R⁵ represents -SO₂-R⁵.

Re Item V

1. Cited documents

D1: WO 03/020710
D2: WO 02/062829
D3: WO 02/37937
D4: WO 02/34711

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/13087

- D6: WO 02/16315
D7: WO 02/10127
D8: WO 01/92214
D9: WO 01/90051
D10: WO 01/68605
D11: WO 00/35858
D12: EP 1 078 917
D13: EP 0 921 116
D14: OBST U ET AL: CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY, vol. 4, no. 4, April 1997, pages 287-295
D15: HILPERT K ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 23, 11 November 1994, pages 3889-3901
D16: HANESSIAN S ET AL: TETRAHEDRON, vol. 59, no. 35, 25 August 2003, pages 7047-7056

2. Novelty

2.1 The intermediate document D1 is relevant for the purposes of Rules 33.1c, 64.3 and 70.10 PCT, but since the priority documents are not available at the time of establishing the written opinion, they are not taken into account. It is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document(s). If it later turns out that this assumption is not correct, the intermediate document in the International Search Report (ISR) could become relevant in order to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

If the priority date is not valid for the complete claimed subject-matter, this document may become relevant prior art in a possible regional/national phase. The general concept as stressed in the general formula (I) is known at least in D1 for the same purposes, more specifically where X is NH and Y is CH. A further objection of lack of unity (see Item IV, above) of the application as drafted is likely to be made later.

2.2 Due to the amendments brought in reply to the written opinion, compounds 29, 46, 49 and 50 of D2 are not novelty destroying because the rest alkyl of C₁₋₇alkyl-carbonyl in the amended definition of R¹² is no more supposed to be optionally substituted like in D2.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/13087

Compounds of D2 differ therefore essentially by the substitution of this alkyl, particularly by the end group -N(R₆)(R₇) (D2 designation).

As previously mentioned, a "single general inventive concept" (Rule 13 PCT) should have been clearly designated. No amendment has overcome the objections of non-unity. If the Applicant could have shown the existence of a common feature likely to overcome this objection, it should also have been shown that this feature originates an unexpected effect in order to substantiate an inventive step.

2.3 Other cited documents also concern antithrombotic derivatives. They essentially differ by variety of chain links (but in principle always containing a CONH group) between the two 6-membered aromatic rings, one of them (possibly) carrying a carbamimidoyl group.

3. Notes on inventive step

3.1 The problem underlying the present application is to provide compounds active in inhibiting the formation of thrombi induced by factor VIIa and tissue factor.

3.2 The following remarks apply to all inventions identified above.

The teaching of the cited state of the art sets clearly that the antithrombotic effect by inhibition of Factor VIIa requires a molecule with a benzamidine at one end linked *via* carbamoyl group to a possibly condensed (hetero)aromatic ring at the other end (corresponding to the *S1- and D pockets* of the interaction site respectively - see esp. D14, D15 for figures 1). The state of the art discloses numerous attempts on varying the link between these two aromatic ends. The skilled person facing the problem above will expect to solve the problem with compounds which have the same structural characteristics which appear to be essential to the desired activity. The tests brought on page 45 appear to confirm the presence of an activity.

In order to satisfy the requirement of inventive step, it should have been shown that each specific feature which allows to differentiate the inventions defined above (see Item IV, non unity) is responsible of an unexpected effect for each individualized invention, particularly comparing structurally closest compounds which differ only by the distinguishing feature.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/13087

3.3 The Applicant's attention is drawn to the fact that the claims as presently drafted do not fully satisfy PCT requirements. Particularly, the protection which is sought should comply with a reasonable breadth of a scope covering only variants/compounds which solve the problem underlying the invention.

It is realized that the Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what was concretely described, *i.e.* a certain number of examples, and that alternative variations have to be supported by the description.

Claims as drafted, especially claim 1, cover a very large amount of variations and combinations and, therefore, extend the scope of the claims beyond what has actually been investigated by the inventor(s). Such a generalisation (breadth of the scope) appears ***speculative*** in view of the closeness of the prior art and of the given illustrations of the examples wherein the variations of the different substituents R^1 to R^{11} are relatively limited; for instance R^2 , R^3 and R^4 are limited to H, halogen and optionally substituted methoxy, and R^5 is limited to H, methyl and ethyl. More specifically, the tested examples only exemplify invention A ($X = O$) wherein $R^5 = \text{methyl or ethyl}$; R^1 , R^2 , R^6 , R^8 , $R^{10} = H$; $Y = CR^{11}$ and R^7 , $R^{11} = H \text{ or } F$.

It can be therefore questioned whether all forms covered by the large claimed scope are actually inventive, depending on which criterion the acknowledgment of an inventive step should be based. It can also be questioned whether constant features (in addition to the core known from the prior art, cf. non unity, above) found in the illustrative examples form a necessary characteristic of the invention(s) which should not vary out of the ***reasonable*** extent of the usual equivalents and (bio)isosters.

The extent of a "reasonable generalisation" also depends on the extent of the illustration and also upon the relative distance to the prior art which presently is very close. There is indeed a great variety of structural possibilities which are claimed and not yet explored by the Applicant, the *effect of which cannot be foreseen* having regard to the problem underlying the present application. The meanings of the substituents are also to be considered in view of the reproducibility and the feasibility of the invention in all its claimed aspects. Thus it cannot be ascertained that all the encompassed compounds fall within the scope of the claims of the present application and/or constitute actual solutions to the problem underlying the application.

In conclusion, it should be credible that the unexpected effect on which the acknowledgment of an inventive step is to be based concerns also all the claimed compounds.

3.4 Intermediate compounds: Considering the compounds tested wherein R¹ represents always a hydrogen atom, it can be considered that the corresponding free amidine group is essential to the final active compounds of the invention (a feature confirmed by the state of the art). It is also considered that, in view of the synthetic schemes given in the description, the compounds wherein R¹ is OH, NH₂ or a substituted CO, seem to be intermediate compounds which, if they are not shown to be also biologically active, must, for reason of consistency, be claimed separately *per se*.

4. Miscellaneous

To meet the requirements of Rule 5.1(a) PCT, cited prior art documents should have been identified in the description and the relevant background art disclosed therein should be briefly discussed.

The expression used in the bridging sentence on pages 2 and 3 of the description "the compounds of formula (I) (...) are derivatives which are converted under physiological conditions to active compounds" is not acceptable for the definition of the very invention as it covers intermediate compounds and potential (not yet known) derivatives which are not even defined or comprehensible for a skilled person at the filing date (see also point 3.3).

derivatives which are converted under physiological conditions to such active compounds. These compounds consequently influence both platelet aggregation which is induced by these factors and plasmatic blood coagulation. They therefore inhibit the formation of thrombi and can be used for the treatment and/or prevention of diseases, such as arterial and venous thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina pectoris, cardiac infarction, stroke due to atrial fibrillation, inflammation and arteriosclerosis. Furthermore, these compounds have an effect on tumour cells and prevent metastases. They can therefore also be used as antitumour agents.

Inhibitors of factor VIIa had previously been suggested for the inhibition of the formation of thrombi and for the treatment of related diseases (WO 00/35858). However, there is still a need for novel factor VIIa inhibitors which exhibit improved pharmacological properties.

The present invention provides the novel compounds of formula (I) which are factor VIIa inhibitors. The compounds of the present invention exhibit improved pharmacological properties compared to the known compounds.

Unless otherwise indicated, the following definitions are set forth to illustrate and define the meaning and scope of the various terms used to describe the invention herein.

In this specification the term "lower" is used to mean a group consisting of one to seven, preferably of one to four carbon atom(s).

The term "halogen" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine, with fluorine, chlorine and bromine being preferred.

The term "alkyl", alone or in combination with other groups, refers to a branched or straight-chain monovalent saturated aliphatic hydrocarbon radical of one to twenty carbon atoms, preferably one to sixteen carbon atoms, more preferably one to ten carbon atoms. Lower-alkyl groups as described below also are preferred alkyl groups.

The term "lower-alkyl", alone or in combination with other groups, refers to a branched or straight-chain monovalent alkyl radical of one to seven carbon atoms, preferably one to four carbon atoms. This term is further exemplified by such radicals as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl and the like.

The term "fluoro-lower-alkyl" refers to lower-alkyl groups which are mono- or multiply substituted with fluorine. Examples of fluoro-lower-alkyl groups are e.g. CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ and $\text{CF}_2\text{H-CF}_2$.

AMENDED SHEET

The term "cycloalkyl" refers to a monovalent carbocyclic radical of 3 to 10 carbon atoms, preferably 3 to 6 carbon atoms, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

The term "cycloalkyloxy" refers to the group cycloalkyl-O-.

5 The term "alkoxy" refers to the group R'-O-, wherein R' is an alkyl. The term "lower-alkoxy" refers to the group R'-O-, wherein R' is a lower-alkyl.

The term "thio-alkoxy" refers to the group R'-S-, wherein R' is an alkyl. The term "thio-lower-alkoxy" refers to the group R'-S-, wherein R' is a lower-alkyl.

10 The term "fluoro-lower-alkoxy" refers to the group R"-O-, wherein R" is fluoro-lower-alkyl. Examples of fluoro-lower-alkoxy groups are e.g. CFH₂-O, CF₂H-O, CF₃-O, CF₃CH₂-O, CF₃(CH₂)₂-O, (CF₃)₂CH-O, and CF₂H-CF₂-O,

15 The term "alkenyl", alone or in combination with other groups, stands for a straight-chain or branched hydrocarbon residue comprising an olefinic bond and 2 to 20, preferably 2 to 16 carbon atoms, more preferably 2 to 10 carbon atoms. Lower-alkenyl groups as described below also are preferred alkenyl groups. The term "lower-alkenyl" refers to a straight-chain or branched hydrocarbon residue comprising an olefinic bond and 2 to 7, preferably 2 to 4 carbon atoms, such as e.g. 2-propenyl.

20 The term "alkinyl", alone or in combination with other groups, stands for a straight-chain or branched hydrocarbon residue comprising a tripple bond and up to 20, preferably up to 16 carbon atoms. The term "lower-alkinyl" refers to a straight-chain or branched hydrocarbon residue comprising a tripple bond and 2 to 7, preferably 2 to 4 carbon atoms, such as e.g. 2-propinyl. Lower-alkinyl groups can be substituted, e.g. by hydroxy.

25 The term "alkylene" refers to a straight chain or branched divalent saturated aliphatic hydrocarbon group of 1 to 20 carbon atoms, preferably 1 to 16 carbon atoms, more preferably up to 10 carbon atoms. Lower-alkylene groups as described below also are preferred alkylene groups. The term "lower-alkylene" refers to a straight chain or branched

108

Example	Ki [μ M]
24.3	2.21
33.3	0.49
53.3	2.26
72.2	2.10
126.3	0.02
129	0.021
141	0.044
266	0.242
267	0.371
269	0.32
271	0.154
294.2	0.586
323	0.065
325	0.077
329	0.121
336.2	0.598

109

Examples 143 and 144

Using similar procedures to the ones described in example 138.2 and 138.3, (RS)-N-(4-cyano-2-hydroxy-benzyl)-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide (example 138.1) was converted to the following compounds:

- 5 **Example 143:** (RS)-N-[4-Carbamimidoyl-2-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzyl]-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride, MS 471.2 ([M+H]⁺)

Example 144: (RS)-N-[4-Carbamimidoyl-2-(pyridin-4-ylmethoxy)-benzyl]-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride, MS 471.1 ([M+H]⁺)

Referential Example 145

- 10 To a well stirred ice cooled solution of 3,5-difluorophenol (30.0 g) in CH₂Cl₂ (500 ml) under N₂ were added tert-butyldiphenylchlorosilane (63.4 g) and imidazole (17.3 g). The reaction mixture was stirred 15 min before removing the cooling bath. After 3.5 h the reaction was stopped by washing 1 N HCl sol. (2 x 300 ml and 1 x 200 ml), sat. aq. Na₂CO₃ sol. (200 ml) and brine (200 ml). The aqueous layers were extracted with more CH₂Cl₂
15 (200 ml). After drying (MgSO₄) the solvent was evaporated to obtain 84.8 g (100 %) of tert-butyl-(3,5-difluoro-phenoxy)-diphenyl-silane. Colorless oil. MS 368.1 (M⁺).

Referential Example 146

- A well stirred solution under N₂ of tert-butyl-(3,5-difluoro-phenoxy)-diphenyl-silane (20.0 g) and N,N,N',N'-pentamethyldiethylenetriamine (9.9 g) in dry THF (600 ml) was cooled
20 to -75 °C. A 1.6 M sol. of BuLi in Hex (35.6 ml) was added via syringe. The reaction mixture was stirred 1 h under cooling (-78 °C). A white precipitate was formed. Glyoxalic acid ethyl ester (50 % in Tol, 22.2 g) was added and it was stirred 2 h at -78 °C. The cooling bath was removed and the clear solution was left to warm to -10 °C (1 h). After dilution with TBME (500 ml) the mixture was washed with 1 N HCl (2 x 500 ml) and brine (250
25 ml), dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated. The crude product was purified by CC (Hept, then Hept/CH₂Cl₂ 1:4). 27.9 g (60 %) of (RS)-[4-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-hydroxy-acetic acid ethyl ester were obtained next to 7.3 g (36 %) of recovered starting material. Colorless viscous oil. MS 488.4 ([M+NH₄]⁺).

Referential Example 147

- 30 To a well stirred solution under N₂ of (RS)-[4-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-hydroxy-acetic acid ethyl ester (14.9 g) in Tol (100 ml) was added Ag₂O (14.7 g). The mixture was heated in an oil bath at 115-120 °C and iodoethane (12.8 ml) in

AMENDED SHEET

113

Tol (50 ml) was slowly added from a dropping funnel. After a total of 2 h and 4 h more iodoethane (7.7 ml each) was added. After a total of 5.5 h heating was stopped and the mixture was left to stir over night at RT. The solids were filtered away over 1 cm of dicalite and were washed with AcOEt. The solvent was evaporated to obtain 16.3 g of crude product as a yellow oil. CC (Hept/CH₂Cl₂ 9:1 to pure CH₂Cl₂) afforded 10.5 (66 %) of (RS)-[4-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-ethoxy-acetic acid ethyl ester next to 2.6 g (17 %) of recovered starting material. Colorless oil. MS 453.2 (4, [M-⁺OEt]), 441.1 (24, [M-⁺tBu]), 425.2 (100, [M-⁺COOEt]).

Referential Example 148

10 To a solution of (RS)-[4-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-ethoxy-acetic acid ethyl ester (10.4 g) in a THF (50 ml), MeOH (50 ml) and H₂O (20 ml) mixture was added LiOH.H₂O (1.75 g) and it was stirred 2 h at 60 °C. After cooling water (240 ml) was added and the solution was washed with TBME (240 ml). The aqueous layer was collected, TBME was added (240 ml) and the mixture was acidified with 1 N HCl sol. The
15 aqueous layer was extracted with one more portion of TBME. The combined organic layers were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated to obtained an oil. Solid (RS)-(2,6-difluoro-4-hydroxy-phenyl)-ethoxy-acetic acid (4.6 g, 95 %) was obtained after addition of AcOEt, evaporation of it and drying on the high vacuum over night. Off-white solid. MS 231.1 ([M-H]⁻).

20 Referential Example 149

(RS)-(2,6-Difluoro-4-hydroxy-phenyl)-ethoxy-acetic acid (2.3 g) was dissolved in DMF (75 ml) and [(4-aminomethyl-phenyl)-imino-methyl]-carbamic acid benzyl ester dihydrochloride [Prepared according to Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet, Y. Hervé, J. Fournier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. De Nanteuil, Synthetic Communications 1998,
25 28, 23, 4419-4429] (3.18 g) and HOBt (2.15 g) were successively added. The slurry was cooled in an ice bath and N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (3.05 g) was added. Et₃N (8.0 ml) was slowly added. The resulting mixture was left to stir over night warming up to rt. After removing the solvent precipitation from CH₂Cl₂/MeOH 19:1 yielded the product. Drying over night on the high vacuum afforded
30 3.0 g (60 g) of pure (RS)-[(4-{[2-(2,6-difluoro-4-hydroxy-phenyl)-2-ethoxy-acetylamino]-methyl}-phenyl)-imino-methyl]-carbamic acid benzyl ester. White solid. MS 498.3 ([M+H]⁺).

Referential Example 150

711

Referential Example 162

A solution of (RS)-(2,6-difluoro-4-hydroxy-phenyl)-ethoxy-acetic acid ethyl ester (500 mg) in pyridine (5 ml) was placed under N₂ and cooled to 0 °C. Tf₂O (813 mg) was added and the resulting solution was left to stir in the ice bath. After 18 h the reaction mixture was
5 poured on a mixture of 50 ml 1 N HCl and ice. The product was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with more 1 N HCl (50 ml), water (50 ml) and brine (30 ml). The aqueous layers were extracted with more AcOEt. After drying (MgSO₄) the solvent was evaporated to obtain 738 mg (98 %) of (RS)-(2,6-difluoro-4-trifluoromethanesulfonyloxy-phenyl)-ethoxy-acetic acid ethyl ester. Yellow oil. MS 393.4 ([M+H]⁺).

10 Referential Example 163

To a solution of (RS)-(2,6-difluoro-4-trifluoromethanesulfonyloxy-phenyl)-ethoxy-acetic acid ethyl ester (200 mg) and 2-(trimethylsilyl)ethanol (603 mg) in DMSO (2.5 ml) was added triethylamine (1.8 ml) followed by Pd(OAc)₂ (6 mg) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (11 mg). The flask was put under carbon monoxide and
15 the reaction mixture was stirred 2 h at 70 °C. AcOEt (30 ml) was added and it was washed with 1 N HCl (2x 40 ml), water (2x 40 ml) and brine (30 ml). After drying (MgSO₄) the solvent was evaporated. CC (Hept/ AcOEt 98:2) afforded 151 mg (76 %) of (RS)-4-(ethoxy-ethoxycarbonyl-methyl)-3,5-difluoro-benzoic acid 2-trimethylsilyl-ethyl ester. Colorless oil. MS 406.6 ([M+NH₄]⁺).

20 Referential Example 164

(RS)-4-(Ethoxy-ethoxycarbonyl-methyl)-3,5-difluoro-benzoic acid 2-trimethylsilyl-ethyl ester (414 mg) was dissolved in DMF (1 ml) and a 1 M TBAF sol. in THF (1.12 ml) was added. After 3.5 h more TBAF sol. (0.5 ml) was added. AcOEt (15 ml) was added and the solution was washed with 1 N HCl (15 ml), water (15 ml) and brine (15 ml). After drying
25 (Na₂SO₄) the solvent was evaporated to yield 32 mg (100 %) of (RS)-4-(ethoxy-ethoxycarbonyl-methyl)-3,5-difluoro-benzoic acid. Colorless oil. MS 287.0 ([M-H]⁻).

Example 165

165.1

1,1'-Carbonyldiimidazole (88 mg) was dissolved in THF (1 ml) and a solution of (RS)-4-
30 (ethoxy-ethoxycarbonyl-methyl)-3,5-difluoro-benzoic acid (156 mg) in THF (1 ml) was added. After 30 min stirring at rt isobutylamine (41 mg) was added and the mixture was stirred 3 h. AcOEt (20 ml) was added and the solution was washed with 1 N HCl (20 ml). The aqueous layer was extracted with two more portions AcOEt (20 ml), the the combined

772

Examples 166-170 were prepared in analogy to example 165. Instead of using CDI for the first coupling step, the products were prepared by following the TBTU mediated coupling procedure described in example 165.3.

166

- 5 (RS)-4-[(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-ethoxy-methyl]-N-ethyl-3,5-difluorobenzamide hydrochloride. Yellowish solid. MS 419.4 ([M+H]⁺).

167

(RS)-4-[(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-ethoxy-methyl]-3,5-difluoro-N-(2-methoxy-ethyl)-benzamide hydrochloride. Yellow foam. MS 449.5 ([M+H]⁺).

10 168

(RS)-4-[(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-ethoxy-methyl]-N-cyclopentyl-3,5-difluoro-benzamide hydrochloride. Yellow powder. MS 459.6 ([M+H]⁺).

169

- 15 (RS)-4-[(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-ethoxy-methyl]-3,5-difluoro-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-benzamide hydrochloride. Yellowish powder. MS 473.3 ([M+H]⁺).

170

(RS)-4-[(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-ethoxy-methyl]-N-cyclopropylmethyl-3,5-difluoro-benzamide hydrochloride. MS 445.5 ([M+H]⁺).

Referential Example 171

- 20 tert-Butyldiphenylchlorosilane (76.8 g) was added over 30 min to a cooled (0 °C) solution of 2,4-difluorophenol (34.6 g) and imidazole (19.9 G) in CH₂Cl₂ (400 ml). The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred 2 h at rt before washing it with H₂O (400 ml), 5 % aq. NaHCO₃ (300 ml) and brine. The aqueous layers were extracted with two more portions of CH₂Cl₂ (150 ml). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and
25 the solvent was evaporated to obtain 102 g (99 %) of tert-butyl-(2,4-difluoro-phenoxy)-diphenyl-silane. Colorless liquid.

Referential Example 172

- A solution under Ar of tert-butyl-(2,4-difluoro-phenoxy)-diphenyl-silane (102 g) and 1,1,4,7,7-pentamethyldiethylenetriamine (50.6 g) in DME (800 ml) was cooled to -70 °C
30 before addition of 1.6 N n-BuLi in hexane (182 ml) over a period of 1 h. The yellow solution was stirred 1 h at -70 °C. 50 % glyoxalic acid ethylester in toluene (113 g) was added over a period of 1 h. The reaction mixture was stirred 2 h more at -70 °C before

AMENDED SHEET

226

113

heating up over 1 h to 0 °C. Sat. NH_4 sol. (300 ml) was added and the pH was lowered to pH = 6 with 2 N HCl. The product was extracted with AcOEt (2 x 400 ml). The organic layers were washed with brine (500 ml) and dried (Na_2SO_4) and the solvent was evaporated. CC (Hept to Hept/AcOEt 9:1) afforded 70.8 g (54 %) of (RS)-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-hydroxy-acetic acid ethyl ester. Yellowish oil. MS 488.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Referential Example 173

A mixture of (RS)-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-hydroxy-acetic acid ethyl ester (70.8 g), Ag_2O (69.7 g) and iodoethane (117 g) in Tol (700 ml) was stirred 68 h at 90 °C. After filtration and evaporation of the solvent the product was separated from the remaining starting material by MPLC (Hept to Hept/AcOEt 1:9). The procedure was repeated with the recovered starting material. 62.5 g (83 %) of (RS)-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-ethoxy-acetic acid ethyl ester were obtained. Light yellow oil. MS 498.3 (1, M^+); 441.1 (73, $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$); 425.2 (33, $[\text{M}-\text{COOEt}]^+$).

15 Referential Example 174

To a solution of (RS)-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-ethoxy-acetic acid ethyl ester (62.5 g) in THF (250 ml) and MeOH (250 ml) was added H_2O (200 ml) and $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10.5 g) and it was stirred 2 h at 65 °C. MeOH and THF were evaporated and the aqueous residue was washed with Hept/ Et_2O 9:1 (2 x 150 ml). The organic layers were extracted with two portions of H_2O (200 ml). The combined aqueous layers were cooled in an ice bath and acidified with 35 ml 25 % aq. HCl. Extraction with AcOEt (3 x 200 ml) followed by washing with brine, drying (Na_2SO_4) and evaporation of the solvent afforded 28.7 g (99 %) of (RS)-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-ethoxy-acetic acid. Yellow viscous oil. MS 231.2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

25 Referential Example 174a

A solution of (RS)-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-ethoxy-acetic acid (14.8 g) in EtOH (200 ml) and 1.25 N HCl in EtOH (60 ml) was stirred over night at rt. The solvent was evaporated and the residue was purified by CC (AcOEt/Hept 1:1) to obtain 15.5 g (93 %) of (RS)-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-ethoxy-acetic acid ethyl ester. Off-white solid. MS 258.9 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Referential Example 175

To a solution of (RS)-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-ethoxy-acetic acid (12.0 g) in DMF (600 ml) was added [(4-aminomethyl-phenyl)-imino-methyl]-carbamic acid benzyl ester

AMENDED SHEET

-117-

Examples 215-216

Example 215 was prepared in analogy to example 214. Example 216 was prepared from (RS)-N-(4-cyano-benzyl)-2-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-2-ethoxy-acetamide by a sequence of procedures E2, G and H.

No.	Name	Appearance	MS [M+H] ⁺
215	(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(3-cyclopentyloxy-2,6-difluoro-phenyl)-2-ethoxy-acetamide acetate	Brown solid	432.5
216	(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-[2,6-difluoro-3-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-2-ethoxy-acetamide acetate	White solid	448.1

5

Referential Example 217

A solution under Ar of (RS)-N-(4-cyano-benzyl)-2-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-2-ethoxy-acetamide (5.0 g) in pyridine (50 ml) was cooled to -10 °C and trifluoromethanesulfonic acid anhydride (4.5 g) was added over a period of 10 min. The
10 reaction mixture was stirred 2 h at 0 °C. More trifluoromethanesulfonic acid anhydride was added (4.5 g) over 30 min and it was stirred 30 min more at 0 °C. Pyridine was evaporated, H₂O (200 ml) was added and the product was extracted with AcOEt (2 x 100 ml). The organic layers were washed with brine, combined and dried (Na₂SO₄) before evaporation of the solvent. CC (AcOEt/Hept to AcOEt) afforded 6.2 g (89 %) of (R,S)-trifluoro-
15 methanesulfonic acid 3-[(4-cyano-benzylcarbamoyl)-ethoxy-methyl]-2,4-difluoro-phenyl ester. Yellow oil. MS 479.1 ([M+H]⁺).

AMENDED SHEET

115

Examples 219-222

Examples 219-222 were prepared in analogy to example 218:

No.	Name	Aryl-X	Appearance	MS [M+H] ⁺
219	(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-[2,6-difluoro-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-phenyl]-2-ethoxy-acetamide dihydrochloride	5-Bromo-2-methoxy-pyridine	Off-white foam	455.5
220	(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2,6-difluoro-3-pyridin-3-yl-phenyl)-2-ethoxy-acetamide dihydrochloride	3-Bromopyridine	Off-white foam	425.4
221	(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2,6-difluoro-3-pyrimidin-5-yl-phenyl)-2-ethoxy-acetamide dihydrochloride	5-Bromo-pyrimidine	White foam	426.4
222	(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2,6-difluoro-3-pyridin-4-yl-phenyl)-2-ethoxy-acetamide dihydrochloride	4-Iodopyridine	Yellowish foam	425.3

Referential Example 223

- 5 (RS)-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-methoxy-acetic acid ethyl ester was prepared in analogy to example 173 from (RS)-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-difluoro-phenyl]-hydroxy-acetic acid ethyl ester and iodomethane. Yellowish oil. MS 484.2 (4, [M⁺]⁺); 427.1 (29, [M-tBu]⁺); 411.2 (14, [M-COOEt]⁺).

Referential Example 224

- 10 A 1.0 M solution of TBAF in THF (100 ml) was added under stirring to a solution of (RS)-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-methoxy-acetic acid ethyl ester (38.5 g) in THF (500 ml).

AMENDED SHEET

116

The reaction mixture was stirred over night at rt before evaporation of the solvent. The residue was partitioned between 600 ml AcOEt/H₂O 1:1 and extracted with more AcOEt (200 ml). The organic layers were washed with brine 200 ml, combined and dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvent CC (CH₂Cl₂, then CH₂Cl₂/2 N NH₃ in MeOH 97:3) yielded 18.3 g (94 %) of (RS)-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-methoxy-acetic acid ethyl ester. Yellowish solid. MS 245.3 ([M-H]⁻).

Referential Example 225

A solution of (RS)-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-methoxy-acetic acid ethyl ester (11.6 g) and LiOH.H₂O in THF (40 ml), MeOH (40 ml) and H₂O was stirred 2 h at 65 °C. The organic solvents were evaporated, H₂O was added (50 ml) and the pH was lowered with 2 N HCl to pH = 2. The product was extracted with AcOEt (3 x 50 ml). The organic layers were washed with brine (100 ml), combined and dried (Na₂SO₄). Evaporation of the solvent afforded 9.6 g (94 %) of (RS)-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-methoxy-acetic acid. White solid. MS 217.1 ([M-H]⁻).

15 Referential Example 226

(RS)-N-(4-Cyano-benzyl)-2-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide was prepared from (RS)-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-methoxy-acetic acid in analogy to (RS)-N-(4-cyano-benzyl)-2-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-2-ethoxy-acetamide (example 213). White foam. MS 330.8 ([M-H]⁻).

20 Referential Example 227

(RS)-Trifluoro-methanesulfonic acid 3-[(4-cyano-benzylcarbamoyl)-methoxy-methyl]-2,4-difluoro-phenyl ester was prepared from (RS)-N-(4-cyano-benzyl)-2-(2,6-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide in analogy to (RS)-trifluoro-methanesulfonic acid 3-[(4-cyano-benzylcarbamoyl)-ethoxy-methyl]-2,4-difluoro-phenyl ester (example 217). Yellow oil. MS 482.3 ([M+NH₄]⁺).

Referential Example 234

To a solution in DMSO (40 ml) of (RS)-trifluoro-methanesulfonic acid 3-[(4-cyano-benzylcarbamoyl)-methoxy-methyl]-2,4-difluoro-phenyl ester (5.0 g) was added MeOH (21.8 ml), Et₃N (4.5 ml), [Pd(OAc)₂] (73 mg) and 1,3-bis-(diphenylphosphino)propane.

5 The solution was saturated with carbon monoxide. The dark reaction mixture was stirred 2 h at 70 °C and 1 atm carbon monoxide. The mixture was poured on ice cold H₂O (400 ml) and 2 N aq. HCl sol. (30 ml). The product was extracted with AcOEt (2 x 200 ml). The organic layers were washed with brine (2 x 200 ml), combined and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the residue was fractionated by CC (AcOEt/Hept 1:9 to 4:1) to

10 obtain 2.45 g (61 %) of (RS)-3-[(4-cyano-benzylcarbamoyl)-methoxy-methyl]-2,4-difluoro-benzoic acid methyl ester. Yellowish solid.

Referential Example 235

A solution of (RS)-3-[(4-cyano-benzylcarbamoyl)-methoxy-methyl]-2,4-difluoro-benzoic acid methyl ester (2.05 g) and LiOH.H₂O (241 mg) in THF/MeOH/H₂O 1:1:0.5 (75 ml)

15 was stirred 1 h at rt. The organic solvents were evaporated, ice cold H₂O (50 ml) was added and the pH was lowered (pH = 2) by addition of 2 N aq. HCl sol. The product was extracted with AcOEt (2 x 120 ml). The organic layers were washed with brine (100 ml), combined and dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent yielded 1.80 g of (RS)-3-[(4-cyano-benzylcarbamoyl)-methoxy-methyl]-2,4-difluoro-benzoic acid. White solid. MS

20 359.4 ([M-H]⁻).

Example 236**236.1**

To a solution under Ar of (RS)-3-[(4-cyano-benzylcarbamoyl)-methoxy-methyl]-2,4-difluoro-benzoic acid (150 mg) in DMF (2 ml) was added 1,1'-carbonyldiimidazole (74

25 mg). The reaction mixture was stirred 15 min at rt before addition of morpholine. After stirring 2 h at rt hydroxylamine hydrochloride (289 mg) and Et₃N (0.3 ml) were added. The reaction mixture was stirred 20 h at rt, then it was poured on H₂O (20 ml) and extracted with AcOEt (2 x 20 ml). The organic layers were washed with brine and dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated. CC (AcOEt/MeOH 99:1 to 9:1) yielded 111 mg

30 (58 %) of (RS)-2-[2,6-difluoro-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-N-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-benzyl]-2-methoxy-acetamide. White solid. MS 463.5 ([M+H]⁺).

236.2

A solution of (RS)-2-[2,6-difluoro-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-N-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-benzyl]-2-methoxy-acetamide (125 mg) was hydrogenated 2 days

118

acetylamino]-methyl]-phenyl)-meth-(E)-ylidene]-carbamic acid benzyl ester (195 mg) in EtOH (20 ml) was treated with HOAc (0.05 ml) and Pd/C 10% (20 mg) and hydrogenated over night at normal pressure. The catalyst was filtered off, the filtrate was concentrated to give (R)-N-(4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetamide acetate (151 mg, 96.3% ee) as white solid.

Example 339

Using general procedure C (RS)-ethoxy-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetic acid (example 63.1) was reacted with [amino-(4-aminomethyl-phenyl)-methylene]-carbamic acid benzyl ester hydrochloride 1:2 (prepared according to Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet, Y. Hervé, J. Fournier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. De Nanteuil, Synthetic Communications 1998, 28, 23, 4419-4429) to give (RS)-[amino-(4-[[2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl]-phenyl)-methylene]-carbamic acid benzyl ester. White solid. MS 494.3 ([M+H]⁺)

Referential Example 340

(RS)-[(4-[[2-(2,6-Difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetylamino]-methyl]-phenyl)-imino-methyl]-carbamic acid benzyl ester was prepared using a similar procedure as described in example 339. MS 498.4 ([M+H]⁺)

Example 341

341.1

Using analogous procedures as described in examples L1 – L4 3,5-difluoro-phenol was converted to (RS)-(2,6-difluoro-4-hydroxy-phenyl)-methoxy-acetic acid ethyl ester. White solid. MS 245.2 ([M-H]⁻)

341.2

Using analogous procedures as described in examples 279.1 and 334.3 (RS)-(2,6-difluoro-4-hydroxy-phenyl)-methoxy-acetic acid ethyl ester was converted to (RS)-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-methoxy-acetic acid ethyl ester. Yellow oil. MS 356.2 ([M]⁺)

341.3

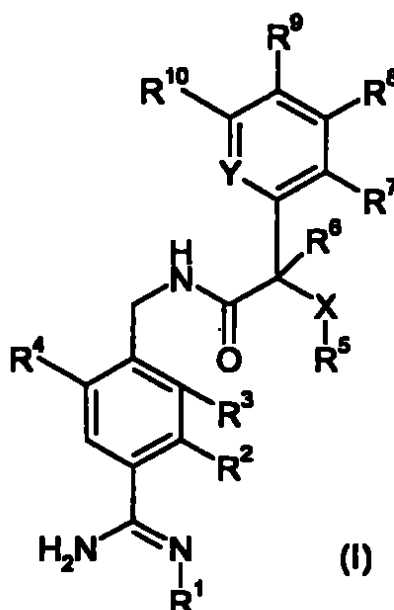
Using a similar procedure as describe in example 57.1 (RS)-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-methoxy-acetic acid ethyl ester was converted to (RS)-(2,6-difluoro-4-pyridin-4-yl-phenyl)-methoxy-acetic acid ethyl ester. Waxy off-white solid.

AMENDED SHEET

172

Claims:

1. Compounds of the formula (I)



wherein

- 5 R^1 is hydrogen, OH, NH_2 , C_{1-7} alkoxy-carbonyl, aryl- C_{1-7} alkoxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl, C_{1-7} alkyl-carbonyl, aryl-carbonyl, or C_{1-7} alkoxy-carbonyl which is substituted with halogen;
- 10 R^2 , R^3 and R^4 independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, carboxy- C_{1-7} alkyl-NH, carbamoyl- C_{1-7} alkyl-NH, C_{1-7} alkoxy-carbonyl- C_{1-7} alkyl-NH, hydroxy- C_{3-10} cycloalkyl-oxy, dihydroxy- C_{3-10} cycloalkyl-oxy, aryl, aryloxy, aryl-NH, aryl- C_{1-7} alkyl-NH, aryl- C_{1-7} alkyl-SO₂-NH, aryl- C_{1-7} alkoxy-carbonyl-NH, aryl- C_{1-7} alkyl-NH-carbonyl-NH, heteroaryloxy, heteroaryl- C_{1-7} alkyl-NH, and C_{1-7} alkoxy, which C_{1-7} alkoxy can optionally be substituted with hydroxy, carboxy, carbamoyl, carbamimidoyl,
- 15 CF_3 , aryl, heteroaryl, C_{1-7} alkyl-carbamoyl, C_{1-7} alkoxy-carbonyl, aryl-carbamoyl, C_{1-7} alkoxy- C_{1-7} alkyl-carbamoyl, heterocyclyl- C_{1-7} alkyl-carbamoyl, or $N(C_{1-7} \text{ alkyl})_2$ - C_{1-7} alkyl-carbamoyl;
- R^5 is C_{1-7} alkyl or C_{3-10} cycloalkyl, or, if X is O or NR^{12} , R^5 can also be hydrogen;
- R^6 is hydrogen, C_{1-7} alkyl, or fluoro- C_{1-7} alkyl;
- 20 Y is N or C- R^{11} ;

AMENDED SHEET

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group
 consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, amino, C₁₋₇ alkyl-amino, di- C₁₋₇
 alkyl-amino, C₁₋₇ alkyl-carbonyl-amino, NO₂, fluoro- C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkoxy,
 hydroxy- C₁₋₇ alkoxy, fluoro- C₁₋₇ alkoxy, C₂₋₇ alkynyl, hydroxy- C₂₋₇ alkynyl,
 5 aryl, aryl- C₁₋₇ alkoxy, aryloxy, aryloxy- C₁₋₇ alkoxy, heterocyclyl,
 heterocyclyloxy, C₁₋₇ alkoxy-carbonyl- C₁₋₇ alkoxy, carbamoyl- C₁₋₇ alkoxy,
 carboxy- C₁₋₇ alkoxy, C₃₋₁₀ cycloalkyloxy, heteroaryl, amino- C₁₋₇ alkoxy, C₁₋₇
 alkyl-amino-C₁₋₇ alkoxy, and di-C₁₋₇ alkyl-amino-C₁₋₇ alkoxy, C₁₋₇ alkyl-
 carbonyl-amino-C₁₋₇ alkyl, HO-N=CH, HCO, fluoro-C₁₋₇ alkyl-SO₂-O, (C₁₋₇
 10 alkoxy)₂₋₄, CH(C₁₋₇ alkoxy)₂, hydroxy-chloro-C₁₋₇ alkoxy, aryl-C₁₋₇ alkoxy-C₁₋₇
 alkoxy, aryl-NH, aryl-NH-C₁₋₇ alkyl, aryl-C₁₋₇ alkyl-carbonyl-NH, heterocyclyl-
 C₁₋₇ alkyl, heterocyclyl-carbonyl, heterocyclyl-C₁₋₇ alkoxy, C₁₋₇ alkyl-carbamoyl,
 fluoro-C₁₋₇ alkyl-carbamoyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl-carbamoyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl-C₁₋₇
 alkyl-carbamoyl, di-C₁₋₇ alkyl-carbamoyl, C₁₋₇ alkoxy-C₁₋₇ alkyl-carbamoyl, di-
 15 C₁₋₇ alkyl-carbamoyl-C₁₋₇ alkoxy, heteroaryloxy, heteroaryl-C₁₋₇ alkoxy, amino-
 C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkyl, hydroxy-C₁₋₇ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, and C₃₋₁₀ cycloalkyl- C₁₋₇
 alkoxy which is optionally substituted with C₁₋₇ alkyl;

or

R⁸ and R⁹ or R⁸ and R⁷ are bound to each other to form a ring together with the
 20 carbon atoms to which they are attached and R⁸ and R⁹ together or R⁸ and R⁷
 together are -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-,
 or -CH=CH-CH=CH-, which can optionally be substituted with C₁₋₇ alkyl or
 C₁₋₇ alkoxy, and R¹⁰, R¹¹ and R⁷ or R⁹ respectively are as defined above;

X is O, S, NR¹², or SO₂;

25 R¹² is hydrogen, C₁₋₇ alkyl, or C₁₋₇ alkyl-carbonyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof;

wherein

the term "aryl" means a phenyl or naphthyl group, which can optionally be
 substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group
 30 consisting of C₂₋₇ alkenyl, C₂₋₇ alkynyl, dioxo-C₁₋₇ alkylene, halogen, hydroxy,
 CN, CF₃, NH₂, N(H, C₁₋₇ alkyl), N(C₁₋₇ alkyl)₂, aminocarbonyl, carboxy, NO₂,
 C₁₋₇ alkoxy, thio- C₁₋₇ alkoxy, C₁₋₇ alkylcarbonyl, C₁₋₇ alkylcarbonyloxy, C₁₋₇
 alkoxycarbonyl, C₁₋₇ alkyl-carbonyl-NH, fluoro-C₁₋₇ alkyl, fluoro-C₁₋₇ alkoxy,

C₁₋₇ alkoxy-carbonyl- C₁₋₇ alkoxy, carboxy-C₁₋₇ alkoxy, carbamoyl-C₁₋₇ alkoxy, hydroxy-C₁₋₇ alkoxy, NH₂-C₁₋₇ alkoxy, N(H, C₁₋₇ alkyl)-C₁₋₇ alkoxy, N(C₁₋₇ alkyl)₂-C₁₋₇ alkoxy, benzyloxy-C₁₋₇ alkoxy, HO-N=CH-, and C₁₋₇ alkyl which can optionally be substituted with halogen, hydroxy, NH₂, N(H, C₁₋₇ alkyl) or N(C₁₋₇ alkyl)₂:

the term "heteroaryl" means an aromatic 5 to 6 membered monocyclic ring or 9 to 10 membered bicyclic ring which can comprise 1, 2 or 3 atoms selected from nitrogen, oxygen and/or sulphur, and the heteroaryl group may have a substituent described in connection with the term "aryl";

the term "heterocyclyl" means non-aromatic monocyclic heterocycles with 5 or 6 ring members, which comprise 1, 2 or 3 hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and the heterocyclyl group may have a substituent described in connection with the term "aryl".

2. Compounds according to claim 1, wherein

R¹ is hydrogen, OH, NH₂, C₁₋₇ alkoxy-carbonyl, aryl-C₁₋₇ alkoxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl, C₁₋₇ alkyl-carbonyl, aryl-carbonyl, or C₁₋₇ alkoxy-carbonyl which is substituted with halogen;

R², R³ and R⁴ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, and C₁₋₇ alkoxy, which C₁₋₇ alkoxy can optionally be substituted with hydroxy, carboxy or carbamoyl;

R⁵ is C₁₋₇ alkyl or C₃₋₁₀ cycloalkyl, or, if X is O or NR¹², R⁵ can also be hydrogen;

R⁶ is hydrogen, C₁₋₇ alkyl, or fluoro-C₁₋₇ alkyl;

Y is N or C-R¹¹;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, amino, C₁₋₇ alkyl-amino, di-C₁₋₇ alkyl-amino, C₁₋₇ alkyl-carbonyl-amino, NO₂, fluoro-C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkoxy, hydroxy-C₁₋₇ alkoxy, fluoro-C₁₋₇ alkoxy, C₂₋₇ alkynyl, hydroxy-C₂₋₇ alkynyl, aryl, aryl-C₁₋₇ alkoxy, aryloxy, aryloxy-C₁₋₇ alkoxy, heterocyclyl, heterocycliloxy, C₁₋₇ alkoxy-carbonyl-C₁₋₇ alkoxy, carbamoyl-C₁₋₇ alkoxy, carboxy-C₁₋₇ alkoxy, C₃₋₁₀ cycloalkyloxy, heteroaryl, amino-C₁₋₇ alkoxy, C₁₋₇ alkyl-amino-C₁₋₇ alkoxy, and di-C₁₋₇ alkyl-amino-C₁₋₇ alkoxy,

or

R^8 and R^9 or R^8 and R^7 are bound to each other to form a ring together with the carbon atoms to which they are attached and R^8 and R^9 together or R^8 and R^7 together are -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-,
 5 or -CH=CH-CH=CH-, which can optionally be substituted with C₁₋₇ alkyl or C₁₋₇ alkoxy, and R^{10} , R^{11} and R^7 or R^9 respectively are as defined above;

X is O, S, NR¹², or SO₂;

R¹² is hydrogen, C₁₋₇ alkyl, or C₁₋₇ alkyl-carbonyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 3. Compounds according to any of claims 1 - 2, wherein R¹ is hydrogen, OH, NH₂, or C₁₋₇ alkoxy-carbonyl.

4. Compounds according to any of claims 1 - 3, wherein R¹ is hydrogen, OH, or C₁₋₇ alkoxy-carbonyl.

15 5. Compounds according to any of claims 1 - 4, wherein R¹ is hydrogen, OH, or ethoxycarbonyl.

6. Compounds according to any of claims 1 - 5, wherein R¹ is hydrogen.

7. Compounds according to any of claims 1 - 6, wherein R², R³ and R⁴ independently from each other are hydrogen or halogen.

20 8. Compounds according to any of claims 1 - 7, wherein R², R³ and R⁴ are hydrogen.

9. Compounds according to any of claims 1 - 6, wherein R² and R⁴ are hydrogen.

10. Compounds according to claim 1, wherein R³ is hydrogen, halogen, hydroxy, carboxy-C₁₋₇ alkyl-NH, carbamoyl-C₁₋₇ alkyl-NH, C₁₋₇ alkoxy-carbonyl-C₁₋₇ alkyl-
 25 NH, hydroxy-C₃₋₁₀ cycloalkyl-oxy, dihydroxy-C₃₋₁₀ cycloalkyl-oxy, aryl, aryloxy, aryl-NH, aryl-C₁₋₇ alkyl-NH, aryl-C₁₋₇ alkyl-SO₂-NH, aryl-C₁₋₇ alkoxy-carbonyl-NH, aryl-C₁₋₇ alkyl-NH-carbonyl-NH, heteroaryloxy, heteroaryl-C₁₋₇ alkyl-NH, or C₁₋₇ alkoxy, which C₁₋₇ alkoxy can optionally be substituted with hydroxy, carboxy, carbamoyl, carbamimidoyl, CF₃, aryl, heteroaryl, C₁₋₇ alkyl-carbamoyl, C₁₋₇ alkoxy-carbonyl, aryl-carbamoyl, C₁₋₇

AMENDED SHEET

123

alkoxy-C₁₋₇ alkyl-carbamoyl, heterocyclyl-C₁₋₇ alkyl-carbamoyl, or N(C₁₋₇ alkyl)₂-C₁₋₇ alkyl-carbamoyl.

11. Compounds according to claim 1, wherein R³ is hydrogen, halogen, carboxy-C₁₋₇ alkyl-NH, aryl-C₁₋₇ alkyl-NH, heteroaryl-C₁₋₇ alkyl-NH, or C₁₋₇ alkoxy, which
5 C₁₋₇ alkoxy can optionally be substituted with carbamoyl, heteroaryl, or C₁₋₇ alkoxy-C₁₋₇ alkyl-carbamoyl.

12. Compounds according to claim 1, wherein R³ is hydrogen, fluorine, carbamoylmethoxy, (2-methoxy-ethylcarbamoyl)-methoxy, pyridin-2-yl-methoxy, benzylamino, carboxymethyl-amino, or pyridin-2-ylmethyl-amino.

- 10 13. Compounds according to any of claims 1 – 12, wherein X is O.

14. Compounds according to any of claims 1 – 13, wherein R⁵ is C₁₋₇ alkyl.

15. Compounds according to any of claims 1 – 14, wherein R⁵ is methyl or ethyl.

16. Compounds according to any of claims 1 – 15, wherein R⁶ is hydrogen, methyl, or CF₃.

- 15 17. Compounds according to any of claims 1 – 16, wherein R⁶ is hydrogen.

18. Compounds according to any of claims 1 – 17, wherein Y is C-R¹¹ and R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, di-C₁₋₇ alkyl-amino, C₁₋₇ alkyl-carbonyl-amino, NO₂, fluoro-C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkoxy, hydroxy-C₁₋₇ alkoxy, fluoro-C₁₋₇ alkoxy, aryl, aryl-C₁₋₇ alkoxy,
20 aryloxy, aryloxy-C₁₋₇ alkoxy, heterocyclyl, heterocycliloxy, C₁₋₇ alkoxy-carbonyl-C₁₋₇ alkoxy, carbamoyl-C₁₋₇ alkoxy, carboxy-C₁₋₇ alkoxy, C₃₋₁₀ cycloalkyloxy, heteroaryl, and di-C₁₋₇ alkyl-amino-C₁₋₇ alkoxy.

19. Compounds according to any of claims 1 – 18, wherein Y is C-R¹¹ and R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group consisting of
25 hydrogen, halogen, C₁₋₇ alkoxy, and pyridyl.

20. Compounds according to any of claims 1 – 19, wherein Y is C-R¹¹ and R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, bromo, methoxy, and pyridyl.

21. Compounds according to claim 1, wherein Y is C-R¹¹, R⁸ and R⁹ or R⁸ and R⁷ are bound to each other to form a ring together with the carbon atoms to which they are attached and R⁸ and R⁹ together or R⁸ and R⁷ together are -O-CH₂-O-,
30

AMENDED SHEET

127

124

-O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-, or -CH=CH-CH=CH-, which can optionally be substituted with C₁₋₇ alkyl or C₁₋₇ alkoxy, and R¹⁰, R¹¹ and R⁷ or R⁹ respectively are hydrogen.

22. Compounds according to any of claims 1 – 17, wherein Y is C-R¹¹ and R⁷,
 5 R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁₋₇ alkoxy and heteroaryl.

23. Compounds according to any of claims 1 – 17, wherein Y is C-R¹¹, R⁷ is halogen, R⁸ is hydrogen, R⁹ is C₁₋₇ alkoxy, heteroaryl or heteroaryl-C₁₋₇ alkoxy, R¹⁰ is hydrogen and R¹¹ is hydrogen or halogen.

- 10 24. Compounds according to any of claims 1 – 17, wherein Y is C-R¹¹, R⁷ is fluorine, R⁸ is hydrogen, R⁹ is methoxy, pyridin-3-yl, 5-amino-pyridin-2-yl, 6-amino-pyridin-3-yl, pyridin-2-ylmethoxy, or 2-amino-pyrimidin-5-yl, R¹⁰ is hydrogen and R¹¹ is hydrogen or fluorine.

25. Compounds according to claim 1, selected from the group consisting of
 15 (S)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-methoxy-2-phenyl-acetamide hydrochloride,
 (RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride,
 (RS)-[Amino-(4-[[2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetylamino]-methyl]-phenyl)-methylene]-carbamic acid ethyl ester,
 20 (RS)-2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-N-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-benzyl]-2-methoxy-acetamide,
 (RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(3-fluoro-3'-methoxy-biphenyl-4-yl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride,
 (RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetamide
 25 hydrochloride,
 (RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride,
 (RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2-fluoro-4-pyridin-3-yl-phenyl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride, and
 30 (RS)-2-(4-Bromo-2,6-difluoro-phenyl)-N-(4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

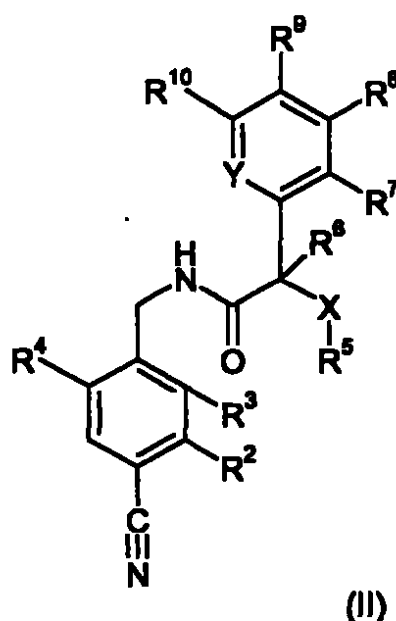
26. Compounds according to claim 1, selected from the group consisting of
 (RS)-N-(4-Carbamimidoyl-2-carbamoylmethoxy-benzyl)-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-
 35 phenyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,

AMENDED SHEET

128

- (RS)-N-[4-Carbamimidoyl-2-[(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-methoxy]-benzyl]-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-[4-Carbamimidoyl-2-(pyridin-2-ylmethoxy)-benzyl]-2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2-methoxy-acetamide hydrochloride,
5 (RS)-2-[4-(2-Amino-pyrimidin-5-yl)-2,6-difluoro-phenyl]-N-(4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-(2,6-difluoro-4-pyridin-3-yl-phenyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-2-[4-(5-Amino-pyridin-2-yl)-2,6-difluoro-phenyl]-N-(4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
10 (RS)-(2-[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2,6-difluoro-phenyl]-N-(4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
(RS)-N-(4-Carbamimidoyl-benzyl)-2-[2,6-difluoro-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
15 (RS)-N-(2-Benzylamino-4-carbamimidoyl-benzyl)-2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetamide acetate,
(RS)-(5-Carbamimidoyl-2-[[2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl]-phenylamino)-acetic acid acetate,
(RS)-(4-Carbamimidoyl-2-carbamoylmethoxy-benzyl)-2-[2,6-difluoro-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-2-ethoxy-acetamide hydrochloride,
20 (RS)-2-[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2,6-difluoro-phenyl]-N-(4-carbamimidoyl-2,6-difluoro-benzyl)-2-ethoxy-acetamide acetate, and
(RS)-[4-Carbamimidoyl-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-benzyl]-2-ethoxy-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-acetamide hydrochloride,
25 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

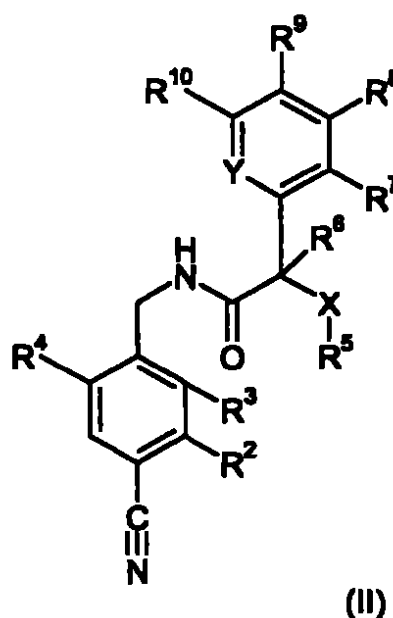
27. A process for the manufacture of compounds of formula (I) as defined in any of claims 1 – 26, which process comprises converting the nitrile group in a compound of formula (II)



wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X and Y have the significances given in any of claims 1 - 26, into a carbamimidoyl group, or into a N-hydroxy-carbamimidoyl group, or into a N-amino-carbamimidoyl group, and, if desired, converting an obtained compound of formula (I) into a pharmaceutically acceptable salt.

28. Compounds according to any of claims 1 - 26, when manufactured by a process according to claim 27.

29. Compounds of formula (II)



10 wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X and Y have the significances given in claim 1.

30. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 - 26 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

31. Compounds according to any of claims 1 - 26 for use as therapeutic active substances.

5 32. Compounds according to any of claims 1 - 26 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with the formation of clotting factors Xa, IXa and thrombin induced by factor VIIa and tissue factor.

10 33. A method for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the formation of clotting factors Xa, IXa and thrombin induced by factor VIIa and tissue factor, particularly for the therapeutic and/or prophylactic treatment of arterial and venous thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina pectoris, cardiac infarction, stroke due to atrial fibrillation, inflammation, arteriosclerosis and/or tumour, which method comprises administering a compound
15 according to any of claims 1 - 26 to a human being or animal.

34. The use of compounds according to any of claims 1 - 26 for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the formation of clotting factors Xa, IXa and thrombin induced by factor VIIa and tissue factor.

20 35. The use of compounds according to any of claims 1 - 26 for the therapeutic and/or prophylactic treatment of arterial and venous thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina pectoris, cardiac infarction, stroke due to atrial fibrillation, inflammation, arteriosclerosis and/or tumour.

25 36. The use of compounds according to any of claims 1 - 26 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the formation of clotting factors Xa, IXa and thrombin induced by factor VIIa and tissue factor.

30 37. The use of compounds according to any of claims 1 - 26 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of arterial and venous thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina pectoris, cardiac infarction, stroke due to atrial fibrillation, inflammation, arteriosclerosis and/or tumour.

38. The invention as hereinbefore defined.

AMENDED SHEET

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LA DESCRIPCION Y A
LAS REVINDICACIONES**

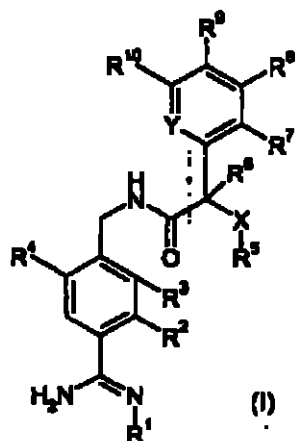
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que la descripción y el capítulo reivindicatorio tal como fueron presentados originalmente en Fase Internacional han sido modificados.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DEL ACIDO MANDELICO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

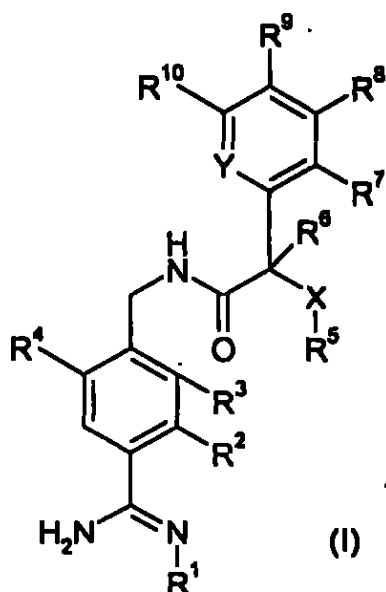
La invención se refiere a nuevos derivados de ácido mandélico de la fórmula (I)



en la que de R¹ a R¹⁰, X y Y tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, así como a las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Estos compuestos inhiben la formación de los factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducida por el factor VIIa y el factor hístico y pueden utilizarse como medicamentos.

DERIVADOS DEL ACIDO MANDELICO

La invención se refiere a nuevos derivados de ácido mandélico de la formula (I).



5 en la que

R^1 es hidrógeno, OH, NH_2 , (alcoxi inferior)-carbonilo, aril-(alcoxi inferior)-carbonilo, ariloxi-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, aril-carbonilo o (alcoxi inferior)-carbonilo que está sustituido por halógeno;

10 R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, hidroxil, carboxi-(alquilo inferior)-NH, carbamoil-(alquilo inferior)-NH, (alcoxi inferior)-carbonil-(alquilo inferior)-NH, hidroxil-cicloalquiloxil, dihidroxil-cicloalquiloxil, aril, ariloxil, aril-NH, aril-(alquilo inferior)-NH, aril-(alquilo inferior)- SO_2 -NH, aril-(alcoxi inferior)-carbonil-NH, aril-(alquilo inferior)-NH-carbonil-NH, heteroariloxil, heteroaril-(alquilo inferior)-NH y alcoxi inferior, dicho alcoxi inferior puede estar eventualmente sustituido por hidroxil, carboxil, carbamoilo, carbamimidoilo,

CF₃, arilo, heteroarilo, (alquilo inferior)-carbamoilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, aril-carbamoilo, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carbamoilo, heterociclil-(alquilo inferior)-carbamoilo o N(alquilo inferior)₂-(alquilo inferior)-carbamoilo;

R⁵ es alquilo inferior o cicloalquilo o, si X es O o NR¹², R⁵ puede ser también hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o fluor-alquilo inferior;

Y es N o C-R¹¹;

10 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, hidroxil, halógeno, amino, (alquilo inferior)-amino, di-(alquilo inferior)-amino, (alquilo inferior)-carbonil-amino, NO₂, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquinilo inferior, hidroxil-alquinilo inferior, arilo, aril-alcoxi inferior, ariloxil, ariloxil-alcoxi inferior, heterociclilo, heterocicliloxil, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, carboxil-alcoxi inferior, cicloalquiloxil, heteroarilo, amino-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior y di-(alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-carbonil-amino-alquilo inferior, HO-N=CH, HCO, fluor-(alquilo inferior)-SO₂-O, (alcoxi inferior)₂₋₄, CH(alcoxi inferior)₂, hidroxil-cloro-alcoxi inferior, aril-(alcoxi inferior)-alcoxi inferior, aril-NH, 25 aril-NH-alquilo inferior, aril-(alquilo inferior)-carbonil-NH, heterociclil-alquilo inferior, heterociclil-carbonilo, heterociclil-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-carbamoilo, fluor-(alquilo inferior)-carbamoilo, cicloalquil-carbamoilo,

cicloalquil-(alquilo inferior)-carbamoilo, di-(alquilo inferior)-carbamoilo, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carbamoilo, di-(alquilo inferior)-carbamoil-alcoxi inferior, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi inferior, amino-alquilo inferior, 5 rior, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo y cicloalquil-alcoxi inferior que está eventualmente sustituido por alquilo inferior; o

R^8 y R^9 o R^8 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R^8 y 10 R^9 juntos o R^8 y R^7 juntos son $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CO-NH-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-CH=CH-$, que pueden estar eventualmente sustituidos por alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{10} , R^{11} y R^7 o R^9 tienen respectivamente los significados definidos anteriormente;

15 X es O, S, NR^{12} o SO_2 ;

R^{12} es hidrógeno, alquilo inferior o (alquilo inferior)-carbonilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se refiere además a un proceso para la 20 obtención de los compuestos anteriores, de preparados farmacéuticos que contengan dichos compuestos así como al uso de estos compuestos para la fabricación de preparados farmacéuticos.

Los compuestos de la fórmula (I) son compuestos activos 25 que inhiben la formación de los factores de coagulación Xa , IXa y de la trombina inducida por el factor $VIIa$ y el factor histico o son derivados que, en condiciones fisiológicas, se convierten en dichos compuestos activos. Por consiguiente,

influyen tanto la agregación de plaquetas que es inducida por estos factores como la coagulación de sangre plasmática. Por lo tanto, exhiben la formación de trombina y se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, tales como trombosis arterial y venosa, trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debido a fibrilación atrial, inflamación y arteriosclerosis. Adicionalmente, estos compuestos tienen un efecto sobre las células de tumor y previene metástasis. Por lo tanto se pueden usar como agentes antitumorales.

Los inhibidores del factor VIIa habían sido previamente sugeridos para la inhibición de la formación de trombina y para el tratamiento de enfermedades relacionadas (WO 00/35858). Sin embargo, aún existe la necesidad de novedosos inhibidores del factor VIIa que muestren propiedades farmacológicas mejoradas.

La presente invención provee los novedosos compuestos de formula (I) que son inhibidores del factor VIIa. Los compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacológicas mejoradas comparadas con los compuestos conocidos.

A menos que se indique de otra forma, las siguientes definiciones son establecidas para ilustrar y definir el significado y alcance de los diferentes términos usados para describir la invención aquí.

En esta descripción, el término "inferior" se usa para definir un grupo que consiste de uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado, monovalente de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente uno a diez átomos de carbono. Grupos alquilo inferiores como los descritos más adelante también son grupos alquilo preferidos.

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término "fluoro-alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo inferior que están mono- y múltiplemente sustituidos con flúor. Ejemplos de grupos flúor-alquilo menor son, e.g., CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "cicloalquiloxi" se refiere al grupo cicloalquilo-O-.

El término "alcoxi" se refiere al grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en donde R' es un alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en donde R' es alquilo inferior.

El término "fluoro-alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}''\text{-O-}$, en donde R'' es fluoro-alquilo inferior.

Ejemplos de grupos fluoro-alcoxi inferior son, e.g., $\text{CF}_2\text{H}-\text{O}$, $\text{CF}_2\text{H}-\text{O}$, CF_3-O , $\text{CF}_3\text{CH}_2-\text{O}$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-\text{O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-\text{O}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2-\text{O}$.

El término "alquenilo", solo o en combinación con otros grupos, aplica para un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y 2 a 20, preferiblemente 2 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 10 átomos de carbono.

Grupos alquenilo inferiores como los descritos más adelante también son grupos alquenilo preferidos. El término "alquenilo inferior" se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y 2 a 7, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, tal como e.g., 2-propenilo.

El término "alquinilo", solo en combinación con otros grupos, aplica para un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace triple y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de carbono. El término "alquinilo inferior" se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace triple y 2 a 7, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, tal como e.g., 2-propinilo. Los grupos alquinilo inferior se pueden sustituir, e.g., por hidroxil.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado, divalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente hasta 10 átomos de carbono. Los grupos de alquilenilo inferior como los descritos más adelante también son grupos alquilenilo preferidos. El término "alquilenilo inferior" se refiere a una cadena lineal o ramificada que contiene un enlace oleofínico y de 2 a 7, con preferencia de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 2-propenilo.

El término "alquinilo", sólo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y hasta 20, con preferencia hasta 16 átomos de carbono. El término "alquinilo

inferior" significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y de 2 a 7, con preferencia de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 2-propinilo. Los grupos alquinilo inferior pueden estar sustituidos, 5 p.ej. por hidroxilo.

El término "alquileo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 16 átomos de carbono, con mayor preferencia de hasta 10 átomos de carbono.

10 Los grupos alquileo inferior descritos a continuación son grupos alquileo preferidos. El término "alquileo inferior" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 7, con preferencia de 1 a 6 o de 3 a 6 átomos de carbono. Son preferidos los grupos 15 alquileo o alquileo inferior de cadena lineal.

El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, con preferencia al grupo fenilo, que pueden estar eventualmente sustituidos de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre

20 alquenilo inferior, alquinilo inferior, dioxo-alquileo inferior (que forma p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxilo, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoilo-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi

25

inferior, NH_2 -alcoxi inferior, $\text{N}(\text{H}$, alquilo inferior)-alcoxi inferior, $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$ -alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, HO-N=CH- y alquilo inferior que puede estar eventualmente sustituido por halógeno, hidroxí, NH_2 , $\text{N}(\text{H}$, alquilo inferior) o $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$. Los sustituyentes preferidos son halógeno, alcoxi inferior, (alquilo inferior)-carbamoil- NH , CN , fluor-alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, alquilo inferior, tio-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxí-alcoxi inferior, $\text{N}(\text{alquilo inferior})_2$ -alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, carboxi, hidroxí-alquilo inferior, cloro-alquilo inferior, HO-N=CH- , amino-alquilo inferior, amino y NO_2 .

15 El término "ariloxi" significa el grupo aril-O-.

El término "heterociclílo" empleado en esta descripción significa heterociclos monocíclicos no aromáticos de 5 ó 6 eslabones en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de heterociclos idóneos el pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo. Son heterociclos preferidos el piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. Un grupo heterociclílo puede tener un modelo de sustitución ya definido anteriormente con ocasión del término "arilo". Los sustituyentes preferidos son alquilo

inferior, (alquilo inferior)-sulfonilo, bencenosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo y benzoilo.

El término "heterocicliloxi" significa el grupo heterociclil-O-.

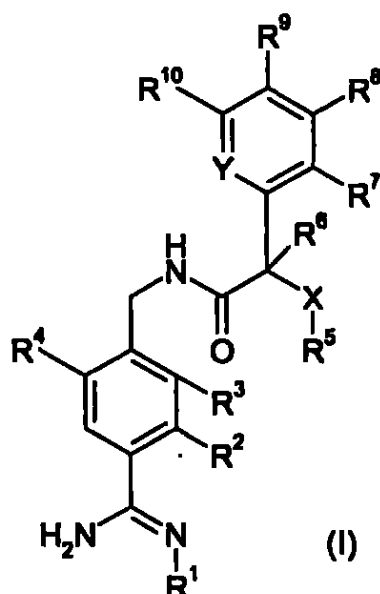
5 El término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 eslabones o un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridilo, oxo-piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, 10 pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, benzoimidazolilo, indolilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridinilo, oxopiridinilo, tienilo, furilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, indolilo. Un grupo heteroarilo puede tener 15 un modelo de sustitución ya definido anteriormente con ocasión del término "arilo". Los sustituyentes preferidos son NO_2 , NH_2 , alcoxi inferior.

El término "heteroariloxi" significa el grupo heteroaril-O-.

20 Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de compuestos de la fórmula (I) con ácidos minerales (inorgánicos) fisiológicamente compatibles, por ejemplo ácido 25 clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido

fumártico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de este tipo. Los compuestos de la fórmula (I) en los que está presente un grupo COOH pueden formar también sales con bases. Son ejemplos de sales de este tipo las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, por ejemplo la sal de Na, K, Ca y de trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa además las sales de este tipo. Son preferidas las sales de adición de ácido descritas anteriormente.

En concreto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



15 en la que

R¹ es hidrógeno, OH, NH₂, (alcoxi inferior)-carbonilo, aril(alcoxi inferior)-carbonilo, ariloxi-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, aril-carbonilo o (alcoxi inferior)-carbonilo que está sustituido por halógeno;

R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre
 hidrógeno, halógeno, hidróxi, carboxi-(alquilo inferior)-NH,
 carbamoil-(alquilo inferior)-NH, (alcoxi inferior)-carbonil-
 (alquilo inferior)-NH, hidroxí-cicloalquiloxi, dihidroxí-
 5 cicloalquiloxi, arilo, ariloxi, aril-NH, aril-(alquilo
 inferior)-NH, aril-(alquilo inferior)-SO₂-NH, aril-(alcoxi
 inferior)-carbonil-NH, aril-(alquilo inferior)-NH-carbonil-
 NH, heteroariloxi, heteroaril-(alquilo inferior)-NH y alcoxi
 inferior, dicho alcoxi inferior puede estar eventualmente
 10 sustituido por hidroxí, carboxi, carbamoilo, carbamimidoilo,
 CF₃, arilo, heteroarilo, (alquilo inferior)-carbamoilo,
 (alcoxi inferior)-carbonilo, aril-carbamoilo, (alcoxi infe-
 rior)-(alquilo inferior)-carbamoilo, heterociclil-(alquilo
 inferior)-carbamoilo o N(alquilo inferior)₂-(alquilo infe-
 15 rior)-carbamoilo;

R^5 es alquilo inferior o cicloalquilo, o, si X es O o NR¹², R^5
 puede ser también hidrógeno;

R^6 es hidrógeno, alquilo inferior o fluor-alquilo inferior;

Y es N o C-R¹¹;

20 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} con independencia entre sí se eligen
 entre hidrógeno, hidroxí, halógeno, amino, (alquilo infe-
 rior)-amino, di-(alquilo inferior)-amino, (alquilo inferior)-
 carbonil-amino, NO₂, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior,
 hidroxí-alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquinilo
 25 inferior, hidroxí-alquinilo inferior, arilo, aril-alcoxi
 inferior, ariloxi, ariloxi-alcoxi inferior, heterociclilo,
 heterocicliloxi, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior,
 carbamoil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, ciclo-

- alquiloxi, heteroarilo, amino-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior y di-(alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-carbonil-amino-alquilo inferior, HO-N=CH, HCO, fluor-(alquilo inferior)-SO₂-O,
- 5 (alcoxi inferior)₂₋₄, CH(alcoxi inferior)₂, hidroxí-cloro-alcoxi inferior, aril-(alcoxi inferior)-alcoxi inferior, aril-NH, aril-NH-alquilo inferior, aril-(alquilo inferior)-carbonil-NH, heterociclil-alquilo inferior, heterociclil-carbonilo, heterociclil-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-
- 10 carbamoilo, fluor-(alquilo inferior)-carbamoilo, cicloalquil-carbamoilo, cicloalquil-(alquilo inferior)-carbamoilo, di-(alquilo inferior)-carbamoilo, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carbamoilo, di-(alquilo inferior)-carbamoil-alcoxi inferior, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi inferior, amino-
- 15 alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, cicloalquilo y cicloalquil-alcoxi inferior que están eventualmente sustituido por alquilo inferior; o
- R⁸ y R⁹ o R⁸ y R⁷ están unidos entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R⁸ y
- 20 R⁹ juntos o R⁸ y R⁷ juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH=CH-CH=CH-, que pueden estar eventualmente sustituidos por alquilo inferior o alcoxi inferior y R¹⁰, R¹¹ y R⁷ o R⁹ tienen respectivamente los significados definidos anteriormente;
- 25 X es O, S, NR¹² o SO₂;
- R¹² es hidrógeno, alquilo inferior o (alquilo inferior)-carbonilo;
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya definida anteriormente, en la que

- R^1 es hidrógeno, OH, NH_2 , (alcoxi inferior)-carbonilo,
5 aril(alcoxi inferior)-carbonilo, ariloxi-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, aril-carbonilo o (alcoxi inferior)-carbonilo que está sustituido por halógeno;
- R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, hidroxil y alcoxi inferior, dicho alcoxi inferior puede estar eventualmente sustituido por hidroxil,
10 carboxil o carbamilo;
- R^5 es alquilo inferior o cicloalquilo, o, si X es O o NR^{12} , R^5 puede ser también hidrógeno;
- R^6 es hidrógeno, alquilo inferior o fluor-alquilo inferior;
- 15 Y es N o $C-R^{11}$;
- R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, hidroxil, halógeno, amino, (alquilo inferior)-amino, di-(alquilo inferior)-amino, (alquilo inferior)-carbonil-amino, NO_2 , fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior,
20 hidroxil-alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, alquilil inferior, hidroxil-alquilil inferior, arilo, aril-alcoxi inferior, ariloxil, ariloxil-alcoxi inferior, heterociclilil, heterociclililoxil, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carbamilo-alcoxi inferior, carboxil-alcoxi inferior, ciclo-
25 alquililoxil, heteroarilo, amino-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior y di-(alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior, o

R⁶ y R⁹ o R⁸ y R⁷ están unidos entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbóno a los que están unidos y R⁸ y R⁹ juntos o R⁸ y R⁷ juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH=CH-CH=CH-, que pueden estar eventualmente
5 sustituidos por alquilo inferior o alcoxi inferior y R¹⁰, R¹¹ y R⁷ o R⁹ tienen respectivamente los significados definidos anteriormente;

X es O, S, NR¹² o SO₂;

R¹² es hidrógeno, alquilo inferior o (alquilo inferior)-carbo-
10 nilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen por lo menos un átomo de C asimétrico y por ello pueden existir en forma de mezcla enantiomérica, mezcla diastereomérica o en forma de
15 compuestos ópticamente puros. Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras y la invención comprende también las formas tautómeras. En especial, el sustituyente R¹ puede intercambiarse con un átomo de hidrógeno unido al otro átomo de nitrógeno del grupo amidino
20 (carbamimidoilo).

Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos individualmente y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son individualmente preferidas, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I).

25 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos, en los que R¹ es hidrógeno, OH, NH₂ o (alcoxi inferior)-carbonilo, más preferidos son aquellos, en los que R¹ es hidrógeno, OH o (alcoxi inferior)-carbonilo, más

preferidos todavía son aquellos en los que R^1 es hidrógeno, OH o etoxicarbonilo y los más preferidos son aquellos en los que R^1 es hidrógeno. Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos descritos
5 anteriormente, en los que R^2 , R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno, siendo las más preferidos aquellos compuestos en los que R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención, R^2 y R^4 son hidrógeno. Son también preferidos los compuestos
10 definidos anteriormente, en los que R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi-(alquilo inferior)-NH, carbamoilo-(alquilo inferior)-NH, (alcoxi inferior)-carbonil-(alquilo inferior)-NH, hidroxilo-cicloalquilo, dihidroxilo-cicloalquilo, arilo, ariloxi, aril-NH, aril-(alquilo inferior)-NH, aril-
15 (alquilo inferior)-SO₂-NH, aril-(alcoxi inferior)-carbonil-NH, aril-(alquilo inferior)-NH-carbonil-NH, heteroariloxi, heteroaril-(alquilo inferior)-NH o alcoxi inferior, dicho alcoxi inferior puede estar eventualmente sustituido por hidroxilo, carboxi, carbamoilo, carbamimidoilo, CF₃, arilo,
20 heteroarilo, (alquilo inferior)-carbamoilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, aril-carbamoilo, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carbamoilo, heterociclil-(alquilo inferior)-carbamoilo o N(alquilo inferior)₂-(alquilo inferior)-carbamoilo. Con mayor preferencia, R^3 es hidrógeno, halógeno, carboxi-
25 (alquilo inferior)-NH, aril-(alquilo inferior)-NH, heteroaril-(alquilo inferior)-NH o alcoxi inferior, dicho alcoxi inferior puede estar eventualmente sustituido por carbamoilo, heteroarilo o (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carba-

moilo. Con mayor preferencia todavía, R^3 es hidrógeno, flúor, carbamoilmetoxi, (2-metoxi-etilcarbamoil)-metoxi, piridin-2-il-metoxi, bencilamino, carboximetil-amino o piridin-2-ilmetil-amino.

- 5 En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a compuestos descritos anteriormente en los que X es O. Son preferidos los compuestos en los que R^5 es alquilo inferior, o, si X es O o NR^{12} , R^5 puede ser también hidrógeno. Son también preferidos los compuestos en los que R^5 es
- 10 alquilo inferior, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos en los que R^5 es metilo o etilo.

La invención comprende en especial los compuestos acordes con las definiciones anteriores, en los que R^6 es hidrógeno, metilo o CF_3 , con preferencia hidrógeno.

- 15 En una forma preferida de ejecución, R^8 y R^9 o R^8 y R^7 no están unidos entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos. La invención se refiere además en particular a compuestos definidos anteriormente en los que Y es $C-R^{11}$ y R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} con
- 20 independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, hidroxil, halógeno, di-(alquilo inferior)-amino, (alquilo inferior)-carbonil-amino, NO_2 , fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, arilo, aril-alcoxi inferior, ariloxil, ariloxil-alcoxi inferior, hetero-
- 25 ciclilo, heterocicliloxil, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, carboxil-alcoxi inferior, cicloalquiloxil, heteroarilo y di-(alquilo inferior)-amino-alcoxi inferior. Con mayor preferencia Y es $C-R^{11}$ y R^7 , R^8 ,

R^9 , R^{10} y R^{11} con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, alcóxi inferior y piridilo. Con mayor preferencia todavía, Y es C- R^{11} y R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, flúor, bromo, metoxi y piridilo.

En otra forma preferida de ejecución de la presente invención, Y es C- R^{11} , R^8 y R^9 o R^8 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos y R^8 y R^9 juntos o R^8 y R^7 juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH=CH-CH=CH-, que pueden estar eventualmente sustituidos por alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{10} , R^{11} y R^7 o R^9 son respectivamente hidrógeno.

Son también preferidos los compuestos definidos anteriormente, en los que Y es C- R^{11} y R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior y heteroarilo. Son todavía más preferidos los compuestos definidos anteriormente, en los que Y es C- R^{11} , R^7 es halógeno, R^8 es hidrógeno, R^9 es alcoxi inferior, heteroarilo o heteroaril-alcoxi inferior, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es hidrógeno o halógeno. Los más preferidos son aquellos compuestos definidos anteriormente, en los que Y es C- R^{11} , R^7 es flúor, R^8 es hidrógeno, R^9 es metoxi, piridin-3-ilo, 5-amino-piridin-2-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, piridin-2-ilmetoxi o 2-amino-pirimidin-5-ilo, R^{10} es hidrógeno y R^{11} es hidrógeno o flúor.

En particular, los compuestos preferidos son compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos en forma de com-

puestos individuales así como en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre los siguientes:

- 5 clorhidrato de la (S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida,
clorhidrato de la (R)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(4-benciloxi-fenil)-N-(4-carbami-
10 midoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(3-fenoxi-fenil)-acetamida,
15 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-fenil-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(3-benciloxi-fenil)-N-(4-carbamimi-
20 doil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(3-nitro-fenil)-acetamida,
25 clorhidrato de la (RS)-2-bifenil-4-il-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,

- clorhidrato de la (RS)-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
- 5 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- (RS)-[amino-(4-([2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetil-amino]-metil)-fenil)-metileno]-carbamato de etilo,
- 10 (RS)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida,
- (RS)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-N-[4-(N-aminocarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato del (RS)-(5-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi)-acetato de metilo,
- 15 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-carbamoilmetoxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato del (RS)-(5-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi)-acetato de etilo,
- 20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-carbamoilmetoxi-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- ácido (RS)-(5-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi)-acético,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(4-etoxi-fenil)-acetamida,
- 25 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-3,3,3-

- trifluor-2-metoxi-2-fenil-propionamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-
4,5-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-iso-
5 propoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-ciclo-
pentiloxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-iso-
propoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
10 clorhidrato de la (RS)-[4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-
metoxi-metil]-fenoxi]-acetato de metilo,
ácido (RS)-[4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-me-
til]-fenoxi]-acético,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-
15 [3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,5-
dietoxi-2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[5-etoxi-
2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,4-
dietoxi-2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-fluor-bencil)-2-
(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-3-fluor-bencil)-2-
25 (2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(2,4-bis-trifluormetil-fenil)-N-(4-
carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
(RS)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-(2-hidroxi-4-

- metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-
5 5-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,3-di-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida,
10 clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-propoxi-acetamida,
15 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-
25 (4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-clorofenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(4-acetilamino-fenil)-N-(4-carbami-

- midoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(4-trifluormetoxi-fenil)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-imidazol-1-il-fenil)-2-metoxi-acetamida,
5 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida,
10 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(2-morfolin-4-il-fenil)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4'-dime-
15 tilamino-3-fluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-4'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,
20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-3'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,2-
25 dimetil-croman-6-il)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
(RS)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-N-[4-(N-hidroxicar-

- bamimidoil)-bencil]-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-4-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-metoxi-2-oxo-propilamino]-benzamidina,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-cloro-
5 4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-propoxi-acetamida,
10 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-naftalen-1-il-propionamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-
15 4-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-isobutoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-[2-(4-fluor-fenil)-etoxi]-fenil)-2-metoxi-acetamida,
20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-4-il-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(5-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
25 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-fluor-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-

- 5-metil-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-
5-trifluormetil-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-
5 6-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-
6-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-dimetil-
amino-2-fenil-acetamida,
10 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metil-
amino-2-fenil-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metil-
sulfanil-2-fenil-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etil-
15 sulfanil-2-fenil-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metano-
sulfonil-2-fenil-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-amino-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-
fenil-acetamida,
20 clorhidrato de la (RS)-2-acetilamino-N-(4-carbamimidoil-ben-
cil)-2-fenil-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-fluor-
4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-
25 piridin-2-il-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-
fenil-propionamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-

carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-fluor-6-(2-
hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida y
clorhidrato de la N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-carbamoi-
5 metoxi-6-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son los
elegidos entre el grupo formado por:

- clorhidrato de la (RS)-2-bifenil-4-il-N-(4-carbamimidoil-ben-
10 cil)-2-etoxi-propionamida,
clorhidrato de la (RS)-2-[3-(1-bencenosulfonil-piperidin-4-
iloxi)-5-etoxi-2-fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-
metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[5-etoxi-
15 2-fluor-3-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-meto-
xi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-[3-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-5-
etoxi-2-fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-ace-
tamida,
20 clorhidrato de la (RS)-2-[3-(1-benzoil-piperidin-4-iloxi)-5-
etoxi-2-fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-ace-
tamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-cloro-bencil)-2-
(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
25 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-cloro-bencil)-2-
etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-cloro-bencil)-2-
(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,

- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-cloro-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
 (RS)-N-[3-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
- 5 acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-3-cloro-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-2-metoxi-bencil)-2-etoxi-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-metoxi-bencil)-2-
- 10 etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-fenoxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-o-toliloxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
- 15 clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(4-fluor-fenoxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
 ácido (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-3-iloxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida-acético,
 clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(5-nitro-piridin-
- 20 2-iloxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-N-[2-(5-amino-piridin-2-iloxi)-4-carbamimidoil-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
- 25 clorhidrato de la (RS)-N-(5-carbamimidoil-bifenil-2-ilmetil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
 clorhidrato 1:1 del (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-acetato de

- etilo,
- clorhidrato 1:1 de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-isopropoxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
- 5 clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
- clorhidrato de la 2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-N-isopropil-2-
- 10 fenil-acetamida,
- ácido (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-acético,
- clorhidrato del (RS)-(S)-2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-propionato
- 15 de etilo,
- clorhidrato de la ((RS)-S)-2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-propionamida,
- clorhidrato de la (RS)-(R)-2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-propionato
- 20 nato de etilo,
- clorhidrato de la (RS)-(R)-2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-propionamida,
- 25 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-fenoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,

- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-metoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- 5 clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(2-fluor-bencil-oxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(5-cloro-2-fluor-benciloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-
- 10 acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(2-metoxi-etil-carbamoil)-metoxi]-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(2-morfolin-4-
- 15 il-etilcarbamoil)-metoxi]-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metoxi]-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- 20 clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamimidoil-metoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- 25 mida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[2-(1H-benzoimidazol-2-ilmetoxi)-4-carbamimidoil-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,

- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-((1S,3R,4S)-3,4-dihidroxi-ciclopentiloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- una mezcla de clorhidrato de la (RS) y (SR)-N-[4-carbamimidoil-2-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclopentiloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-metilcarbamoil-metoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(isopropilcarbamoil-metoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(4-fluor-fenil-carbamoil)-metoxi]-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-2-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-4-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,

- mida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-
- 5 difluor-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- (RS)-([4-([2-[2,6-difluor-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil]-fenil]-imino-metil)-carbamato de bencilo,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
- 10 fluor-4-fenetiloxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-
- (4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-acetamida,
- 15 (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-di-
- 20 fluor-4-(3-metoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-2-[4-(3-acetilamino-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- 25 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(3-trifluormetoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- (RS)-(2,6-difluor-4-trifluormetanosulfoniloxi-fenil)-etoxi-acetato de etilo,

- (RS)-4-(etoxi-etoxicarbonil-metil)-3,5-difluor-benzoato de 2-trimetilsilanil-etilo, —, —
- clorhidrato de la (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3,5-difluor-N-isobutil-benzamida,
- 5 clorhidrato de la (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-N-etil-3,5-difluor-benzamida,
- clorhidrato de la (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3,5-difluor-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
- clorhidrato de la (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-N-ciclopentil-3,5-difluor-benzamida,
- 10 clorhidrato de la (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3,5-difluor-N-(2,2,2-trifluor-etil)-benzamida,
- clorhidrato de la (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-N-ciclopropilmetil-3,5-difluor-benzamida,
- 15 (RS)-[(4-[(2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetil-amino]-metil)-fenil]-imino-metil]-carbamato de bencilo,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-
- 20 {3-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-2,6-difluor-fenil}-acetamida,
- diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-2-etoxi-
- 25 acetamida,
- diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(3-piridin-4-il-propoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-

- difluor-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-di-
fluor-3-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-
5 difluor-3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(3-
cloro-2-hidroximetil-2-metil-propoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-
etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-
10 [3-(2-etoxi-etoxi)-2,6-difluor-fenil]-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-di-
fluor-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(3-
dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-
15 acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-di-
fluor-3-(2-tiofen-2-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-
difluor-3-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-aceta-
20 mida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
fluor-3-isobutoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS,RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-
[2,6-difluor-3-(2-metil-ciclopropilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-
25 acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(2-ci-
clopropil-etoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-

- (3-etoxi-2,6-difluor-fenil)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-propoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-ciclo-
5 propilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-ciclo-
butilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida,
10 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(3,3,3-trifluor-propoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
15 diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-dietilcarbamoilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-
20 difluor-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-
25 [2,6-difluor-3-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,

- diclorhidrato de la (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-ciclohexiloxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (R,S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(piridin-3-iloxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(3-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-m-toliloxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-[3-(3-etoxi-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-acetamida,
- acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-[3-(1-etil-propoxi)-2,6-difluor-fenil]-acetamida,
- acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-ciclopentiloxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-piridin-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-

- difluor-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-
difluor-3-piridin-3-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-
5 difluor-3-pirimidin-5-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-
difluor-3-piridin-4-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
(RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-difluor-3'-metil-bife-
nil-3-il)-2-metoxi-acetamida,
10 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-di-
fluor-4'-metil-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-
(2,4,4'-trifluor-bifenil-3-il)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-di-
15 fluor-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-difluor-
3'-trifluormetil-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-di-
fluor-4'-metoxi-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida,
20 acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-
3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
(RS)-2-[2,6-difluor-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-N-[4-(N-
hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-meto-
25 xi-metil]-N-etil-2,4-difluor-benzamida,
acetato de la (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-meto-
xi-metil]-2,4-difluor-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
acetato de la (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-meto-

- xi-metil]-N,N-dietil-2,4-difluor-benzamida,
acetato de la (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-meto-
xi-metil]-2,4-difluor-N-(2,2,2-trifluor-etil)-benzamida,
acetato de la (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-meto-
5 xi-metil]-N-ciclopropilmetil-2,4-difluor-benzamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-
difluor-3-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-
difluor-3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
10 diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-
difluor-3-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-
3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
(RS)-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-N-[4-(N-
15 hidroxycarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-
3-(piridin-3-iloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,5-di-
fluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,
20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,5-di-
fluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida,
ácido (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(1H-
indol-5-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida-acético,
(RS)-2-(2,6-difluor-4-furan-2-il-fenil)-2-etoxi-N-[4-(N-
25 hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-
4-furan-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
ácido N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(tetrahi-

- dro-furan-2-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida-acético,
clorhidrato del (RS)-(4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-
etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-3-iloxi)-acetato de etilo,
ácido (RS)-(4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-me-
5 til]-3',5'-difluor-bifenil-3-iloxi)-acético,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3'-
carbamoilmetoxi-3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3,5-di-
fluor-3'-(2-hidroxi-etoxi)-bifenil-4-il]-2-etoxi-acetamida,
10 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3'-(3-
dimetilamino-propoxi)-3,5-difluor-bifenil-4-il]-2-etoxi-ace-
tamida,
clorhidrato de la (RS)-2-[2'-(2-benciloxi-etoxi)-3,5-difluor-
bifenil-4-il]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
15 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2'-(2-
dimetilamino-etoxi)-3,5-difluor-bifenil-4-il]-2-etoxi-aceta-
mida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3,5-di-
fluor-2'-(2-hidroxi-etoxi)-bifenil-4-il]-2-etoxi-acetamida,
20 clorhidrato del (RS)-(4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-
etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-2-iloxi)-acetato de etilo,
ácido (RS)-(4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-me-
til]-3',5'-difluor-bifenil-2-iloxi)-acético,
(RS)-2-(2'-carbamoilmetoxi-3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-
25 N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2'-carba-
moilmetoxi-3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-

- fluor-4-piridin-4-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
 fluor-4-pirimidin-5-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
 5 fluor-4-pirimidin-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
 fluor-4-piridin-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2,6-di-
 fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
 10 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
 fluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-2,6-di-
 fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-2,6-di-
 15 fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
 clorhidrato del (RS)-4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-
 etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-3-carboxilato de metilo,
 clorhidrato de la (RS)-(2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-di-
 fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
 20 ácido (RS)-4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-me-
 til]-3',5'-difluor-bifenil-3-carboxílico,
 (RS){amino-[4-((2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fe-
 nil]-2-etoxi-acetilamino)-metil)-fenil]-metileno}-carbamato
 de etilo,
 25 (RS)2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-N-
 [4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida,
 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,5-di-
 fluor-2'-hidroximetil-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida,

- (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2'-clorometil-3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida,
(RS)-2-[3,5-difluor-2'-(hidroxiimino-metil)-bifenil-4-il]-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-acetamida,
5 acetato de la (RS)-2-(2'-aminometil-3,5-difluor-bifenil-4-il)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-3-fenoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-etil-
10 nil-6-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-etil-6-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-fluor-6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
15 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-fluor-6-(3-hidroxi-propil)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-bifenil-2-il)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(3'-amino-3-fluor-bifenil-2-il)-N-
20 (4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-3'-nitro-bifenil-2-il)-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-2-[2-(6-amino-piridin-2-il)-6-fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
25 acetato de la (RS)-{2-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenoxi}-acetato de metilo,
ácido (RS)-{2-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenoxi}-acético,

- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-(3-dimetilamino-propoxi)-6-fluor-fenil]-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-6-fenoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
- 5 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato 1:1 de la (RS)-2-(4-benciloxi-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- 10 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
(RS)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-acetamida,
- 15 (RS)-(amino-[4-({2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil)-fenil]-metileno)-carbamat de etilo,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- 20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-fenoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
- 25 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-carba-

170

- moilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-[3-(2-benciloxi-etoxi)-2,6-difluor-
fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-di-
5 fluor-3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-
3-fenoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-di-
fluor-bifenil-3-il)-2-etoxi-acetamida,
10 (RS)-2-(2,6-difluor-3-fenilamino-fenil)-N-[4-(N-hidroxicar-
bamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-
3-fenilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-
15 3-isopropilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-(3-acetilamino-2,6-difluor-fenil)-N-
(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
fluor-3-fenilacetilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida,
20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
fluor-3-hidroximetil-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-[3-(acetilamino-metil)-2,6-difluor-
fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
ácido (RS)-2-(3-aminometil-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimi-
25 doil-bencil)-2-etoxi-acetamida-acético 1:4,
clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
fluor-3-fenilaminometil-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-

174

171

- fluor-3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-di-
fluor-3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2-etoxi-acetamida,
(RS)-2-(3-dietoximetil-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-N-[4-(N-
5 hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida,
ácido (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-formil-
fenil)-2-etoxi-acetamida-acético (1:4),
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-ben-
cil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida;
10 acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-
etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-
(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-
15 (2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-[4-carbamimidoil-2-(carbamoilmetil-
amino)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
acetato de la (RS)-N-(2-bencilamino-4-carbamimidoil-bencil)-
2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
20 clorhidrato de la (RS)-[4-carbamimidoil-2-(2-fluor-bencilami-
no)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-[4-carbamimidoil-2-[(piridin-2-ilme-
til)-amino]-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-aceta-
mida,
25 clorhidrato de la (RS)-[4-carbamimidoil-2-(4-cloro-2-fluor-
bencilamino)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-ace-
tamida,
clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-fenetilamino-ben-

175

172

- cil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
clorhidrato del (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenilamino)-acetato de etilo,
- 5 acetato del ácido (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenilamino)-acético,
clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-fenilmetanosulfonilamino-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
- 10 mida,
acetato de la (RS)-[2-(3-bencil-ureido)-4-carbamimidoil-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
clorhidrato del (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenil)-carbamato de bencilo,
- 15 clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-fenilamino-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
ácido acético-clorhidrato de la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoylmetoxibencil)-2-etoxi-acetamida (2:1:1),
- 20 clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-carbamoylmetoxibencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
acetato de la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-etoxi-acetamida,
- 25 (RS)-[4-([2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil)-fenil]-imino-metil]-carbamato de tert-butilo;

173

- (S)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetila-
mino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de tert-butilo,
(R)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetila-
mino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de tert-butilo,
5 formiato de la (S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-
4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
formiato de la (R)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-
4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
[1-amino-1-(4-([(R)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-ace-
10 tilamino]-metil)-fenil)-met-(E)-ilideno]-carbamato de ben-
cilo,
acetato de la (R)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(2-
fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
(RS)-[amino-(4-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetila-
15 mino]-metil)-fenil)-metileno]-carbamato de bencilo,
(RS)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetila-
mino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-di-
fluor-4-(1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-2-metoxi-acetamida,
20 acetato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-
(tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida y
acetato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-ciclohexil-
2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula
(I) los elegidos entre el grupo formado por
clorhidrato de la (S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-
fenil-acetamida,

177

174

- clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
(RS)-[amino-(4-{[2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetil-amino]-metil}-fenil)-metileno]-carbamato de etilo,
- 5 (RS)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-3'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-
- 10 (2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-metoxi-acetamida y
- 15 clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos especialmente preferidos son los elegidos entre el grupo formado por:

- 20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-[(2-metoxi-etil-carbamoil)-metoxi]-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,
- 25 clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-2-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2,6-di-

175

- fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-
difluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-2,6-di-
5 fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-(2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-di-
fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,
clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-di-
fluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,
10 acetato de la (RS)-N-(2-bencilamino-4-carbamimidoil-bencil)-
2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
acetato del ácido (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-
fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenilamino)-
acético,
15 clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-carbamoiilmetoxi-
bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-
acetamida,
acetato de la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-
fenil]-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-etoxi-
20 acetamida y
clorhidrato de la (RS)-[4-carbamimidoil-2-[(piridin-2-ilme-
til)-amino]-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-aceta-
mida

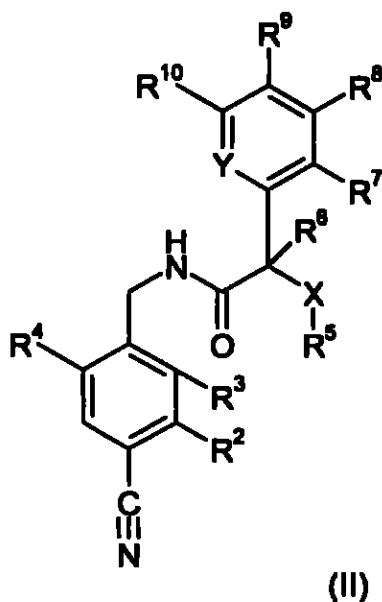
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 Se observará que los compuestos de la fórmula general
(I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos fun-
cionales, dando lugar a derivados que son capaces "in vivo"
de convertirse de nuevo en los compuestos originales.

176

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definidos anteriormente, dicho proceso consiste en convertir el grupo nitrilo de un compuesto de la fórmula (II).

5



en la que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X y Y tienen los significados definidos anteriormente, en un grupo carbamimidoílo o en un grupo N-hidroxi-carbamimidoílo o en un grupo N-amino-carbamimidoílo, y, si se desea, en convertir el compuesto obtenido de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable. Un proceso preferido del tipo recién descrito consiste en convertir el grupo nitrilo en un grupo carbamimidoílo o en un grupo N-hidroxi-carbamimidoílo o en un grupo N-amino-carbamimidoílo.

La conversión del grupo nitrilo de un compuesto de la fórmula II en un grupo carbamimidoílo -C(NH)NH₂ o en un grupo N-hidroxi-carbamimidoílo -C(NO₂)NH₂ o en un grupo N-amino-carbamimidoílo -C(N-NH₂)NH₂ puede llevarse a cabo con arreglo

177

a métodos de por sí conocidos. Por ejemplo, puede llevarse a cabo la conversión en un grupo N-hidroxi-carbamimidoílo disolviendo un compuesto de la fórmula II en un disolvente, por ejemplo DMF, etanol o metanol, tratando la solución con

5 hidroxilamina o con una sal de hidroxilamina y un ácido inorgánico, por ejemplo con el clorhidrato de hidroxilamina y después con una base, por ejemplo diisopropiletilamina o trietilamina, hidruro sódico o metanolato sódico, de modo conveniente a una temperatura de hasta 80°C.

10 La conversión del grupo nitrilo en un grupo carbamimidoílo puede efectuarse p.ej. tratando un compuesto de la fórmula II en un disolvente, por ejemplo etanol o metanol o una mezcla de disolventes, por ejemplo cloroformo y metanol o cloroformo y etanol, con una corriente seca de

15 cloruro de hidrógeno, de modo conveniente a una temperatura inferior a 10°C. Puede concentrarse por evaporación la solución que contiene el iminoéter y puede tratarse el residuo con amoníaco gaseoso o una sal de amonio en metanol o etanol. De forma similar puede convertirse el iminoéter en un

20 compuesto N-hidroxi-carbamimidoílo de la fórmula I con hidroxilamina o una sal de la misma en presencia de una base o en un compuesto N-amino-carbamimidoílo de la fórmula I con hidrazina o una sal de la misma en presencia de una base. Actuando así se pueden modificar otros grupos reactivos

25 presentes en el compuesto de la fórmula I y reactivos con respecto al tratamiento con cloruro de hidrógeno o amoníaco gaseoso o cloruro amónico o hidroxilamina o hidrazina. Por ejemplo, en caso de tratamiento con cloruro de hidrógeno, un

grupo benciloxi R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} puede convertirse en el grupo hidroxil. En caso de tratamiento con amoníaco gaseoso en metanol o etanol, un grupo (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} puede convertirse en un grupo carbamoil-alcoxi inferior.

Si se obtiene un compuesto carbamimidoilo de la fórmula (I) a partir de un nitrilo de la fórmula (II) por tratamiento con cloruro de hidrógeno y posterior reacción con amoníaco gaseoso o cloruro amónico, el producto carbamimidoilo se obtiene en forma de sal clorhidrato. Esta sal puede convertirse en cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable por cromatografía a través de una resina de intercambio iónico que esté oportunamente cargada de iones básicos. Como alternativa, la sal clorhidrato de un compuesto carbamimidoilo de la fórmula (I) puede convertirse en la correspondiente base libre por tratamiento con etanolato sódico en etanol y tratarse después con un exceso de un ácido adecuado para generar cualquier sal farmacéuticamente aceptable.

Puede obtenerse además cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto carbamimidoilo de la fórmula (I) si se hidrogena un compuesto N-hidroxi-carbamimidoilo de la fórmula (I) en un disolvente por ejemplo etanol, metanol, dioxano o THF, con hidrógeno y con un catalizador por ejemplo paladio, platino o níquel en presencia de un ácido apropiado.

Pueden modificarse los grupos funcionales de los compuestos de la fórmula (I). Se toman en consideración como modificaciones de grupos funcionales de un compuesto de la fórmula I en especial la conversión de un grupo N-hidroxi-

carbamimidoilo en un grupo carbamimidoilo, la esterificación de un grupo carboxi, la saponificación de un grupo éster y la rotura de un grupo éter, por ejemplo un grupo arilalquiléter, p.ej. el grupo benciléter. Todas estas reacciones pueden

5 llevarse a cabo con arreglo a métodos de por sí conocidos.

Puede convertirse un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 significa un grupo hidroxil en un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 signifique hidrógeno por hidrogenación en un disolvente, por ejemplo etanol, metanol, dioxano, THF o ácido acético glacial o una mezcla de disolventes, por ejemplo etanol y ácido acético glacial, con hidrógeno y un catalizador, por ejemplo paladio, platino o níquel. Actuando de este modo se pueden modificar otros grupos reactivos presentes en el compuesto de la fórmula I y

10

15 reactivos con respecto al agente reductor..

Puede convertirse un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 significa benciloxi-carbonilo en un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 signifique hidrógeno por hidrogenación en un disolvente, por ejemplo etanol, metanol, dioxano, THF o ácido acético glacial o una mezcla de disolventes, por ejemplo etanol y ácido acético glacial, con hidrógeno y un catalizador, por ejemplo paladio. La reacción puede realizarse eventualmente en presencia de un ácido, por ejemplo HCl, en un disolvente por ejemplo EtOH o MeOH.

20

25 Actuando de este modo pueden modificarse otros grupos reactivos presentes en el compuesto de la fórmula I y reactivos con respecto al agente reductor.

180

Se obtiene un compuesto de la fórmula (I) en la que R¹ significa (alcoxi inferior)-carbonilo o aril-(alcoxi inferior)-carbonilo por reacción de un compuesto de la fórmula (I) en la que R¹ signifique hidrógeno con un cloroformiato de alquilo inferior o un cloroformiato de aril-alquilo inferior en un disolvente, por ejemplo diclorometano, dioxano o DMF o una mezcla de disolventes, por ejemplo diclorometano y agua o acetato de etilo y agua, en presencia de una base orgánica, por ejemplo piridina o trietilamina o una base inorgánica, por ejemplo hidróxido sódico, carbonato sódico o bicarbonato potásico.

Puede obtenerse un compuesto de la fórmula (I) en la que R¹ significa benciloxi-carbonilo y R², R³ y R⁴ significan hidrógeno con arreglo a métodos generales de por sí conocidos, p.ej..por adición de un ácido de la fórmula (III) y [(4-aminometil-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo en presencia de reactivos de adición, tales como BOP o EDCI/HOBT y una base orgánica, por ejemplo trietilamina o diisopropil-etilamina, en un disolvente por ejemplo THF.

Se obtiene un compuesto de la fórmula (I) en la que R¹ significa (alquilo inferior)-carbonilo o aril-carbonilo por reacción de un compuesto de la fórmula (I) en la que R¹ significa hidrógeno con un cloruro de acilo en un disolvente, por ejemplo diclorometano, dioxano o DMF o una mezcla de disolventes, por ejemplo diclorometano y agua o acetato de etilo y agua, en presencia de una base orgánica, por ejemplo piridina o trietilamina o una base inorgánica, por ejemplo hidróxido sódico, carbonato sódico o bicarbonato potásico.

Puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el significado de un grupo hidroxí o un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 tiene el significado de benciloxi-carbonilo
5 y R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el significado de un grupo hidroxí:

- con un agente alquilante por ejemplo un bromuro de alquilo, yoduro de alquilo o mesilato de alquilo oportunamente sustituidos, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente por ejemplo DMF o acetona, o
- con un óxido de alquileo en un disolvente p.ej. EtOH, o
- por reacción de Mitsunobu con un alcohol oportunamente sustituido en presencia de DEAD, DIAD o azodicarboxilato de
15 di-tert-butilo y trifenilfosfina o trifenilfosfina sobre un soporte sólido en un disolvente, por ejemplo THF, diclorometano o dioxano, o
- por adición oxidante con un ácido arilborónico o un ácido heteroarilborónico en presencia de una sal de cobre, p.ej.
20 $Cu(OAc)_2$, una base del tipo piridina o trietilamina y un disolvente por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano, o
- con anhídrido del ácido trifluorsulfónico y una base orgánica del tipo trietilamina o piridina en un disolvente por ejemplo THF o diclorometano.

25 Puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el significado de un grupo anilina o un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 tiene el significado de benciloxi-carbonilo

182

y R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el significado de un grupo anilina:

- con un agente alquilante por ejemplo un bromuro de alquilo, yoduro de alquilo o mesilato de alquilo oportunamente
- 5 sustituidos en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente por ejemplo DMF, o
- con un cloruro de acilo o de sulfonilo o con un éster de ácido clorofórmico en presencia de una base orgánica, por
- 10 ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente por ejemplo DMF, THF o acetonitrilo, o
- por reacción con isocianato en un disolvente, por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano, o
- por adición oxidante con un ácido arilborónico o un ácido
- 15 heteroarilborónico con una sal de cobre, por ejemplo $Cu(OAc)_2$, una base orgánica, por ejemplo trietilamina o piridina, y un oxidante por ejemplo TEMPO en un disolvente del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

20 (II) en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el significado de un bromuro o de CF_3-SO_2-O- o de un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 tiene el significado de benciloxi-carbonilo y R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el significado de bromuro o de CF_3-SO_2-O-

- 25 - con un ácido arilborónico o un ácido heteroarilborónico en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico o carbonato sódico sólidos o acuosos, y un catalizador de paladio, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o

dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno-paladio en un disolvente, por ejemplo tolueno o THF, o

- con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base, por ejemplo acetato potásico, y un catalizador de paladio del tipo cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y un disolvente, por ejemplo dioxano. El éster de ácido borónico así obtenido se transforma después por reacción con un halogenuro de arilo o un halogenuro de heteroarilo y una base por ejemplo carbonato potásico o carbonato sódico sólidos o
5
10 acuosos y un catalizador de paladio, por ejemplo dicloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio, en un disolvente por ejemplo 1,2-dimetoxietano, o

- con monóxido de carbono en presencia de un catalizador, por ejemplo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, un ligando, por ejemplo 1,3-bis-(difenilfosfino)propano, un alcohol, por ejemplo MeOH o 2-trimetil-sililetanol y un disolvente, por ejemplo DMSO, o
15

- con un alquino oportunamente sustituido en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina, y yoduro de cobre (I) en un disolvente, por ejemplo DMF, y un catalizador de
20 paladio por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

Puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el significado de un grupo COOH o un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 tiene el significado de benciloxi-carbonilo y
25 R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el significado de un grupo COOH:

- en presencia de reactivos de adición, por ejemplo BOP o EDCI/HOBt y una base orgánica, por ejemplo trietilamina o

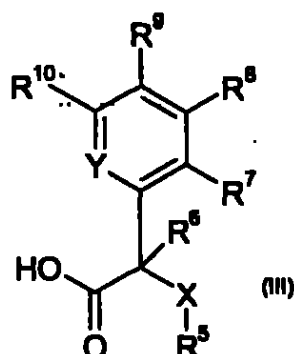
164

diisopropiletilamina, en un disolvente por ejemplo THF, DMF o diclorometano.

Puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (II) en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el
5 significado de un grupo CHO o un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 tiene el significado de benciloxi-carbonilo y R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} tienen el significado de un grupo CHO:

- por reducción con NaBH_4 en EtOH, o
- 10 - por aminación reductora con una amina en presencia de un agente reductor, por ejemplo NaBH_4 o NaBH_3CN , y un disolvente por ejemplo EtOH, o
- por reacción con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, por ejemplo NaOAc, y un disolvente, por ejemplo
- 15 EtOH y posterior reducción del producto intermedio oxima con Zn en HOAc. El derivado aminometilo así obtenido puede hacerse reaccionar con un cloruro de acilo o un cloruro de sulfonilo en presencia de una base orgánica y un disolvente, por ejemplo THF, diclorometano o DMF.
- 20 Se obtienen los compuestos de la fórmula (II) en la que X tiene el significado de oxígeno con arreglo a métodos generales de por sí conocidos, p.ej. por adición de un ácido de la fórmula (III) y un 4-aminometilbenzonitrilo oportunamente sustituido de la fórmula (VI) en presencia de reactivos
- 25 de adición, por ejemplo BOP o EDCI/HOBt, y una base orgánica por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente por ejemplo THF.

185



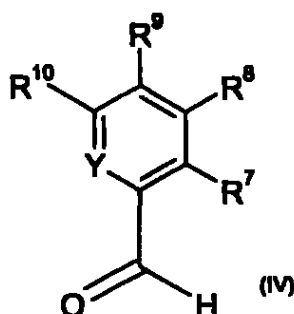
Los compuestos de la fórmula (III) en la que X tiene el significado de oxígeno son de por sí conocidos o pueden obtenerse con arreglo a métodos generales de por sí conocidos, p.ej. del modo descrito a continuación y/o del modo descrito en los ejemplos o por un método similar al descrito en estos.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (III) en la que X tiene el significado de oxígeno y R^6 tiene el significado de hidrógeno puede obtenerse

- por reacción de un aldehído de la fórmula (IV) con bromoformo o cloroformo en una mezcla de disolventes, por ejemplo dioxano/metanol o dioxano/etanol, en presencia de una base inorgánica del tipo hidróxido sódico o hidróxido potásico, o

- por reacción de un aldehído de la fórmula (IV) con cianuro de trimetilsililo en presencia de ZnI_2 en un disolvente, por ejemplo diclorometano. La cianhidrina de trimetilsililo así obtenida puede hidrolizarse posteriormente en ácido clorhídrico concentrado para obtener el correspondiente ácido α -hidroxicarboxílico que seguidamente se alquila, obteniéndose un compuesto de la fórmula (III) empleando para ello un

haluro de alquilo oportunamente sustituido en presencia de óxido de plata en un disolvente, por ejemplo tolueno.

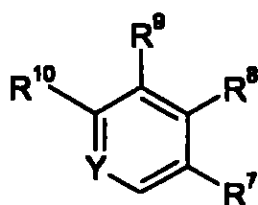


- 5 Los compuestos de la fórmula (IV) son de por sí conocidos o pueden obtenerse con arreglo a métodos generales de por sí conocidos, p.ej. del modo descrito a continuación y/o del modo descrito en los ejemplos o por un método similar al descrito en estos.
- 10 Los compuestos de la fórmula (III) pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula (V) en la que R^7 y/o R^{11} tienen el significado de sustituyentes que tienen un efecto de orientación orto en una reacción de metalación cuando reaccionan con una base fuerte, por ejemplo n-butil-litio,
- 15 LDA o 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio, con glioxalato de etilo en calidad de electrófilo, con N,N,N',N',N''-penta-metildietilentriamina o N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina en calidad de aditivos y THF en calidad de disolvente. Se hace reaccionar el éster del ácido α -hidroxifenilacético así
- 20 obtenido con un agente alquilante, por ejemplo yoduro de etilo o yoduro de metilo, en presencia de óxido de plata en tolueno que actúa de disolvente. A continuación se hidroliza el éster del ácido α -alcoxifenilacético con una base, por

187

ejemplo NaOH o LiOH acuosos, en un disolvente por ejemplo THF o EtOH.

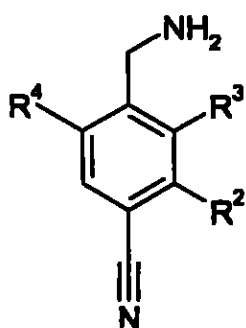
5



(M)

Puede obtenerse un compuesto de la fórmula (III) en la que X tiene el significado de oxígeno y R⁶ tiene el significado de metilo por reacción de una acetofenona debidamente sustituida con bromoformo o cloroformo en una mezcla de disolventes, por ejemplo dioxano/metanol o dioxano/etanol, en presencia de una base inorgánica tal como el hidróxido sódico o hidróxido potásico.

20



(VI)

Pueden obtenerse los compuestos de la fórmula (VI) con arreglo a métodos generales de por sí conocidos, p.ej. del

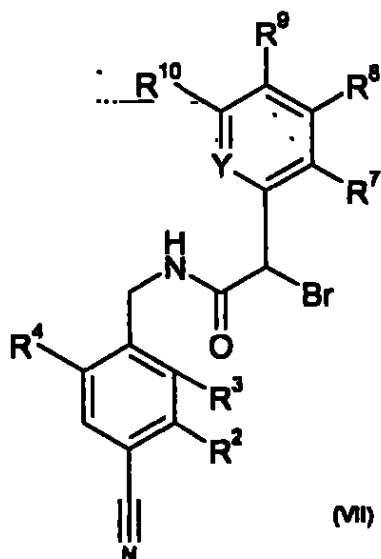
modo descrito a continuación y/o del modo descrito en los ejemplos o por un método similar al descrito en estos.

Por ejemplo puede obtenerse un 4-aminometilbenzonitrilo sustituido de la fórmula (VI) a partir del 4-ciano-benzaldehído oportunamente sustituido por reacción con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, por ejemplo NaOAc, en un disolvente por ejemplo EtOH. A continuación puede reducirse la oxima resultante con zinc en ácido acético.

Como alternativa puede obtenerse un 4-aminometilbenzonitrilo sustituido de la fórmula (VI) a partir del 4-bromometilbenzonitrilo debidamente sustituido por reacción con hexametilentetraamina (HMTA) en cloroformo y posterior hidrólisis del aducto de HMTA con ácido clorhídrico acuoso concentrado en EtOH.

Se obtienen los compuestos de la fórmula (II) en la que X tiene el significado de un NR^{12} y R^{12} tiene el significado de alquilo inferior con arreglo a métodos generales de por sí conocidos, p.ej. del modo descrito a continuación y/o del modo descrito en los ejemplos o por un método similar al descrito en estos.

Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (VII)



(VII)

con una (alquilo inferior)amina o una di-(alquilo infe-
rior)amina o con los correspondientes clorhidratos amónicos
en presencia de una base orgánica, por ejemplo trietilamina,
5 y un catalizador, por ejemplo yoduro de tetrabutilamonio, en
un disolvente por ejemplo THF.

Pueden obtenerse los cCompuestos de la fórmula (II) en
la que X tiene el significado de NR^{12} y R^{12} tiene el
significado de (alquilo inferior)-carbonilo por adición de
10 una N-Boc-fenilglicina oportunamente sustituida y un 4-
aminometilbenzonitrilo debidamente sustituido en presencia de
reactivos de adición, por ejemplo BOP o EDCI/HOBt, y una base
orgánica, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina, en
un disolvente por ejemplo THF. El grupo Boc puede eliminarse
15 por reacción con ácido trifluoracético en un disolvente, por
ejemplo diclorometano. A continuación puede hacerse reaccio-
nar el grupo amino así liberado con un cloruro de acilo o
anhídrido de acilo oportunamente sustituidos, en presencia de

una amina orgánica, por ejemplo trietilamina, en un disolvente por ejemplo THF o diclorometano.

Se obtienen los compuestos de la fórmula (II) en la que X tiene el significado de azufre con arreglo a métodos generales de por sí conocidos, p.ej. del modo descrito a continuación y/o del modo descrito en los ejemplos o por un método similar al descrito en estos. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (VII) puede reaccionar con la sal sódica de un (alquilo inferior)mercaptano en presencia de un catalizador, por ejemplo yoduro de tetrabutylamonio, en un disolvente, por ejemplo metanol.

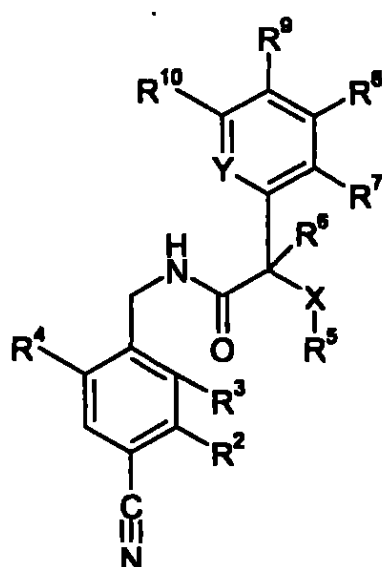
Pueden obtenerse los compuestos de la fórmula (II) en la que X tiene el significado de SO_2 a partir de compuestos de la fórmula (II) en la que X tiene el significado de azufre por reacción con un oxidante, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico, en un disolvente por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (VII) pueden obtenerse por adición de un ácido α -bromo-fenilacético oportunamente sustituido y un 4-aminometilbenzonitrilo oportunamente sustituido en presencia de reactivos de adición, por ejemplo BOP o EDCI/HOBt, y una base orgánica del tipo de la trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente, por ejemplo THF.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a los métodos descritos anteriormente.

191

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente, obtenidos por un proceso ya descrito anteriormente. En otra forma de ejecución, la invención se refiere a compuestos intermedios, los compuestos
5 de la fórmula (II)



(II)

en la que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X y Y tienen los significados definidos anteriormente.

10 Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) son compuestos activos que inhiben la formación de los factores de coagulación Xa, IXa y de la trombina inducida por el factor VIIa y el factor histico o son derivados que, en condiciones fisiológicas, se convierten
15 en dichos compuestos activos. Por consiguiente, estos compuestos influyen tanto en la agregación plaquetaria, inducida por estos factores, como en la coagulación del plasma sanguíneo. Inhiben por tanto la formación de trombos y pueden utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfer-

medades, por ejemplo la trombosis arterial y venosa, la trombosis de venas profundas, la embolia pulmonar, la angina de pecho inestable, el infarto cardíaco, la apoplejía debida a la fibrilación atrial, la inflamación y la arteriosclerosis.

5 Además, estos compuestos influyen en las células tumorales y previenen metástasis. Pueden utilizarse, pues, como agentes antitumorales. La indicación preferida es la prevención y/o el tratamiento de la trombosis, en especial de la trombosis arterial y de venas profundas.

10 La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido antes y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención contempla igualmente compuestos como los descritos anteriormente, destinados a utilizarse como
15 sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y de trombina inducida por el factor VIIa y el factor hístico, en especial como sustancias
20 terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de trombosis arterial y venosa, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis y/o tumor.

25 En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombin inducida por el

factor VIIa y el factor hístico, en particular para el
tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trombosis
arterial y venosa, trombosis de venas profundas, embolia
pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco,
5 apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación, arterios-
clerosis y/o tumor, dicho método consiste en administrar un
compuesto definido anteriormente a un ser humano o a un
animal.

La invención se refiere además al uso de compuestos
10 definidos anteriormente para el tratamiento terapéutico y/o
profiláctico de enfermedades asociadas con la formación de
factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducida por el
factor VIIa y el factor hístico, en particular para el
tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la trombosis
15 arterial y venosa, trombosis de venas profundas, embolia
pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco,
apoplejía debida a fibrilación atrial, inflamación,
arteriosclerosis y/o tumor.

La invención se refiere además al uso de los compuestos
20 descritos anteriormente para la fabricación de medicamentos
destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de
enfermedades asociadas con la formación de factores de
coagulación Xa, IXa y trombina inducida por el factor VIIa y
el factor hístico, en particular para el tratamiento
25 terapéutico y/o profiláctico de la trombosis arterial y
venosa, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar,
angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debida
a fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis y/o

tumor. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito anteriormente.

La inhibición de la actividad amidolítica del complejo de factor VIIa/factor hístico con los compuestos según la invención puede demostrarse mediante un sustrato de péptido cromogénico del modo descrito a continuación.

Las determinaciones se llevan a cabo en un ensayo robotizado y automatizado con placas de microvaloración a temperatura ambiente. A tal fin se añaden 100 µl de una solución de 26 nM de factor hístico, 9 nM de factor VIIa soluble y 8 mM de cloruro cálcico a 25 µl de una solución del inhibidor un tampón [pH 7,5, 100 mM, que contiene NaCl 0,14 M, 0,1 M de ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(2-etanosulfónico) (HEPES), 0,5 mg/l de BSA (albúmina de suero bovino) libre de ácidos grasos y un 0,05% de NaN_3] en cada hoyo de la placa. Después de un período de incubación de 15 minutos se inicia la reacción por adición de 50 µl de sustrato cromogénico Chromozym-tPA (3,5 mM, MeSO_2 -D-Phe-Gly-Arg-paranitroanilida) y se hace un seguimiento espectrofotométrico de la hidrólisis del sustrato durante 10 minutos en un lector cinético de placas de microvaloración. Sobre la base del registro gráfico de las curvas de inhibición, se determinan los valores K_i con arreglo al método descrito en Biochem. J. 55, 1953, 170-171.

Sin embargo, la actividad de las sustancias de bajo peso molecular puede caracterizarse mediante un ensayo de coagulación del "tiempo de protrombina" (PT). Se preparan las sustancias en forma de solución 10 mM en DMSO o DMSO/HCl 0,1

195

M (DHCl) y después seguir diluyendo hasta la concentración deseada en el mismo disolvente. A continuación se colocan en el recipiente de muestras específico del instrumento 0,25 ml de plasma humano (obtenido a partir de sangre total
5 anticoagulada con un 1/10 de volumen de citrato Na 108 mM). En cada caso se mezclan 5 µl de cada dilución de la serie de diluciones de la sustancia con el plasma aportado. Se incuba a 37°C durante 2 minutos esta mezcla de plasma/inhibidor. A continuación se pipetea al dispositivo semiautomático (ACL,
10 Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory)) 50 µl de la mezcla de plasma/inhibidor al recipiente de medición. Se inicia la reacción de coagulación con la adición de 0,1 ml de Innovin® (factor hístico recombinante humano combinado con tampón cálcico y fosfolípidos sintéticos (Dade
15 Behring®, Inc.)). Con el ACL se determina fotoópticamente el tiempo de reticulación de la fibrina. Se determina mediante una gráfica la concentración de inhibidor, que aproximadamente dobla el período de coagulación PT.

El valor K_i de los compuestos activos de la presente
20 invención se sitúa con preferencia entre 0,001 y 50 µM, en especial entre 0,001 y 1 µM. Los valores PT se sitúan con preferencia entre 1 y 100 µM, en especial entre 1 y 10 µM.

-68-

Ejemplo	Ki [M]
24.3	2.21
33.3	0.49
53.3	2.26
72.2	2.10
126.3	0.02
129	0.021
141	0.044
266	0.242
267	0.371
269	0.32
271	0.154
294.2	0.586
323	0.065
325	0.077
329	0.121
336.2	0.598

197

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectal, p.ej. en forma de supositorios, parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o de suspensiones o soluciones para infusión o 10 tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de los preparados farmacéuticos puede efectuarse mediante métodos con los que el experto en la materia está ya familiarizado, integrando los compuestos 15 descritos la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, eventualmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma galénica de administración junto con materiales soporte idóneos, sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles 20 y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales soporte o excipientes idóneos son no solo los materiales inorgánicos, sino también los orgánicos. Pueden utilizarse, pues, la lactosa, almidón de maíz y derivados de los mismos, el tacto, el ácido esteárico o sus 25 sales en calidad de excipientes de tabletas, tabletas cubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales excipientes idóneos para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras,

las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (en función de la naturaleza del principio activo puede no ser necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes idóneos para la
5 fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, etcétera. Los materiales excipientes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites
10 vegetales. Los materiales excipientes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles líquidos y semilíquidos. Los materiales excipientes idóneos para la fabricación de preparados tópicos son los glicéridos, los
15 glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración
20 los estabilizantes usuales, los conservantes, humectantes y emulsionantes, los agentes que aportan consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes, los agentes enmascarantes y los antioxidantes.

25 La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a tratar, de la edad y del estado particular del paciente, también del modo de administración y obviamente tendrá que

adaptarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a 100 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil
5 farmacocinético exacto, el compuesto podrá administrarse en una o en varias unidades de dosificación diaria, p.ej. de 1 a 3 unidades de dosificación.

Los preparados farmacéuticos contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg, con preferencia de 1 a 100 mg de
10 un compuesto de la fórmula I.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la invención.

15 **Ejemplos**

Abreviaturas

BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio, CAS = Chemical Abstracts Service, DEAD = azodicarboxilato de dietilo, DMF = dimetilformamida,
20 EDCI = clorhidrato de la 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, EtOH = etanol, HOBT = 1-hidroxibenzotriazol, EM = espectroscopía de masas, MeOH = metanol, t.a. = temperatura ambiente, THF = tetrahidrofurano

Procedimientos generales

25 **Procedimiento general A: Conversión de un aldehído aromático en un ácido aril- α -alcoxiacético.**

A una solución agitada del aldehído (1 eq.) y bromoformo (1,27 eq.) en el alcohol apropiado (MeOH o EtOH), 1

206

ml/mmol de aldehído) y dioxano (1 ml/mmol de aldehído) se le
añade por goteo una solución de hidróxido potásico (5 eq.) en
un alcohol apropiado (MeOH o EtOH; 1 ml/mmol de aldehído)
durante 15 min. En caso de cantidades grandes se aplica un
5 ligero enfriamiento. A continuación se agita a t.a. en
atmósfera de argón durante 18 - 48 h. Se separa el sólido por
filtración y se lava con el alcohol apropiado. Se concentra
el líquido filtrado (rotavapor). Se recoge el residuo en
agua. Se lava la solución resultante con Et₂O y se acidifica
10 hasta pH 1 por adición gota a gota de HCl 3,0 N. Se extrae
con Et₂O, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra (rota-
vapor). El producto en bruto puede purificarse por
cromatografía (gel de sílice) o por cristalización.

**Procedimiento general B: Adición de un ácido aril- α -
15 alcoxiacético a una amina primaria empleando el EDCI como
reactivo de adición.**

A una solución agitada de la amina (1 eq.) en THF se le
añade el ácido (1,2 eq.), trietilamina (1,2 eq.) y EDCI (1,2
eq.). Puede añadirse también el HOBT (1,2 eq.). Seguidamente
20 se agita la mezcla a t.a. en atmósfera de argón durante 16 -
24 h. Se diluye la mezcla con EtOAc, se lava con una solución
sat. de KHSO₄/agua (1:1) y con agua; se seca (MgSO₄), se
filtra y se concentra. El producto en bruto puede purificarse
por cromatografía (gel de sílice) o por cristalización.

204

Procedimiento general C: Adición de un ácido aril- α -alcoxiacético a una amina primaria empleando BOP como reactivo de adición.

A una solución agitada de la amina (1 eq.) en THF se le
5 añade el ácido (1,5 eq.), N-diisopropilamina (1,5 eq.) y reactivo BOP (1,5 eq.). Después se agita la mezcla a t.a. en atmósfera de argón durante 16 - 24 h. Se diluye la mezcla con EtOAc, se lava con agua, NaOH 1,0 N y salmuera; se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El producto en bruto puede
10 purificarse por cromatografía (gel de sílice) o por cristalización.

Procedimiento general D: Conversión de un nitrilo aromático en una amidina (reacción de Pinner).

Se hace borbotear una corriente de gas HCl seco en una
15 solución agitada y enfriada (-10°C) del material de partida en CHCl₃/EtOH (o MeOH) 5:1 durante 15 min. Se cierra el matraz con tapón y se deja en reposo a 4°C durante una noche. Si la conversión no es completa, se deja calentar la mezcla reaccionante a t.a. Se concentra la mezcla (rotavapor y alto
20 vacío) a t.a. Se disuelve el residuo en EtOH y se trata con una solución 2,0 M de NH₃ en EtOH. Se agita la mezcla resultante a t.a. (compuestos sensibles) o a 60°C durante 2 - 18 h. Seguidamente se concentra la mezcla (rotavapor) y se purifica por cromatografía (gel de sílice).

25 **Ejemplo 1**

1.1

Se adiciona el ácido (S)-(+)-metoxifenilacético al 4-aminometilbenzonitrilo (CAS No: 10406-25-4) con arreglo al

procedimiento general C, obteniéndose la (S)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida en forma de sólido blanco mate. EM 281,2 ($[M+H]^+$)

1.2

5 Se convierte la (S)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida en el clorhidrato de la (S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 298 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 2

10 2.1

Se adiciona el ácido (R)-(+)-metoxifenilacético al 4-aminometilbenzonitrilo (CAS No: 10406-25-4) con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (R)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida en forma de sólido blanco
15 mate. EM 281,1 ($[M+H]^+$)

2.2

Se convierte la (R)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida en el clorhidrato de la (R)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 298,2 ($[M+H]^+$)
20

Ejemplo 3

3.1

Se convierte el 4-benciloxibenzaldehído en el ácido (RS)-(4-benciloxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido blanco mate. EM 271,1 ($[M-H]^-$)
25

3.2

Se adiciona el ácido (RS)-(4-benciloxi-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo, obteniéndose la (RS)-2-

(4-benciloxi-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general B. Sólido incoloro. EM 387,3 ([M+H]⁺)

3.3

5 Se convierte la (RS)-2-(4-benciloxi-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-(4-benciloxi-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 404,5 ([M+H]⁺)

10 Ejemplo 4

4.1

Se convierte el 4-fenoxibenzaldehído en el ácido (RS)-metoxi-(4-fenoxi-fenil)-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite amarillo. EM 257,0 ([M-H]⁻)

15 4.2

Se adiciona el ácido (RS)-metoxi-(4-fenoxi-fenil)-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida. Sólido incoloro. EM

20 373,3 ([M+H]⁺)

4.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida
25 con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 390,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 5

5.1

Se convierte el 3-fenoxibenzaldehído en el ácido (RS)-metoxi-(3-fenoxi-fenil)-acético con arreglo al procedimiento general A. Líquido ligeramente amarillo.

5.2

5 Se adiciona el ácido (RS)-metoxi-(3-fenoxi-fenil)-acético al 4-aminometil-benzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(3-fenoxi-fenil)-acetamida. Aceite ligeramente amarillo. EM 373,3 ($[M+H]^+$)

10 5.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(3-fenoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(3-fenoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo incoloro. EM 390,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 6

6.1

Se convierte el benzaldehído en el ácido (RS)-etoxi-fenil-acético con arreglo al procedimiento general A. Líquido ligeramente amarillo.

6.2

Se adiciona el ácido (RS)-etoxi-fenil-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-fenil-acetamida. Semisólido ligeramente amarillo. EM 295,3 ($[M+H]^+$)

6.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-fenil-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimi-

208

doil-bencil)-2-etoxi-2-fenil-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo incoloro. EM 312,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 7

7.1

5 Se convierte el 2-fluorbenzaldehído en el ácido (RS)-(2-fluor-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido amorfo blanco mate. EM 182,9 ($[M-H]^-$)

7.2

10 Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometil-benzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida. Aceite incoloro. EM 299,2 ($[M+H]^+$)

7.3

15 Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 316,2 ($[M+H]^+$)

20 **Ejemplo 8**

8.1

Se convierte el 3-benciloxibenzaldehído en el ácido (RS)-(3-benciloxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido incoloro.

25 **8.2**

Se adiciona el ácido (RS)-(3-benciloxi-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-2-(3-benciloxi-fenil)-

209

N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Aceite ligeramente amarillo.

8.3

Se convierte la (RS)-2-(3-benciloxi-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-(3-benciloxi-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo incoloro..EM 404,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 9

9.1

Como producto secundario de la síntesis del clorhidrato de la (RS)-2-(3-benciloxi-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 8.3) se obtiene el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido amorfo incoloro. EM 314,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 10

10.1

A una solución agitada de 3-nitrobenzaldehído (4,043 g) en 190 ml de CH₂Cl₂ se le añade a t.a. ZnI₂ (0,427 g). Se purga la mezcla con N₂ y se enfría a 0°C. A continuación se añade a la mezcla por goteo durante 15 min el cianuro de trimetilsililo (2,92 g en forma de solución en 10 ml de CH₂Cl₂). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se prosigue la agitación durante 16 h. Seguidamente se añade agua (250 ml) a la mezcla. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (125 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (125 ml) y salmuera (125 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran (rotavapor),

quedando el (RS)-(3-nitro-fenil)-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo en bruto (6,56 g) en forma de aceite anaranjado que se emplea en la etapa siguiente sin más purificación.

10.2

5 Se disuelve con agitación el (RS)-(3-Nitro-fenil)-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (6,30 g) en HCl concentrado. A continuación se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 3 h. Se enfría la solución amarilla a temperatura ambiente y se vierte sobre 200 g de hielo triturado. Se
10 extrae con Et₂O (150 ml + 150 ml + 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran (rotavapor) quedando un sólido amarillo. Se tritura este sólido en una mezcla de n-hexano (20 ml) y Et₂O (2 ml), se recoge por
15 filtración y se lava con n-hexano, obteniéndose el ácido (RS)-hidroxi-(3-nitro-fenil)-acético en forma de sólido ligeramente amarillo (4,56 g).

10.3

Se calienta a reflujo en tolueno (10 ml) una mezcla de
20 ácido (RS)-hidroxi-(3-nitro-fenil)-acético (1,054 g), Ag₂O (2,478 g) y MeI (2,304 g). Se prosigue la agitación durante 3 h. Se enfría a t.a., se separa el sólido por filtración y se lava con EtOAc. Se concentra el líquido filtrado (rotavapor) quedando el (RS)-metoxi-(3-nitro-fenil)-acetato de metilo en
25 bruto (1,161 g) en forma de aceite ligeramente amarillo.

10.4

Se agita a 0°C durante 4,5 h una mezcla de (RS)-metoxi-(3-nitro-fenil)-acetato de metilo (1,039 g) y NaOH (0,239 g)

en agua (0,75 ml) y metanol (10 ml). A continuación se concentra la mezcla reaccionante (rotavapor, alto vacío) y se recoge el residuo (sólido ligeramente amarillo) en agua (25 ml). Se acidifica la solución resultante a pH.~ 1 por adición
5 gota a gota de HCl 3,0 N. Se extrae con EtOAc (50 ml + 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran (rotavapor) obteniéndose el ácido (RS)-metoxi-(3-nitro-fenil)-acético en bruto (0,944 g) en forma de sólido ligeramente amarillo.

10 10.5

Se adiciona el ácido (RS)-metoxi-(3-nitro-fenil)-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(3-nitro-fenil)-acetamida. Goma ligeramente amari-
15 lla.

10.6

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(3-nitro-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(3-nitro-fenil)-acetamida
20 con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate.
EM 343,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 11

11.1

Se convierte el 4-bifenilaldehído en el ácido (RS)-
25 bifenil-4-il-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido ligeramente marrón.

11.2

Se adiciona el ácido (RS)-bifenil-4-il-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-2-bifenil-4-il-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Sólido ligeramente amarillo.

5 11.3

Se convierte la (RS)-2-bifenil-4-il-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-bifenil-4-il-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 374,4

10 ([M+H]⁺)

Ejemplo 12

12.1

Se convierte el piperonal en el ácido (RS)-benzo[1,3]-dioxol-5-il-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite anaranjado.

12.2

Se adiciona el ácido (RS)-benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Sólido ligeramente amarillo.

12.3

Se convierte la (RS)-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D (reacción de Pinner en EtOH/CHCl₃ como disolvente). Sólido blanco mate. EM 342,2 ([M+H]⁺)

21C

Ejemplo 13

13.1

Como producto secundario de la síntesis del clorhidrato de la (RS)-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 12.3) se obtiene el clorhidrato de la (RS)-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida. Sólido ligeramente marrón. EM 356,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 14

10 14.1

Se convierte el 5-etoxi-2-fluor-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-benzaldehído en el ácido (RS)-[5-etoxi-2-fluor-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido blanco mate. EM 342,2
15 ($[M+H]^+$)

14.2

Se adiciona el ácido (RS)-[5-etoxi-2-fluor-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Espuma incolora. EM 456,5 ($[M+H]^+$)

14.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metoxi-

21A

211

acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 473,5 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 15

15.1

5 Se convierte el 2-fluor-4-metoxibenzaldehído en el ácido (RS)-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite ligeramente amarillo. EM 213,4 ($[M-H]^-$)

15.2

10 Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-cianobencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Aceite incoloro. EM 329,2 ($[M+H]^+$)

15 15.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidóil-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D.

20 Espuma incolora. EM 346,4 ($[M+H]^+$)

15.4

Se disuelve el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidóil-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 15.3, 200 mg) en DMF (2,2 ml). Se coloca el matraz en un baño de hielo. Se añaden por goteo cloroformiato de etilo (58 mg) y trietilamina (160 mg). Se agita la mezcla reaccionante durante 1,5 h a 0°C. Se añaden acetato de etilo (30 ml) y agua-hielo (40 ml) y se extrae la mezcla con

acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo), obteniéndose el (RS)-[amino-(4-([2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-metileno]-carbamato de etilo (218 mg) en forma de sólido amorfo incoloro. EM 418,3 ($[M+H]^+$)

15.5

Se disuelve la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 15.2, 251 mg) en 10 metanol (7 ml). Se añaden clorhidrato de hidroxilamina (212 mg) y trietilamina (618 mg). Se agita la mezcla durante 19 h a t.a. Se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se filtra. Se evapora el disolvente, obteniéndose la (RS)-2-(2-fluor-4-15 metoxi-fenil)-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida (269 mg) en forma de espuma blanca mate. EM 362,2 ($[M+H]^+$)

15.6

Se disuelve la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-20 metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 15.2, 285 mg) en metanol (0,7 ml) y cloroformo (3,3 ml). Se coloca la mezcla en un baño de hielo-NaCl. Se hace borbotear gas HCl seco a través de la mezcla reaccionante durante 15 min. Se cierra el matraz con tapón y se deja en reposo durante una noche a 4°C. 25 Se concentra la mezcla (rotavapor y alto vacío) a t.a. Se disuelve el residuo en metanol (1,9 ml). Se añade clorhidrato de hidrazina (66 mg) y trietilamina (264 mg). Se agita la mezcla durante una noche. Se evapora el disolvente y se

213

purifica el producto por cromatografía (gel de sílice, CH_2Cl_2
=> $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1), obteniéndose la (RS)-2-(2-fluor-4-
metoxi-fenil)-N-[4-(N-aminocarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-
acetamida (205 mg) en forma de espuma blanca mate. EM 361,2
5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 16

16.1

Se convierte el 3-benciloxi-4-metoxi-benzaldehído en el
ácido (RS)-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético con
10 arreglo al procedimiento general A. Sólido anaranjado.

16.2

A una solución agitada de ácido (RS)-(3-benciloxi-4-
metoxi-fenil)-metoxi-acético (0,923 g) a t.a. en etanol se le
añade Pd al 10 % sobre carbón. Después se agita la mezcla a
15 t.a. en atmósfera de hidrógeno durante 17 h. Se separa el
catalizador por filtración y se lava con diclorometano. Se
concentra el líquido filtrado (rotavapor), obteniéndose el
ácido (RS)-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético (0,642
g) en forma de goma anaranjada.

20 16.3

Se adiciona el ácido (RS)-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-
metoxi-acético al 4-aminometil-benzonitrilo con arreglo al
procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-
bencil)-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Es-
25 puma blanca.

16.4

A una solución agitada de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-
hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (0,303 g) a t.a.

214

en DMF (3 ml) se le añaden K_2CO_3 (0,14 g) y bromoacetato de etilo (0,169 g). Después se agita la mezcla reaccionante a t.a. en atmósfera de argón durante 5 h 45. Se diluye la mezcla con EtOAc (25 ml), se lava con agua (25 ml) y salmuera 5 (25 ml), se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra (rotavapor), obteniéndose el producto en bruto en forma de goma ligeramente amarilla. Se purifica el producto por cromatografía (gel de sílice (20 g) empleando un perfil de gradiente: de ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 35:65), obte-
10 niéndose el (RS)-(5-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi)-acetato de etilo (0,342 g) en forma de sólido blanco.

16.5

Se convierte el (RS)-(5-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-me-
15 toxi-metil]-2-metoxi-fenoxi)-acetato de etilo en el clorhidrato del (RS)-(5-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi)-acetato de metilo con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 416,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 17

20 17.1

Como producto secundario de la síntesis del clorhidrato del (RS)-(5-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi)-acetato de metilo (ejemplo 16.5) se obtiene el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-
25 carbamoilmetoxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 401,5 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 18

18.1

Se convierte el 3-benciloxi-4-metoxi-benzaldehído en el ácido (RS)-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-etoxi-acético con arreglo al procedimiento general A: Sólido ligeramente amarillo.

5 18.2

A una solución agitada del ácido (RS)-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-etoxi-acético (0,801 g) a t.a. en etanol se le añade Pd al 10 % sobre carbón (0,1 g). Después se agita la mezcla a t.a. en atmósfera de hidrógeno durante 17 h. Se
10 separa el catalizador por filtración y se lava con diclorometano. Se concentra el líquido filtrado (rotavapor). Se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose el ácido (RS)-etoxi-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acético (0,250 g) en forma de goma ligeramente amarilla.

15 18.3

Se adiciona el ácido (RS)-etoxi-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetamida. Goma
20 ligeramente amarilla.

18.4

A una solución agitada de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetamida (0,158 g) a t.a. en DMF (1,5 ml) se le añaden K_2CO_3 (0,067 g) y bromoacetato
25 de etilo (0,081 g). Después se agita la mezcla reaccionante a t.a. en atmósfera de argón durante 24 h. Se diluye la mezcla con EtOAc (10 ml), se lava con agua (10 ml+10 ml) y salmuera (10 ml), se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra

(rotavapor). Se purifica el producto por cromatografía (gel de sílice (20 g) empleando un perfil de gradiente: de ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 45:55), obteniéndose el (RS)-{5-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi}-acetato de etilo (0,160 g) en forma de goma incolora.

18.5

Se convierte el (RS)-{5-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi}-acetato de etilo en el clorhidrato del (RS)-{5-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi}-acetato de etilo con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 444,4 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 19

19.1

Como producto secundario de la síntesis del clorhidrato del (RS)-{5-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi}-acetato de etilo (ejemplo 18.5) se obtiene el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-carbamoilmetoxi-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 415,4 ($[M+H]^+$)

20 Ejemplo 20

20.1

A una suspensión agitada del clorhidrato del (RS)-{5-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi}-acetato de etilo (ejemplo 18.5, 0,045 g) a t.a. en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) se le añade NaOH 1,0 N (0,2 ml). Después se agita la mezcla a t.a. en atmósfera de argón durante 3 h. Se acidifica la mezcla a pH 5-6 por adición de HCl 1,0 N. Se elimina el THF (rotavapor) y precipita el

producto del agua restante. Se recoge por filtración, se lava con agua y ciclohexano y se seca durante una noche con alto vacío, obteniéndose el ácido (RS)-(5-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2-metoxi-fenoxi)-acético (0,027 g) en forma de polvo blanco. EM 416,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 21

21.1

Se hidrogena a t.a. y presión normal el ácido (RS)-(4-benciloxi-fenil)-metoxi-acético (ejemplo 3.1) empleando como catalizador Pd al 10% sobre carbón y EtOH como disolvente, obteniéndose el ácido (RS)-(4-hidroxifenil)-metoxi-acético en forma de sólido ligeramente gris. EM 181,4 ($[M-H]^-$)

21.2

Se adiciona el ácido (RS)-(4-Hidroxifenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-acetamida. Espuma incolora. EM 295,2 ($[M-H]^-$)

21.3

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-acetamida con yoduro de etilo/carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-etoxifenil)-2-metoxi-acetamida en forma de sólido incoloro. EM 325,3 ($[M+H]^+$)

21.4

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-etoxifenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-

carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(4-etoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D empleando como disolvente una mezcla de EtOH/CHCl₃. Sólido amorfo blanco mate. EM 365,3 ([M+H]⁺)

5 **Ejemplo 22**

22.1

Se disuelve la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 21.2, 0,406 g) en THF (12 ml). Se añaden trifenilfosfina (0,539 g) y 4-hidroxi-N-
10 metilpiperidina (0,237 g). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se añade lentamente DEAD (0,384 g). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min y a t.a. durante 5 días. Se evapora el disolvente y se purifica el producto por cromatografía (gel de sílice, fase móvil: gradiente de CH₂Cl₂
15 a CH₂Cl₂/MeOH 4:1), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida en forma de espuma incolora (0,241 g). EM 394,4 ([M+H]⁺)

22.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-[4-
20 (1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 411,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 23

25 **23.1**

Se adiciona el ácido (+/-)-α-metoxi-alfa-trifluormetil-fenilacético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-ben-

cil)-3,3,3-trifluor-2-metoxi-2-fenil-propionamida. Sólido
blanco mate.

23.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-3,3,3-trifluor-
5 2-metoxi-2-fenil-propionamida en el clorhidrato de la (RS)-N-
(4-carbamimidoil-bencil)-3,3,3-trifluor-2-metoxi-2-fenil-pro-
pionamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido
blanco. EM 366,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 24

10 24.1

Se convierte el 6-fluorveratraldehído en el ácido (RS)-
(2-fluor-4,5-dimetoxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al
procedimiento general A. Aceite ligeramente amarillo. EM
243,1 ($[M-H]^-$)

15 24.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fenil)-
metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al
procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-
bencil)-2-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida.

20 Espuma roja. EM 359,2 ($[M+H]^+$)

24.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4,5-
dimetoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la
(RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4,5-dimetoxi-fe-
25 nil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general
D. Sólido anaranjado. EM 376,4 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 25

25.1

Se hidrogena a t.a. y presión normal el ácido (RS)-(3-benciloxi-fenil)-metoxi-acético (ejemplo 8.1) empleando como catalizador Pd al 10% sobre carbón y EtOH como disolvente, obteniéndose el ácido (RS)-(3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético en forma de espuma incolora.

25.2

Se adiciona el ácido (RS)-(3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Aceite incoloro.

25.3

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con 2-yodopropano/carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en forma de aceite incoloro. EM 339,2 ([M+H]⁺)

25.4

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo incoloro. EM 356,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 26

25 26.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 21.2) con ciclopentanol, trifenil-

fosfina y DEAD en THF. La conversión posterior con arreglo al procedimiento general D proporciona el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-ciclopentiloxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en forma de sólido ligeramente amarillo. EM

5 282,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 27

27.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 21.2) con 2-yodopropano/carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en forma de sólido incoloro. EM 339,2 ($[M+H]^+$)

27.2

15 Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 356,3 ($[M+H]^+$)

20 Ejemplo 28

28.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 21.2) con bromoacetato de etilo/carbonato de cesio en DMF, obteniéndose el (RS)-[4-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-fenoxi]-acetato de etilo en forma de sólido incoloro. EM 383,3 ($[M+H]^+$)

28.2

Se convierte el (RS)-{4-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-fenoxi}-acetato de etilo en el clorhidrato del (RS)-{4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-fenoxi}-acetato de metilo con arreglo al procedimiento general D empleando como disolvente MeOH/CHCl₃. Espuma incolora. EM 386,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 29

29.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 20.1 se hidroliza el clorhidrato del (RS)-{4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-fenoxi}-acetato de metilo (ejemplo 28.2) para obtener el ácido (RS)-{4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-fenoxi}-acético. Sólido incoloro. EM 370,2 ([M-H]⁻)

15 Ejemplo 30

30.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 25.2) con tetrahydro-2H-piran-4-ol, DEAD y trifenilfosfina en THF y después se convierte en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-[3-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo incoloro. EM 398,4 ([M+H]⁺)

25 Ejemplo 31

31.1

Se convierte el 3,5-dietoxi-2-fluor-benzaldehído (CAS 277324-21-7) en el ácido (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-

221

metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite amarillo. EM 271,1 ($[M-H]^-$)

31.2

Se adiciona el ácido (RS)-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-5 metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida.

Aceite ligeramente amarillo. EM 387,3 ($[M+H]^+$)

31.3

10 Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-dietoxi-2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,5-dietoxi-2-fluorfenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma ligeramente marrón. EM 404,5 ($[M+H]^+$)

15 Ejemplo 32

32.1

Se convierte el 5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldehído (CAS: 376600-66-7) en el ácido (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-metoxi-acético con arreglo
20 al procedimiento general A. Aceite amarillo. EM 287,0 ($[M-H]^-$)

32.2

Se adiciona el ácido (RS)-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo
25 con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Aceite ligeramente amarillo. EM 403,4 ($[M+H]^+$)

32.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma blanca mate. EM 420,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 33

33.1

Se convierte el 3,4-dietoxi-2-fluor-benzaldehído en el ácido (RS)-(3,4-dietoxi-2-fluor-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite amarillo. EM 271,1 ([M-H]⁻)

33.2

Se adiciona el ácido (RS)-(3,4-dietoxi-2-fluor-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,4-dietoxi-2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 387,3 ([M+H]⁺)

33.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,4-dietoxi-2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,4-dietoxi-2-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 404,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 34

34.1

225

Se disuelve el 4-(bromometil)-3-fluorbenzonitrilo (CAS 105942-09-4, 21 g) en DMF (90 ml). Se añade la sal ftalimida potásica (19,64 g) y se agita la mezcla durante 9 h a 130°C. Se enfría a t.a. y se vierte la mezcla sobre ice. Se separa el sólido por filtración. Se añaden acetato de etilo y agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca, se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido ligeramente marrón (14,1 g, pureza: 42 % a tenor de la RMN). Se suspende el sólido en etanol (50 ml). Se añade una solución de hidrazina en agua (del 24%, 15 ml) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante un total de 14 h. Se filtra la mezcla y se evapora el disolvente. Se purifica el producto por cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 4:1), obteniéndose el 4-aminometil-3-fluor-benzonitrilo (0,63 g) en forma de aceite marrón.

34.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético (ejemplo 15.1) al 4-aminometil-3-fluor-benzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-2-fluor-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Aceite amarillo. EM 347,3 ([M+H]⁺)

34.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2-fluor-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-fluor-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo blanco mate. EM 364,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 35**35.1**

Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético (ejemplo 15.1) al 4-aminometil-2-fluorbenzonitrilo (CAS 368426-73-7) con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-3-fluor-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido ligeramente amarillo. EM 347,3 ([M+H]⁺)

35.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-3-fluor-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-3-fluor-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo blanco mate. EM 364,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 36**36.1**

Se convierte el 2,4-bis-(trifluormetil)benzaldehído en el ácido (RS)-(2,4-bis-trifluormetil-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido blanco.

36.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2,4-bis-trifluormetil-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-2-(2,4-bis-trifluormetil-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida.

Goma incolora.

36.3

Se convierte la (RS)-2-(2,4-bis-trifluormetil-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la

(RS)-2-(2,4-bis-trifluormetil-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 434,4 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 37

5 **37.1**

Se convierte el 2-benciloxi-4-metoxi-benzaldehído (CAS 32884-23-4) en el ácido (RS)-(2-benciloxi-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite ligeramente amarillo. EM 301,1 ($[M-H]^-$)

10 **37.2**

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.2 se hidrogena el ácido (RS)-(2-benciloxi-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético, obteniéndose el ácido (RS)-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético. Sólido púrpura. EM 211,0 ($[M-H]^-$)

15 **37.3**

Se adiciona el ácido (RS)-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido amorfo anaranjado. EM 327,3 ($[M+H]^+$)

37.4

De modo similar al descrito en el ejemplo 15.5 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en la (RS)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 358,1 ($[M-H]^-$)

37.5

Se hidrogena durante 7,5 h una suspensión de (RS)-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-2-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (240 mg) en etanol (9 ml) y ácido acético (0,38 ml) empleando como catalizador Pd al 10% sobre carbón. Se filtra la mezcla reaccionante y se evapora el disolvente. Se purifica el producto por cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 4:1), obteniéndose el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (12 mg) en forma de sólido amorfo de color blanco mate. EM 344,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 38

38.1

Se convierte el 2-fluor-3-metoxibenzaldehído en el ácido (RS)-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite ligeramente amarillo.

38.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-cianobencil)-2-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Goma incolora.

38.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 346,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 39

39.1

Se convierte el 2,3-difluorbenzaldehído en el ácido (RS)-(2,3-difluor-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido blanco mate.

39.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2,3-difluor-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,3-difluor-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate.

39.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,3-difluor-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,3-difluor-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 334,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 40

40.1

Se convierte el 2,6-difluorbenzaldehído en el ácido (RS)-(2,6-difluor-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido ligeramente amarillo.

40.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate.

40.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco.

5 EM 334,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 41

41.1

Se convierte el 4-bromo-2-fluorbenzaldehído en el ácido (RS)-(4-bromo-2-fluor-fenil)-metoxi-acético con arreglo al
10 procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. Aceite ligeramente amarillo.

41.2

Se adiciona el ácido (RS)-(4-bromo-2-fluor-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al pro-
15 cedimiento general C, obteniéndose la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Goma ligeramente amarilla.

41.3

Se convierte la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-
20 ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 394,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 42

25 42.1

Se hace reaccionar el 4-bromo-2-fluorbenzaldehído con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de etanol/dioxano. A continuación se hace

reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida. Aceite ligeramente amarillo. EM 391,1 ($[M+H]^+$)

5 **42.2**

Se convierte la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma
10 blanca mate. EM 408,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 43

43.1

Se convierte el 4-bromo-2-fluorbenzaldehído en el ácido (RS)-(4-bromo-2-fluor-fenil)-propoxi-acético con arreglo al
15 procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de n-propanol/dioxano. Semisólido incoloro.

43.2

Se adiciona el ácido (RS)-(4-bromo-2-fluor-fenil)-propoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al pro-
20 cedimiento general C, obteniéndose la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-propoxi-acetamida. Aceite incoloro. EM 405,3 ($[M+H]^+$)

43.3

Se convierte la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-propoxi-acetamida en el clorhidrato de la
25 (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-propoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 423,3 ($[M+H]^+$)

232

Ejemplo 44

44.1

Se convierte el 2-fluor-4-(trifluormetil)benzaldehído en el ácido (RS)-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Goma ligeramente amarilla.

44.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-cianobencil)-2-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-2-metoxi-acetamida. Goma ligeramente amarilla.

44.3

Se convierte la (RS)-N-(4-cianobencil)-2-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido; blanco mate. EM 384,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 45

45.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-cianobencil)-2-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 21.2) con bromoetanol/carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la (RS)-N-(4-cianobencil)-2-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida en forma de aceite incoloro. EM 363,1 ($[M+Na]^+$)

45.2

236

233

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general

5 D. Espuma incolora. EM 358,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 46

46.1

Se convierte el 4-dimetilaminobenzaldehído en el ácido (RS)-(4-dimetilamino-fenil)-metoxi-acético con arreglo al
10 procedimiento general A. Espuma ligeramente marrón. EM 208,2 ($[M-H]^-$)

46.2

Se adiciona el ácido (RS)-(4-dimetilamino-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-
15 2-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 324,2 ($[M+H]^+$)

46.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-
20 N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 341,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 47

25 47.1

Se hace reaccionar el 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazina-6-carbaldehído (CAS 200195-15-9) con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla

28

de metanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-acetamida. Sólido ligeramente amarillo.

47.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 369,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 48

48.1

Se hace reaccionar el 4-(1-pirrolidino)benzaldehído con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamida. Sólido blanco mate. EM 350,4 ([M+H]⁺)

48.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma ligeramente roja. EM 367,2 ([M+H]⁺)

200

235

Ejemplo 49

49.1

Se convierte el 2-clorobenzaldehído en el ácido (RS)-(2-cloro-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite ligeramente amarillo. EM 198,9 ($[M-H]^-$)

49.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2-cloro-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-2-(2-cloro-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Aceite ligeramente amarillo. EM 315,1 ($[M+H]^+$)

49.3

Se convierte la (RS)-2-(2-cloro-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-cloro-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo blanco mate. EM 332,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 50

50.1

Se convierte el 4-acetamidabenzaldehído en el ácido (RS)-(4-acetilamino-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido amorfo amarillo. EM 222,0 ($[M-H]^-$)

50.2

Se adiciona el ácido (RS)-(4-acetilamino-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-2-(4-acetilamino-

239

236

fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Sólido amorfo blanco mate. EM 338,3 ([M+H]⁺)

50.3

Se convierte la (RS)-2-(4-acetilamino-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-(4-acetilamino-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo anaranjado. EM 355,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 51

10 51.1

Se convierte el 4-(trifluormetoxi)benzaldehído en el ácido (RS)-metoxi-(4-trifluormetoxi-fenil)-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite ligeramente amarillo. EM 249,3 ([M-H]⁻)

15 51.2

Se adiciona el ácido (RS)-metoxi-(4-trifluormetoxi-fenil)-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(4-trifluormetoxi-fenil)-acetamida.

20 Semisólido ligeramente azul. EM 365,2 ([M+H]⁺)

51.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(4-trifluormetoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(4-trifluormetoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo blanco mate. EM 382,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 52

52.1

240

Se hace reaccionar el 1-(4-formilfenil)-1H-imidazol con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-imidazol-1-il-fenil)-2-metoxi-acetamida. Espuma incolora. EM 347,2 ($[M+H]^+$)

52.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-imidazol-1-il-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-imidazol-1-il-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido ligeramente amarillo. EM 364,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 53

53.1

Se convierte el 6-metoxi-2-naftaldehído en el ácido (RS)-metoxi-(6-metoxi-naftalen-2-il)-acético con arreglo al procedimiento general A. Sólido ligeramente amarillo. EM 245,2 ($[M-H]^-$)

53.2

Se adiciona el ácido (RS)-metoxi-(6-metoxi-naftalen-2-il)-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-acetamida. Espuma blanca mate. EM 361,2 ($[M+H]^+$)

53.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-

244

238

N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 378,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 54

5 **54.1**

Se hace reaccionar el 4-morfolinobenzaldehído con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo
10 con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida. Aceite anaranjado. EM 366,2 ($[M+H]^+$)

54.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(4-
15 morfolin-4-il-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma anaranjada. EM 383,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 55

20 **55.1**

Se hace reaccionar el 2-morfolinobenzaldehído con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo
25 con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(2-morfolin-4-il-fenil)-acetamida. Aceite anaranjado.

55.2

24

239

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-(2-morfolin-4-il-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(2-morfolin-4-il-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma ligeramente marrón. EM 383,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 56

56.1

Se hace reaccionar el 4-[3-(dimetilamino)propoxi]-benzaldehído con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 382,3 ($[M+H]^+$)

56.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 399,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 57

57.1

A una solución agitada de (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 41.2, 173 mg) en 1,2-dimetoxietano (8 ml) se le añade $PdCl_2$ (dppf) (34 mg), una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10 % (2 ml) y ácido 4-dimetilaminofenilborónico (378 mg). Después se agita la

239

mezcla a 85°C en atmósfera de argón durante 1,5 h. Se enfría la mezcla a t.a., se diluye con acetato de etilo (15 ml) y se lava con agua (10 ml). Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto por cromatografía (gel de sílice, gradiente: ciclohexano => ciclohexano/acetato de etilo 2:3), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4'-dimetilamino-3-fluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida (167 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo.

57.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4'-dimetilamino-3-fluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4'-dimetilamino-3-fluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 435,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 58 ;

58.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 57.1 se hace reaccionar la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 41.2) con el ácido 4-metoxifenilborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-4'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate.

58.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-4'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de

241

la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-4'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 422,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 59

5 59.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 57.1 se hace reaccionar la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 41.2) con el ácido 2-metoxifenilborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida. Goma ligeramente amarilla.

59.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 422,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 60

60.1

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 57.1 se hace reaccionar la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 41.2) con el ácido fenilborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida. Goma ligeramente amarilla.

25 60.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-

245

acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 392,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 61

61.1

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 57.1 se hace reaccionar la (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 41.2) con el ácido 3-metoxifenilborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-3'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida. Goma li-
10 geramente amarilla.

61.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-3'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-3'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento
15 general D. Sólido blanco. EM 422,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 62

62.1

Se convierte el 2,2-dimetilcromane-6-carbaldehído en el
20 ácido (RS)-(2,2-dimetil-croman-6-il)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite ligeramente amarillo. EM 249,1 ($[M-H]^-$)

62.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2,2-dimetil-croman-6-il)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-metoxi-acetamida. Semisólido blanco mate. EM 365,2 ($[M+H]^+$)

243

62.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,2-dimetil-croman-6-il)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido ligeramente amarillo. EM 382,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 63

63.1

Se convierte el 2-fluor-4-metoxibenzaldehído en el ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de etanol/dioxano. Aceite amarillo. EM 227,2 ([M-H]⁻)

63.2

Se adiciona el ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Aceite amarillo. EM 343,2 ([M+H]⁺)

63.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 360,3 ([M+H]⁺)

63.4

De modo similar al descrito en el ejemplo 15.5, se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (ejemplo 63.2) en la (RS)-2-etoxi-2-

248

(2-fluor-4-metoxi-fenil)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-acetamida. Espuma incolora. EM 376,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 64

64.1

- 5 Se convierte el 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-benzaldehído en el ácido (RS)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite amarillo. EM 279,2 ([M-H]⁻)

64.2

- 10 Se adiciona el ácido (RS)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-cianobencil)-2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido incoloro.

- 15 **64.3**

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-4-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-metoxi-2-oxo-propilamino]-benzamidina con arreglo al procedimiento
20 general D. Espuma blanca mate. EM 412,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 65

65.1

- Se convierte el 2-cloro-4-metoxibenzaldehído (CAS No: 54439-75-7) en el ácido (RS)-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-metoxi-
25 acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite amarillo. EM 228,9 ([M-H]⁻)

65.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Aceite
5 ligeramente amarillo. EM 345,2 ([M+H]⁺)

65.3

Se convierte la (RS)-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-2-
10 metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 362,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 66

66.1

Se convierte el 2,6-difluor-4-metoxibenzaldehído (CAS
15 No: 256417-10-4) en el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Aceite amarillo. EM 230,9 ([M-H]⁻)

66.2

Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-
20 metoxi-acético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido amorfo ligeramente amarillo. EM 347,1 ([M+H]⁺)

66.3

25 Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fe-

246.

nil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general
D. Espuma incolora. EM 364,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 67

67.1

5 Se hace reaccionar el 2-fluor-4-metoxibenzaldehído con
arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente
una mezcla de n-propanol/dioxano. A continuación se hace
reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo
con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-
10 N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-propoxi-ace-
tamida. Aceite ligeramente amarillo. EM 357,2 ([M+H]⁺)

67.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-
metoxi-fenil)-2-propoxi-acetamida en el clorhidrato de la
15 (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-
propoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D.
Espuma incolora. EM 374,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 68 :

68.1

20 Se adiciona el ácido 2-metoxi-2-(1-naftil)propiónico al
4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general
B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-nafta-
len-1-il-propionamida. Espuma incolora. EM 345,2 ([M+H]⁺)

68.2

25 Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-
naftalen-1-il-propionamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-
carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-naftalen-1-il-propionamida

250

247

con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 362,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 69

69.1

5 Se enfría una solución de 1-bromo-3,5-difluorbenzoceno (16,8 g) en THF (180 ml) a -75°C en atmósfera de argón. Se añade lentamente por debajo de -70°C una solución 2 M de diisopropilamida de litio en THF/heptano/etilbenzoceno (43,1 ml). Se agita la mezcla a -78°C durante 1 h. Se añade
10 dimetilformamida (12,6 ml) y se agita la mezcla durante 2 h. Se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar lentamente la mezcla a t.a. Se diluye la mezcla con éter de dietilo y se lava con HCl 0,5 M. Se extrae la fase acuosa con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan
15 (MgSO_4), se filtran y se elimina el disolvente, obteniéndose el 4-bromo-2,6-difluorbenzaldehído en bruto (12,4 g).

Se hace reaccionar el aldehído en bruto con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el
20 producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Aceite amarillo. EM 395,0 ($[M+H]^+$)

69.2

25 Se convierte la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-ben-

251

cil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general

D. Sólido blanco mate. EM 412,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 70

70.1

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila el 2-fluor-4-hidroxibenzaldehído (CAS-No: 348-27-6) con bromuro de bencilo/carbonato potásico en DMF, obteniéndose el 4-benciloxi-2-fluor-benzaldehído. Sólido blanco mate. EM 230,1 ($[M+H]^+$)

10 70.2

Se convierte el 4-benciloxi-2-fluor-benzaldehído en el ácido (RS)-(4-benciloxi-2-fluor-fenil)-metoxiacético con arreglo al procedimiento general A. Sólido blanco. EM 289,1 ($[M-H]^-$)

15 70.3

Se hidrogena a t.a. y presión normal el ácido (RS)-(4-benciloxi-2-fluor-fenil)-metoxiacético, empleando como catalizador Pd al 10 % sobre carbón y como disolvente EtOH, obteniéndose el ácido (RS)-(2-fluor-4-hidroxifenil)-metoxiacético en forma de aceite ligeramente amarillo. EM 199,2 ($[M-H]^-$)

70.4

25 Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-4-hidroxifenil)-metoxiacético al 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-metoxiacetamida. Sólido blanco. EM 315,1 ($[M+H]^+$)

70.5

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con 2-yodopropano y carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Aceite ligeramente amarillo. EM 357,2 ([M+H]⁺)

70.6

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-isopropoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 374,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 71

71.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 70.4) con 1-yodo-2-metilpropano y carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-isobutoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido amorfo blanco mate. EM 371,3 ([M+H]⁺)

71.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-isobutoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-isobutoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 388,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 72

72.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 70.4) con 4-fluorfenetilalcohol, azodicarboxilato de dietilo y trifenil-fosfina en THF, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-{2-fluor-4-[2-(4-fluor-fenil)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-acetamida. Aceite incoloro. EM 437,3 ($[M+H]^+$)

72.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-{2-fluor-4-[2-(4-fluor-fenil)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-{2-fluor-4-[2-(4-fluor-fenil)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo blanco mate. EM 454,5 ($[M+H]^+$)

15 Ejemplo 73.

73.1

A una solución agitada de (RS)-2-(4-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 41.2, 1,16 g) en dioxano se le añade a t.a. el bis(pinacolato)-diboro (1,17 g) y acetato potásico (0,91 g). Se purga la mezcla con argón y se le añade el cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio(II) (0,13 g). Después se agita la mezcla a 80°C en atmósfera de argón durante 18 h. Se separan los sólidos por filtración y se lavan con EtOAc. Se concentra el líquido filtrado obteniéndose el producto en bruto en forma de aceite de color marrón oscuro. Se aísla el producto por cromatografía (gel de sílice, gradiente: ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 3:2), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-beh-

251

cil)-2-[2-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-metoxi-acetamida en forma de aceite marrón (0,64 g). Aceite marrón. EM 425,4 ($[M+H]^+$)

73.2

- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 57.1 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-metoxi-acetamida con 3-bromopiridina, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-metoxi-acetamida.
- 10 Sólido amorfo ligeramente marrón. EM 376,3 ($[M+H]^+$)

73.3

- Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 393,2 ($[M+H]^+$)
- 15

Ejemplo 74

74.1

- De modo similar al descrito en el ejemplo 57.1 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-metoxi-acetamida (ejemplo 73.1) con clorhidrato de 4-bromopiridina, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-4-il-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido amorfo, ligeramente marrón. EM 376,3 ($[M+H]^+$)
- 20
- 25

74.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-4-il-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de

255

la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-piridin-4-il-fenil)-2-metoxi-acetamida... con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 393,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 75

5 **75.1**

Se convierte el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído en el ácido (RS)-(5-bromo-2-fluor-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. Líquido ligeramente amarillo. EM 262,0

10 ($[M-H]^-$)

75.2

Se hace reaccionar el ácido (RS)-(5-bromo-2-fluor-fenil)-metoxi-acético con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-2-
15 (5-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 377,2 ($[M+H]^+$)

75.3

Se convierte la (RS)-2-(5-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la
20 (RS)-2-(5-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 394,0 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 76

76.1

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 57.1 se hace reaccionar la (RS)-2-(5-bromo-2-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 75.2) con ácido fenilborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-fluor-bife-

253

nil-3-il)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 374,1
(M).

76.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(4-fluor-
5 bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la
(RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-fluor-bifenil-3-il)-2-
metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D.
Sólido incoloro. EM 392,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 77

10 77.1

Se convierte el 2-fluor-5-metilbenzaldehído en el ácido
(RS)-(2-fluor-5-metil-fenil)-metoxi-acético con arreglo al
procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla
de metanol/dioxano. Líquido blanco mate. EM 197,1 ($[M-H]^-$)

15 77.2

Se hace reaccionar el ácido (RS)-(2-fluor-5-metil-
fenil)-metoxi-acético con 4-aminometilbenzonitrilo con arre-
glo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-
ciano-bencil)-2-(2-fluor-5-metil-fenil)-2-metoxi-acetamida.

20 Sólido amorfo incoloro. EM 313,2 ($[M+H]^+$)

77.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-5-
metil-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-
N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-5-metil-fenil)-2-meto-
25 xi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido
incoloro. EM 330,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 78

78.1

254

254

Se convierte el 5-(trifluormetil)-2-fluorbenzaldehído en el ácido (RS)-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. Sólido amorfo
5 incoloro. EM 251,1 ($[M-H]^-$)

78.2

Se hace reaccionar el ácido (RS)-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-metoxi-acético con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C,
10 obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido amorfo incoloro. EM 367,1 ($[M+H]^+$)

78.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de
15 la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D.

Ejemplo 79

20 79.1

Se convierte el 2-fluor-6-metoxibenzaldehído en el ácido (RS)-(2-fluor-6-metoxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. Líquido blanco mate. EM 213,1 ($[M-H]^-$)
25

79.2

Se hace reaccionar el ácido (RS)-(2-fluor-6-metoxi-fenil)-metoxi-acético con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo

253

255

glo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 329,2 ([M+H]⁺)

79.3

5 Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-6-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D.

Ejemplo 80

10 80.1

Se enfría a -65°C una solución de o-bencil-3-fluor-benceno (4,66 g) en THF (50 ml). Se añade en 15 minutos n-butil-litio en hexano (1,5 M, 15,8 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -65°C durante 30 minutos. A continuación se
15 añade DMF (1,95 ml) por goteo. Se calienta la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche, después se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el (RS)-2-benciloxi-6-fluor-benzal-
20 dehído (4,66 g). Líquido amarillo. EM 230,1 ([M]).

80.2

Se convierte el (RS)-2-benciloxi-6-fluor-benzaldehído en el ácido (RS)-(2-benciloxi-6-fluor-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A empleando como
25 disolvente una mezcla de metanol/dioxano. Líquido amarillo. EM 289,1 ([M-H]⁻)

80.3

254

256

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.2 se convierte el ácido (RS)-(2-benciloxi-6-fluor-fenil)-metoxi-acético en el ácido (RS)-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-metoxi-acético. Sólido amorfo incoloro. EM 199,1 ($[M-H]^-$)

5 80.4

Se hace reaccionar el ácido (RS)-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-metoxi-acético con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida.

10 Sólido incoloro. EM 315,1 ($[M+H]^+$)

80.5

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D.

Ejemplo 81

81.1

Se hace reaccionar el ácido α -bromofenilacético con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-2-bromo-N-(4-ciano-bencil)-2-fenil-acetamida. Sólido blanco. EM 329,1 ($[M+H]^+$)

81.2

A una solución agitada de (RS)-2-bromo-N-(4-ciano-bencil)-2-fenil-acetamida (200 mg) en THF (10 ml), se le añade a t.a. y en atmósfera de argón el clorhidrato de dimetilamina (149 mg), trietilamina (0,42 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (34 mg). Se agita la mezcla reaccionante durante 19 h, después se trata con clorhidrato de dimetilamina adicional

250

(149 mg) y trietilamina (0,42 ml). Después de agitar a t.a. durante 8 h más se separan los sólidos por filtración y se lavan con EtOAc. Se lava el líquido filtrado con agua y salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se aísla el
5 producto por cromatografía (gel de sílice, gradiente diclorometano => diclorometano/MeOH 9:1), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-dimetilamino-2-fenil-acetamida (165 mg). Sólido anaranjado. EM 294,3 ([M+H]⁺)

81.3

10 Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-dimetilamino-2-fenil-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamidoil-bencil)-2-dimetilamino-2-fenil-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 311,2 ([M+H]⁺)

15 Ejemplo 82

82.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 81.2 se hace reaccionar la (RS)-2-bromo-N-(4-ciano-bencil)-2-fenil-acetamida (ejemplo 81.1) con clorhidrato de metilamina, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metilamino-2-fenil-acetamida. Sólido amorfo blanco mate. EM 280,1 ([M+H]⁺)

82.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metilamino-2-fenil-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamidoil-bencil)-2-metilamino-2-fenil-acetamida con arreglo al
25 procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 297,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 83

83.1

A una solución agitada de metanotiolato sódico (0,43 g) en metanol (15 ml) se le añade a t.a. la (RS)-2-bromo-N-(4-ciano-bencil)-2-fenil-acetamida (0,5 g, ejemplo 81.1) y una cantidad catalíticamente suficiente de yoduro de tetrabutylamonio. Después se agita la mezcla a t.a. durante 1 h. Se concentra la mezcla. Se recoge el residuo en EtOAc, se lava con 1,0 N y salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se aísla el producto por cromatografía (gel de sílice, ciclohexano/EtOAc 2:1), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metilsulfanil-2-fenil-acetamida (0,36 g). Sólido incoloro. EM 297,2 ([M+H]⁺)

83.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metilsulfanil-2-fenil-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metilsulfanil-2-fenil-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 314,2 ([M+H]⁺)

20 Ejemplo 84

84.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 83.1 se hace reaccionar la (RS)-2-bromo-N-(4-ciano-bencil)-2-fenil-acetamida (ejemplo 81.1) con etanotiolato sódico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etilsulfanil-2-fenil-acetamida. Sólido blanco mate. EM 311,2 ([M+H]⁺)

84.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etilsulfanil-2-fenil-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etilsulfanil-2-fenil-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 328,2

5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 85

85.1

Se enfría a -10°C una solución de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metilsulfanil-2-fenil-acetamida (0,11 g, ejemplo 83.1) en diclorometano (10 ml) y se trata con mCPBA (0,27 g). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C, después se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa de hidrogenosulfito sódico. A continuación se lava la fase orgánica con una solución saturada de KHCO₃ y con salmuera,

15 se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se aísla el producto por cromatografía (gel de sílice, gradiente: ciclohexano => EtOAc), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metanosulfonil-2-fenil-acetamida (0,084 g). Sólido blanco. EM 329,2 ([M+H]⁺)

20 85.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metanosulfonil-2-fenil-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metanosulfonil-2-fenil-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 346,1

25 ([M+H]⁺)

Ejemplo 86

86.1

250

Se hace reaccionar la Boc-DL-fenilglicina con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose el (RS)-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-fenil-metil]-carbamato de tert-butilo. Sólido blanco mate. EM 366,2

5 ([M+H]⁺)

86.2

Se convierte el (RS)-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-fenil-metil]-carbamato de tert-butilo en el clorhidrato de la (RS)-2-amino-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-fenil-acetamida con

10 arreglo al procedimiento general C. Sólido blanco mate. EM 283,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 87**87.1**

Se enfría a 0°C una solución de (RS)-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-fenil-metil]-carbamato de tert-butilo (0,77 g, ejemplo 86.1) en diclorometano (20 ml) y se trata con ácido trifluoracético (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 5 h, después se diluye con diclorometano, se enfría a 0°C y se ajusta a pH 9 por adición gota a gota de

20 una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose la (RS)-2-amino-N-(4-ciano-bencil)-2-fenil-acetamida (0,56 g). Sólido amorfo blanco mate. EM 266,2 ([M+H]⁺)

25 87.2

Se enfría a 0°C una solución de (RS)-2-amino-N-(4-ciano-bencil)-2-fenil-acetamida (0,1 g) en diclorometano (5 ml) y se trata con trietilamina (58 µl) y cloruro de acetilo

264

(28 µl). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 1 h, después se diluye con diclorometano, se lava con HCl 1N y salmuera. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se aísla el producto por cromatografía (gel de 5 sílice, gradiente: diclorometano => diclorometano/MeOH 9:1), obteniéndose la (RS)-2-acetilamino-N-(4-ciano-bencil)-2-fenil-acetamida (98 mg). Sólido blanco mate. EM 308,2 ([M+H]⁺)

87.3

Se convierte la (RS)-2-acetilamino-N-(4-ciano-bencil)-
10 2-fenil-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-acetilamino-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-fenil-acetamida con arreglo al procedimiento general D.

Ejemplo 88**88.1**

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 70.4) con 2-fenoxietanol, azodicarboxilato de dietilo y trifenil-fosfina en THF, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2-fluor-4-(2-fenoxi-
20 etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Aceite incoloro. EM 435,3 ([M+H]⁺)

88.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2-fluor-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato
25 de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-fluor-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 452,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 89

89.1

Se convierte el 2-piridinacarboxaldehído en el ácido (RS)-metoxi-piridin-2-il-acético con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. Aceite marrón. EM 166,1 ($[M-H]^-$)

89.2

Se hace reaccionar el ácido (RS)-metoxi-piridin-2-il-acético con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-piridin-2-il-acetamida. Aceite marrón. EM 282,2 ($[M+H]^+$)

89.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-piridin-2-il-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-piridin-2-il-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo blanco mate. EM 299,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 90

90.1

Se convierte la acetofenona en el ácido (RS)-2-metoxi-2-fenil-propiónico con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de metanol/dioxano. Aceite marrón. EM 179,1 ($[M-H]^-$)

90.2

Se hace reaccionar el ácido (RS)-2-metoxi-2-fenil-propiónico con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-

2-metoxi-2-fenil-propionamida. Sólido ceroso blanco mate. EM 295,0 ($[M+H]^+$)

90.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-2-fenil-propionamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-fenil-propionamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido amorfo blanco mate. EM 312,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 91

10 91.1

Se hace reaccionar el 4-bromo-2,6-difluorbenzaldehído en bruto, descrito en el ejemplo 69.1 con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de etanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B. No se logra obtener puro el producto de esta reacción y se convierte directamente en la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 426,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 92

92.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 80.4) con 2-bromoetanol en presencia de carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la N-(4-ciano-bencil)-2-[2-fluor-6-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 359,2 ($[M+H]^+$)

92.1

Se convierte la N-(4-ciano-bencil)-2-[2-fluor-6-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-fluor-6-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 376,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 93

93.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 80.4) con yodoacetamida en presencia de carbonato potásico en DMF, obteniéndose la 2-(2-carbamoilmetoxi-6-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida. Sólido. EM 372,2 ($[M+H]^+$)

15 93.2

Se convierte la 2-(2-carbamoilmetoxi-6-fluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-carbamoilmetoxi-6-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 389,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 94

94.1

A una solución de ácido 2-bifenil-4-il-2-hidroxi-propiónico (CAS 6244-54-8, 943 mg) en THF (10 ml), agitada a 0°C se le añade NaH (al 60 % en aceite mineral, 342 mg). Pasados 50 min se añade yoduro de etilo (0,69 ml) y se agita la mezcla a t.a. durante 14 h. Se añade DMF (10 ml). Pasados 2 días se añaden sucesivamente 47 mg de NaH y 0,16 ml de

yoduro de etilo. A lo largo de tres semanas se añade un total de 653 mg de NaH y 1,32 ml de yoduro de etilo. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc (2x). Se lava la fase org. con agua, se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el
5 producto en bruto por cromatografía flash (EtOAc/ciclohexano 5:95 => 1:4), obteniéndose el (RS)-2-bifenil-4-il-2-etoxi-propionato de etilo (276 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM 298,1 ([M]⁺)

94.2

10 Se hidroliza el (RS)-2-bifenil-4-il-2-etoxi-propionato de etilo para obtener el ácido (RS)-2-bifenil-4-il-2-etoxi-propiónico de modo similar al descrito en el ejemplo 20.1. Sólido ceroso incoloro. EM 269,1 ([M-H]⁻)

94.3

15 Se adiciona el ácido (RS)-2-bifenil-4-il-2-etoxi-propiónico al 4-aminometilbenzonitrilo, obteniéndose la (RS)-2-bifenil-4-il-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-propionamida con arreglo al procedimiento general C. Sólido incoloro. EM 385,1 ([M+H]⁺)

20 94.4

Se convierte la (RS)-2-bifenil-4-il-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-propionamida en el clorhidrato de la (RS)-2-bifenil-4-il-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-propionamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 402,3
25 ([M+H]⁺)

Ejemplo 95

95.1

Se convierte el 4-(5-etoxi-2-fluor-3-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en el (RS)-4-[3-(carboxi-metoxi-metil)-5-etoxi-2-fluor-fenoxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general A. Sólido blanco mate. EM 445,3 ($[M+NH_4]^+$)

95.2

Se adiciona el (RS)-4-[3-(carboxi-metoxi-metil)-5-etoxi-2-fluor-fenoxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo al 4-aminometilbenzonitrilo, obteniéndose el (RS)-4-[3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-5-etoxi-2-fluor-fenoxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general B. Aceite amarillo. EM 564,4 ($[M+Na]^+$)

95.3

Se elimina el grupo protector BOC del (RS)-4-[3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-5-etoxi-2-fluor-fenoxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo a procedimientos estándar (TFA en CH_2Cl_2), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 442,3 ($[M+H]^+$)

95.4

A una solución de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida (300 mg) en THF (3 ml) se le añade cloruro de bencenosulfonilo (127 mg) y trietilamina (138 mg). Se agita la mezcla durante un fin de semana. Se añade agua-hielo y EtOAc y se ajusta a 2 el pH de la fase acuosa. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase org. con una solución sat. de $NaHCO_3$ y con agua,

se seca, se filtra y se concentra, obteniéndose la (RS)-2-[3-(1-bencenosulfonil-piperidin-4-iloxi)-5-etoxi-2-fluor-fenil]-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (396 mg) en forma de sólido blanco mate. EM 582,2 ($[M+H]^+$).

5 **95.5**

Se convierte la (RS)-2-[3-(1-bencenosulfonil-piperidin-4-iloxi)-5-etoxi-2-fluor-fenil]-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-[3-(1-bencenosulfonil-piperidin-4-iloxi)-5-etoxi-2-fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 599,3 ($[M+H]^+$)

Aplicando condiciones similares a las descritas en los ejemplos 95.4 y 95.5 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida en los compuestos siguientes:

Ejemplo 96

clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[5-etoxi-2-fluor-3-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida, EM 537,3 ($[M+H]^+$)

20 **Ejemplo 97**

clorhidrato de la (RS)-2-[3-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-5-etoxi-2-fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida, EM 501,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 98

25 clorhidrato de la (RS)-2-[3-(1-benzoil-piperidin-4-iloxi)-5-etoxi-2-fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida, EM 563,5 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 99**99.1**

Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético, descrito en el ejemplo 15.1, al 4-aminometil-3-clorobenzonitrilo (CAS 202521-97-9) con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(2-cloro-4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido ligeramente verde. EM 361,1 ([M-H]⁻)

99.2

Se convierte la (RS)-N-(2-cloro-4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-cloro-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 378,1 ([M-H]⁻)

15 Ejemplo 100**100.1**

Se adiciona el ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético, descrito en el ejemplo 63.1, al 4-aminometil-3-clorobenzonitrilo (CAS 202521-97-9) con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(2-cloro-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Aceite amarillo. EM 377,2 ([M+H]⁺)

100.2

Se convierte la (RS)-N-(2-cloro-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-cloro-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 394,1 ([M+H]⁺)

269

Ejemplo 101

101.1

A una solución de 3,5-difluoranisol (20 g) en THF (200 ml) se le añade pentametildietilentriamina (24,05 g). Se enfria la mezcla a -75°C. Se añade n-butil-litio (85 ml, 1,6 M en hexano) de tal manera que la temperatura no supere los -67°C. Se agita la mezcla durante 2 h. Se añade glioxalato de etilo (55,5 g, al 50 % en tolueno) y se agita la mezcla durante 2 h más. A continuación se deja calentar la mezcla a t.a. Se añade agua y se acidifica la mezcla (pH 3) con HCl del 25 %. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase org. con HCl 0,5 N, se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 7:1), obteniéndose el (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-hidroxi-acetato de etilo (13,09 g). Aceite incoloro. EM 246,1 ([M]⁺)

101.2

A una suspensión de (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-hidroxi-acetato de etilo (13,06 g) y Ag₂O (24,58 g) en tolueno (100 ml) se le añade yoduro de etilo (24,81 g). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 2,5 h. Se añade yoduro de etilo (24,81 g) y Ag₂O (12,29 g) y se mantiene la mezcla en reflujo durante 7 h más. Se separa el sólido por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-etoxi-acetato de etilo (14,6 g). Aceite ligeramente amarillo. EM 274,1 ([M]⁺)

101.3

273

Se hidroliza el (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-etoxi-acetato de etilo en ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-etoxi-acético de modo similar al descrito en el ejemplo 20.1. Aceite ligeramente amarillo. EM 245,2 ($[M-H]^-$)

5 101.4

Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-etoxi-acético al 4-aminometil-3-clorobenzonitrilo (CAS 202521-97-9) con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(2-cloro-4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Aceite incoloro. EM 395,0 ($[M+H]^+$)

101.5

Se convierte la (RS)-N-(2-cloro-4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-cloro-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 412,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 102;

102.1

20 Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético, descrito en el ejemplo 66.1, al 4-aminometil-3-clorobenzonitrilo (CAS 202521-97-9) con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(2-cloro-4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida.

25 Aceite ligeramente amarillo. EM 379,2 ($[M-H]^-$)

102.2

Se convierte la (RS)-N-(2-cloro-4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato

de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-cloro-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 398,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 103

5 103.1

Se adiciona el ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético, descrito en el ejemplo 63.1, al 4-aminometil-2-clorobenzonitrilo (CAS 202522-15-4) con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(3-cloro-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Aceite
10 amarillo. EM 377,2 ($[M+H]^+$)

103.2

Se convierte la (RS)-N-(3-cloro-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de
15 la (RS)-N-[3-cloro-4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 410,0 ($[M+H]^+$)

103.3 ;

De modo similar al descrito en el ejemplo 37.5 se
20 reduce la (RS)-N-[3-cloro-4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida, obteniéndose el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-3-cloro-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Sólido incoloro. EM 394,2 ($[M+H]^+$)

25 Ejemplo 104

Se hace reaccionar el 4-bromo-2,6-difluorbenzaldehído en bruto, descrito en el ejemplo 69.1, con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla

de etanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el producto anterior con 4-aminometil-3-metoxi-benzonitrilo (CAS 182159-14-4) con arreglo al procedimiento general B. No se consigue obtener puro el producto de esta reacción y se
5 convierte directamente en la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-2-metoxi-bencil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 456,1 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 105

10 105.1

Se adiciona el ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético, descrito en el ejemplo 63.1, al 4-aminometil-3-metoxi-benzonitrilo (CAS 182159-14-4) con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-2-metoxi-
15 bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Aceite amarillo. EM 373,2 ($[M+H]^+$)

105.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2-metoxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de
20 la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-metoxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 390,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 106

106.1

25 Se agita a 120°C durante 90 min una suspensión de 3-fluor-4-formil-benzonitrilo (CAS 105942-10-7, 3 g), fenol (2,14 g) y carbonato potásico (3,14 g) en DMF (20 ml). Se enfría a t.a., se añade agua y se extrae la mezcla con éter

de dietilo. Se lava la fase org. con NaOH 0,1 M y salmuera, se seca, se filtra y se concentra. El 4-formil-3-fenoxi-benzonitrilo en bruto (aceite marrón, 3,75 g) se emplea en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 106.2

A una solución de 4-formil-3-fenoxi-benzonitrilo (2,21 g) en etanol seco (45 ml) se le añade acetato sódico (0,894 g) y clorhidrato de hidroxilamina (0,757 g). Se agita la mezcla a t.a. durante 4,5 h. Se evapora el disolvente y se
10 purifica el producto por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 8:2 => 3:7), obteniéndose el 4-(hidroxiimino-metil)-3-fenoxi-benzonitrilo (1,42 g). Sólido ligeramente amarillo.
EM 238,1 ([M]⁺)

106.3

15 Se agita a 65°C una solución de 4-(hidroxiimino-metil)-3-fenoxi-benzonitrilo (200 mg) en ácido acético (1,2 ml). Se añade polvo de cinc (500 mg) en porciones durante 30 min. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h más, se filtra y se concentra el líquido filtrado hasta casi sequedad. Se añade
20 agua y se lava la mezcla con éter de dietilo. Se extrae la fase org. (1x) con ácido acético diluido. Se reúnen las fases acuosas, se ajusta su pH a 11 con NaOH 2 N. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase org., se filtra y se concentra, obteniéndose el 4-aminometil-3-fenoxi-benzonitrilo
25 (165 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo.

106.4

Se adiciona el ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxifenil)-acético, descrito en el ejemplo 63.1, al 4-aminometil-

3-fenoxi-benzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-2-fenoxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Aceite incoloro. EM 435,2 ([M+H]⁺)

5 106.5

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2-fenoxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-fenoxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 452,4 ([M+H]⁺)

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 106 se convierte el 3-fluor-4-formil-benzonitrilo (CAS 105942-10-7) en los compuestos siguientes:

Ejemplo 107

15 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-o-toliloxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida, EM 466,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 108

20 clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(4-fluor-fenoxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida, EM 470,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 109

25 ácido (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-3-iloxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida-acético, EM 453,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 110

110.1

A una solución de 4-formil-3-hidroxi-benzonitrilo (CAS 84102-89-6) (6,90 g) en etanol seco (165 ml) se le añade acetato sódico (4,23 g) y clorhidrato de hidroxilamina (3,58 g). Se agita la mezcla a t.a. durante 1 h. Se evapora el
5 disolvente y se purifica el producto por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 8:2 => 1:1), obteniéndose el 3-hidroxi-4-(hidroxiimino-metil)-benzonitrilo (4,70 g). Sólido ligeramente amarillo. EM 162,0 ($[M]^+$)

110.2

10 Se agita a 65°C una solución de 3-hidroxi-4-(hidroxiimino-metil)-benzonitrilo (1,79 g) en ácido acético (16,6 ml). Se añade polvo de cinc (6,59 g) en porciones durante 30 min. Se agita la mezcla reaccionante durante 1,5 h más, se filtra y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se
15 añade HCl 1 N (55,3 ml) y se evapora el disolvente. Se repite el mismo procedimiento con agua (2x), EtOH (2x) y tolueno (2x). Se disuelve el sólido incoloro resultante en éter de dietilo, se filtra y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el clorhidrato del 4-aminometil-3-hidroxi-benzo-
20 nitrilo (sólido incoloro, 2,5 g) que se emplea en la etapa siguiente sin más purificación. EM 149,2 ($[M+H]^+$)

110.3

Se adiciona el ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxifenil)-acético, descrito en el ejemplo 63.1, al clorhidrato
25 del 4-aminometil-3-hidroxi-benzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxifenil)-acetamida. Sólido incoloro. EM 457,1 ($[M-H]^-$)

110.4

A una solución de (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (310 mg) y 2-cloro-5-nitropiridina (205 mg) en DMSO (2 ml) se le añade
5 carbonato de cesio (423 mg). Se agita la mezcla a 50°C durante 5 h. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en EtOAc y se lava con agua (2x) y salmuera (1x). Se seca la fase org., se filtra y se concentra. Se purifica el producto
10 por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 9:1 => 4:6), obteniéndose la (RS)-N-[4-ciano-2-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Espuma ligeramente amarilla. EM 481,4 ([M+H]⁺)

110.5

Se convierte la (RS)-N-[4-ciano-2-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida
15 en el clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 498,3 ([M+H]⁺)

20 Ejemplo 111

Se hidrogena el clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida a t.a. y presión normal en EtOH/THF empleando como catalizador el Pd (al 10 % sobre
25 carbón), obteniéndose el clorhidrato de la (RS)-N-[2-(5-amino-piridin-2-iloxi)-4-carbamimidoil-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Sólido ligeramente amarillo. EM 468,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 112

112.1

Se agita a -20°C una solución de (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida
5 (ejemplo 17.3, 626 mg), 4-dimetilamino-piridina (22 mg) y trietilamina (407 mg) en diclorometano (14 ml). Se añade por goteo el anhídrido trifluormetanosulfónico (604 mg). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a t.a. durante una noche. Se diluye la mezcla con diclorometano y se
10 lava con HCl 0,1 N y con agua. Se seca la fase org., se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía flash (CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂:MeOH 9:1), obteniéndose 766 mg del triflato en forma de aceite ligeramente marrón.

Se disuelve el triflato (358 mg) en 1,2-dimetoxietano
15 (7,4 ml) e isopropanol (0,9 ml). Se añade ácido fenilborónico (184 mg) y Na₂CO₃ (al 10% en forma de solución acuosa, 1,6 ml) y se agita la mezcla durante 30 min en atmósfera de argón. Se añade tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (42 mg) y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h y se agita a t.a.
20 durante una noche. Se filtra la mezcla y se diluye el líquido filtrado con EtOAc y se lava con NaOH 1 N (2x) y con agua (2x). Se seca la fase org., se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía flash (EtOAc/ciclohexano 3:7 => 6:4), obteniéndose la (RS)-N-(5-ciano-bifenil-
25 2-ilmetil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (157 mg). Espuma incolora. EM 419,3 ([M+H]⁺)

112.2

Se convierte la (RS)-N-(5-ciano-bifenil-2-ilmetil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(5-carbamimidoil-bifenil-2-ilmetil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 436,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 113

113.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4, se alquila la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxibencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (ejemplo 110.3) con bromoacetato de etilo/carbonato de cesio en DMF, obteniéndose el (RS)-(5-ciano-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-acetato de etilo en forma de sólido incoloro. EM 443,4 ($[M-H]^-$)

113.2

Se convierte el (RS)-(5-ciano-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-acetato de etilo en el clorhidrato del (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-acetato de etilo con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 462,2 ($[M+H]^+$)

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 113 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxibencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (ejemplo 110.3) en los compuestos siguientes:

Ejemplo 114

279

clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoil-
metoxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
EM 433,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 115

5 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-isopropoxi-
bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida, EM
418,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 116

10 clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(2-hidroxi-
etoxi)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida,
EM 420,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 117

15 clorhidrato de la 2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-
fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-N-isopro-
pil-2-fenil-acetamida, EM 551,2 ([M+H]⁺)

El material de partida para la preparación del
clorhidrato de la 2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-
4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-N-isopropil-2-
fenil-acetamida, la 2-cloro-N-isopropil-2-fenil-acetamida, se
20 obtiene a partir del cloruro de alfa-clorofenilacetilo con
isopropilamina en CH₂Cl₂/NaOH acuoso.

Ejemplo 118

De modo similar al descrito en el ejemplo 20.1 se
hidroliza el clorhidrato del (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-
25 etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-
acetato de etilo (ejemplo 113.2), obteniéndose el ácido (RS)-
(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-ace-

282

tilamino]-metil)-fenoxi)-acético. Sólido incoloro. EM 434,2
([M+H]⁺)

Ejemplo 119

De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace
5 reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-
fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (ejemplo 110.3) en una reac-
ción de Mitsunobu con (R)-(+)-lactato de metilo. Se convierte
el producto de esta reacción en el clorhidrato del (RS)-(S)-
2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-
10 acetilamino]-metil)-fenoxi)-propionato de etilo con arreglo
al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 476,3
([M+H]⁺)

Ejemplo 120

Como producto secundario de la síntesis del clorhidrato
15 del (RS)-(S)-2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-
metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-propionato de etilo
(ejemplo 119) se obtiene el clorhidrato de la ((RS)-S)-2-(5-
carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetil-
amino]-metil)-fenoxi)-propionamida en forma de espuma
20 incolora. EM 447,3 ([M+H]⁺)

Empleando procedimientos similares a los descritos en
los ejemplos 119 y 120 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2-
hidroxi-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida
(ejemplo 110.3) en los compuestos siguientes:

25 Ejemplo 121

clorhidrato del (RS)-(R)-2-(5-carbamimidoil-2-([2-eto-
xi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-
propionato de etilo, EM 476,1 ([M+H]⁺)

281

Ejemplo 122

clorhidrato de la (RS)-(R)-2-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenoxi)-propionamida, EM 447,3 ([M+H]⁺)

5 **Ejemplo 123**

123.1

A una solución de clorhidrato de 4-aminometil-3-hidroxi-benzonitrilo (ejemplo 110.2, 2,0 g) y trietilamina (2,19 g) en diclorometano (20 ml) se le añade dicarbonato de
10 di-tert-butilo (2,41 g). Se agita la mezcla a t.a. durante 3,5 h. Se lava la mezcla con agua (3x), se seca, se filtra y se concentra. Se disuelve el producto en bruto en DMF (15,5 ml). Se añade carbonato de cesio (4,00 g) y yodoacetamida (2,27 g) y se agita la mezcla a t.a. durante 3 días. Se añade
15 agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase org. con agua, se seca, se filtra y se concentra. Se disuelve el producto en bruto en MeOH y después se concentra para obtener una suspensión espesa. Se separa el sólido por filtración y se lava con una pequeña cantidad de MeOH. Se repite este pro-
20 cedimiento con las aguas madres, obteniéndose el (2-carbamoiilmetoxi-4-ciano-bencil)-carbamato de tert-butilo (un total de 1,88 g) en forma de sólido incoloro. EM 304,2 ([M-H]⁻)

123.2

Se elimina el grupo protector BOC del (2-carbamoil-
25 metoxi-4-ciano-bencil)-carbamato de tert-butilo empleando HCl en dioxano, obteniéndose el clorhidrato de la 2-(2-amino-metil-5-ciano-fenoxi)-acetamida en forma de polvo blanco mate. EM 206,1 ([M+H]⁺)

20

123.3

Se adiciona el ácido (RS)-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético (ejemplo 15.1) al 2-(2-aminometil-5-ciano-fenoxi)-acetamida con arreglo al procedimiento general C. Se convierte el producto de esta reacción en la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoiilmetoxi-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 419,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 12410 **124.1**

Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-etoxi-acético (ejemplo 101.3) al 4-aminometil-3-fenoxi-benzonitrilo (ejemplo 106.3) con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-2-fenoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Espuma incolora. EM 453,1 ($[M+H]^+$)

124.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2-fenoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-fenoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 470,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 125**125.1**

25 Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-etoxi-acético (ejemplo 101.3) al 4-aminometil-3-metoxi-benzonitrilo (CAS 182159-14-4) con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose el (RS)-4-[3-(2,6-difluor-4-metoxi-fe-

283

nil)-3-etoxi-2-oxo-propilamino]-3-metoxi-benzonitrilo. Aceite incoloro. EM 391,1 ($[M+H]^+$)

125.2

Se convierte el (RS)-4-[3-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-3-etoxi-2-oxo-propilamino]-3-metoxi-benzonitrilo en la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-metoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 408,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 126

10 126.1

Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-etoxi-acético (ejemplo 101.3) al clorhidrato del 4-amino-metil-3-hidroxi-benzonitrilo (ejemplo 110.2) con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-2-15 hidroxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Espuma incolora. EM 375,4 ($[M-H]^-$)

126.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-(2,6-difluor-20 4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con yodoacetamida/carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la (RS)-N-(2-carbamoilmetoxi-4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en forma de sólido incoloro. EM 434,3 ($[M+H]^+$)

126.3

25 Se convierte la (RS)-N-(2-carbamoilmetoxi-4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con

287

arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 451,3
([M+H]⁺)

Empleando procedimientos similares a los descritos en
el ejemplo 126 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-
5 bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida
(ejemplo 126.1) en los compuestos siguientes:

Ejemplo 127

clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(2-fluor-
benciloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-
10 acetamida, EM 502,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 128

clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(5-cloro-2-
fluor-benciloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-
etoxi-acetamida, EM 536,3 ([M+H]⁺)

15 **Ejemplo 129**

clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(2-metoxi-
etilcarbamoil)-metoxi]-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fe-
nil)-2-etoxi-acetamida, EM 509,5 ([M+H]⁺)

El material de partida para la preparación del clor-
20 hidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(2-metoxi-etilcar-
bamoil)-metoxi]-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-eto-
xi-acetamida, la 2-cloro-N-(2-metoxi-etil)-acetamida, se ob-
tiene a partir de cloruro de cloroacetilo y de 2-metoxi-
etilamina y trietilamina en CH₂Cl₂.

25 **Ejemplo 130**

Clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(2-morfo-
lin-4-il-etilcarbamoil)-metoxi]-bencil]-2-(2,6-difluor-4-
metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. EM 564,3 ([M+H]⁺)

285

El material de partida para la obtención del clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metoxi]-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida, el clorhidrato de la 2-cloro-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida, se obtiene a partir del cloruro de cloroacetilo y de morfolina en CH₂Cl₂.

Ejemplo 131

Clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(2-dietil-amino-etilcarbamoil)-metoxi]-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida, EM 550,3 ([M+H]⁺)

El material de partida para la obtención del clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metoxi]-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida, el clorhidrato de la 2-cloro-N-(2-dietilamino-etil)-acetamida, se obtiene a partir del cloruro de cloroacetilo y dietilamina en CH₂Cl₂.

Ejemplos 132 y 133

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 126.1) con 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol/carbonato de cesio en DMF, obteniéndose una mezcla de N-[4-ciano-2-([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida y N-(4-ciano-2-cianometoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Estos compuestos se convierten con arreglo al procedimiento general D, obteniéndose

Ejemplo 132

288

296

el clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-
([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-meto-
xi-fenil)-2-etoxi-acetamida, EM 476,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 133

5 el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carba-
mimidoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-eto-
xi-acetamida, EM 450,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 134

De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace
10 reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-(2,6-di-
fluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 126.1) en
una reacción de Mitsunobu con 1H-bencimidazol-2-metanol. No
se consigue obtener puro el producto de esta reacción y se
convierte directamente en la (RS)-N-[2-(1H-benzoimidazol-2-
15 ilmetoxi)-4-carbamimidoil-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fe-
nil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general
D. Espuma blanca mate. EM 524,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 135

135.1

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace
reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-(2,6-di-
fluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 126.1) en
una reacción de Mitsunobu con [3aS,5R,6aR]-2,2-dimetil-
tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-ol (CAS 25494-07-9), obte-
25 niéndose la (RS)-N-[4-ciano-2-((3aS,5S,6aR)-2,2-dimetil-te-
trahidro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-iloxi)-bencil]-2-(2,6-di-
fluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Aceite incoloro. EM
517,3 ([M+H]⁺)

290

287

135.2

Se convierte la (RS)-N-[4-ciano-2-((3aS,5S,6aR)-2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-iloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-((1S,3R,4S)-3,4-dihidroxi-ciclopentiloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 494,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 136

10 136.1

A una solución de (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 126.1, 200 mg) y óxido de ciclopenteno (894 mg) en etanol (2 ml) se le añade carbonato potásico (18 mg). Se agita la mezcla a 105°C durante 17 h. Se concentra la mezcla y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 1:1), obteniéndose una mezcla de (RS) y (SR)-N-[4-ciano-2-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentiloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (148 mg). Aceite ligeramente amarillo. EM 461 ([M+H]⁺)

136.2

Se convierte la mezcla de (RS) y (SR)-N-[4-ciano-2-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentiloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en una mezcla de clorhidratos de la (RS) y (SR)-N-[4-carbamimidoil-2-((1RS,2RS)-2-hidroxi-ciclopentiloxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 478,1 ([M+H]⁺)

291

Ejemplo 137

Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético (ejemplo 66.1) al clorhidrato de la 2-(2-aminometil-5-ciano-fenoxi)-acetamida (ejemplo 123.2) con arreglo
5 al procedimiento general C. Se convierte el producto de esta reacción en la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 437,4 ([M+H]⁺)

10 **Ejemplo 138****138.1**

Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético (ejemplo 66.1) al clorhidrato del 4-aminometil-3-hidroxi-benzonitrilo (ejemplo 110.2) con arreglo al
15 procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Espuma incolora. EM 361,1 ([M-H]⁻)

138.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se
20 alquila la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con 2-cloro-N-metilacetamida/carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-2-metilcarbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en forma de espuma incolora. EM
25 434,2 ([M+H]⁺)

138.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2-metilcarbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en

el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-metilcarbamoylmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 451,2 ([M+H]⁺)

5 Empleado procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 138.2 y 138.3 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 138.1) en los compuestos siguientes:

Ejemplo 139

10 el clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(isopropilcarbamoil-metoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida, EM 479,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 140

15 el clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-[(4-fluor-fenilcarbamoil)-metoxi]-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida, EM 531,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 141

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxi-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 138.1) en una reacción de Mitsunobu con 2-hidroximetilpiridina. No se consigue obtener puro el producto de esta reacción y se convierte directamente en la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-2-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 471,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 142

142.1

Se enfría a 0°C en atmósfera de argón una solución de 3-fluor-4-formil-benzonitrilo (CAS 105942-10-7, 1 g) en THF (25 ml). A continuación se añaden trifluoretanol (3,36 g) y tert-butilato potásico (0,83 g). Se agita la mezcla durante 2 h. Se diluye la mezcla con EtOAc y se lava con agua. Se seca la fase org., se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 1:1), obteniéndose el 4-formil-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzonitrilo. Sólido amarillo.

10 **142.2**

De modo similar al descrito en el ejemplo 106.2 se hace reaccionar el 4-formil-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzonitrilo con clorhidrato de hidroxilamina y acetato sódico en etanol, obteniéndose el 4-(hidroxiimino-metil)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzonitrilo en forma de sólido amarillo.

142.3

De modo similar al descrito en el ejemplo 106.3 se reduce el 4-(hidroxiimino-metil)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzonitrilo a 4-aminometil-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzonitrilo empleando cinc en ácido acético.

142.4

Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético (ejemplo 66.1) al 4-aminometil-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-[4-ciano-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 445,0 ([M+H]⁺)

142.5

Se convierte la (RS)-N-[4-ciano-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencil]-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 462,1 ([M+H]⁺)

Ejemplos 143 y 144

Usando los procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 138.2 y 138.3, la (RS)-N-(4-ciano-2-hidroxibencil)-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 138.1) se convirtió en los siguientes compuestos:

Ejemplo 143: clorhidrato de (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida, MS 471.2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 144: clorhidrato de (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-4-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida, MS 471.1 ([M+H]⁺)

Ejemplo Referencial 145

A una solución bien agitada, enfriada con hielo de 3,5-difluorofenol (30.0 g) en CH₂Cl₂ (500 ml) bajo N₂ se le agregaron ter-butildifenilclorosilano (63.4 g) e imidazol (17.3 g). La mezcla de reacción se agitó 15 min antes de remover el baño de enfriamiento. Después de 3.5 h la reacción fue detenida mediante el lavado con sol. de HCl 1 N (2 x 300 ml y 1 x 200 ml), sol. de Na₂CO₃ ac. sat. (200 ml) y salmuera (200 ml). Las capas acuosas fueron extraídas con más CH₂Cl₂ (200 ml). Después del secado (MgSO₄) el solvente fue evaporado para obtener 84.8 g (100%) de ter-butil-(3,5-difluoro-fenoxi)-difenil-silano. Aceite incoloro. MS 368.1 (M⁺).

Ejemplo Referencial 146

Una solución bien agitada, bajo N_2 , de ter-butil(3,5-difluoro-fenoxi)-difenil-silano (20.0 g) y N,N,N',N'-pentametildietilentriamina (9.9 g) en THF seco (600 ml) se enfrió a $-75^\circ C$. Se agregó una sol. 1.6 M de BuLi en Hex (35.6 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó 1 h bajo enfriamiento ($-78^\circ C$). Se formó un precipitado blanco. Se adicionó etil éster del ácido glioxálico (50% en Tol, 22.2 g), y se agitó 2 h a $-78^\circ C$. El baño de enfriamiento fue removido y la solución clara se dejó tibia hasta $-10^\circ C$ (1h). Después de la dilución con TBME (500 ml) la mezcla se lavó con HCl 1N (2 x 500 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre $MgSO_4$, y el solvente fue evaporado. El producto crudo fue purificado mediante CC (Hept, luego Hept/ CH_2Cl_2 1:4). Se obtuvieron 27.9 g (60%) de etil éster del ácido (RS)-[4-(ter-butil-difenil-silanoxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético junto con 7.3 g (36%) de material de partida recuperado. Aceite viscoso incoloro. MS 488.4 ($[M+NH_4]^+$)

Ejemplo Referencial 147

A una solución bien agitada, bajo N_2 de etil éster del ácido (RS)-[4-(ter-butil-difenil-silanoxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético (149.2 g) en Tol (100 ml) se le agregó Ag_2O (14.7 g). La mezcla se calentó en un baño de aceite a $115-120^\circ C$, y se agregó lentamente yodoetano (12.8 ml) en Tol (50 ml) desde un embudo de goteo. Después de un total de 2 h y 4h, se agregó más yodoetano (7.7 ml cada una). Después de un total de 5.5 h, se detuvo el calentamiento y la mezcla se dejó en agitación durante la noche a TA. Los sólidos fueron filtrados sobre 1 cm de dicalita y se lavaron con AcOEt. El solvente fue evaporado para obtener 16.3 g de producto crudo como un aceite amarillo. La CC (Hept/ CH_2Cl_2 9:1 a

CH₂Cl₂ puro) produjo 10.5 (66%) de etil éster del ácido (RS)-[4-(ter-butil-difenil-silanoxi)-2,6-difluoro-fenil]-etoxi-acético junto con 2.6 g (17%) de material de partida recuperado. Aceite incoloro. MS 453.2 (4, [M-OEt]⁺), 441.1 (24, [M-tBu]⁺) 425.2 (100, [M-COOEt]⁺).

Ejemplo Referencial 148

A una solución de etil éster del ácido (RS)-[4-(ter-butil-difenil-silanoxi)-2,6-difluoro-fenil]-etoxi-acético (10.4 g) en una mezcla de THF (50 ml), MeOH (50 ml) y H₂O (20 ml), se le agregó LiOH.H₂O (1.75 g) y se agitó 2 h a 60°C. Después del enfriamiento, se agregó agua (240 ml) y la solución se lavó con TBME (240 ml). La capa acuosa fue recolectada, se adicionó TBME (240 ml) y la mezcla se acidificó con sol. de HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con una porción más de TBME. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y el solvente fue evaporado para obtener un aceite. Se obtuvo el ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-etoxi-acético (4.6 g, 95%) después de la adición de AcOEt, evaporación de este y secado a alto vacío durante la noche. Sólido color hueso. MS 231.1 ([M-H]⁻).

Ejemplo Referencial 149

El ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-etoxi-acético (2.3 g) se disolvió en DMF (75 ml) y se agregaron sucesivamente diclorhidrato de bencil éster del ácido [(4-aminometil-fenil)-imino-metil]-carbámico [preparado según Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet. Y. Herné, J. Forunier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. De Nanteuil, Synthetic Communications 1998, 28, 23, 4419-4429] (3.18

g) y HOBt (2.15 g). La suspensión fue enfriada en un baño de hielo y se agregó clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3.05 g). Se adicionó lentamente Et₃N (8.0 ml). La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche calentando hasta t_a. Después de remover el solvente, la precipitación de CH₂Cl₂/MeOH 19:1 produjo el producto. El secado durante la noche a alto vacío produjo 3.0 g (60 g) de bencil éster del ácido (RS)-[(4-{[2-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil}-fenil)-imino-metil]-carbámico. Sólido blanco. MS 498.3 ([M+H]⁺).

Ejemplo Referencial 150

Se disuelve el (RS)-[4-(tert-butil-difenil-silanoloxi)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acetato de etilo (6,85 g) en THF (135 ml) y se le añade una solución 1 M de TBAF en THF (15,1 ml). Pasadas 3 h se vierte la mezcla reaccionante sobre AcOEt (300 ml) y H₂O (300 ml). Se extrae la capa acuosa con dos porciones más de AcOEt (100 ml). Se reúnen las capas orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se evapora el disolvente. Se cristaliza en CH₂Cl₂ enfriado con hielo, obteniéndose 3,08 g (86 %) de (RS)-(2,6-difluor-4-

hidroxi-fenil)-etoxi-acetato de etilo. Cristales blancos. EM 258,9 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 151

Se disuelve el (RS)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbama-
to de bencilo (100 mg) en EtOH (2 ml). Se añade HCl 1,25 M en EtOH (0,1 ml) y se hidrogena la mezcla durante 1,5 h con 1 atm de H_2 en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de Pd al 10 % sobre carbón. Se filtra el catalizador y
se elimina el disolvente, obteniéndose 71 mg (88 %) de clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Polvo blanco. EM 364,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 152

152.1

A una mezcla de (RS)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbama-
to de bencilo (100 mg), N-(2-hidroxietil)morfolina (29 mg) y trifenilfosfina fijada sobre un polímero (~3 mmol/g, 167 mg) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añade azodicarboxilato de di-tert-butilo (93 mg) y se agita durante 22 h a t.a. Se filtra el polímero, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por HPLC, obteniéndose 28 mg (23 %) de (RS)-[[4-([2-[2,6-difluor-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil]-fenil]-imino-metil]-carbamato de bencilo.

152.2

Se disuelve el (RS)-[[4-([2-[2,6-difluor-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil]-fenil]-imino-

metil)-carbamato de bencilo (25 mg) en EtOH (2 ml) y se hidrogena a t.a. durante 2 h con 1 atm de H₂ en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de Pd al 10 % sobre carbón. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente, obteniéndose el diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida en un rendimiento cuantitativo por precipitación en AcOEt con una solución 4,6 N de HCl en AcOEt. Sólido blanco. EM 477,2 ([M+H]⁺).

10 **Ejemplos 153 y 154**

Los compuestos de los ejemplos 153 y 154 se obtienen de modo similar al descrito en el ejemplo 152.

153

15 El clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-fenetiloxi-fenil)-2-etoxi-acetamida a partir del fenetilalcohol. Sólido blanco. EM 468,2 ([M+H]⁺).

154

20 El clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida a partir del hidroximetilciclopropano. Sólido blanco. EM 418,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 155

25 A una mezcla de (RS)-[(4-{[2-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil}-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo (300 mg), etanol (61 mg) y trifenilfosfina fijada sobre un polímero (~3 mmol/g, 501 mg) en CH₂Cl₂ (6 ml) y DMF (1,5 ml) se le añade azodicarboxilato de di-tert-butilo (555 mg) y se agita a t.a. durante 60 h. Se filtra el

polímero, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por HPLC. Se disuelve el material resultante en MeOH (10 ml) y se acidifica la solución con 2 ml de HCl 1,25 M en MeOH y se hidrogena a t.a. durante 2 h con 1 atm de H₂ en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de Pd al 10 % sobre carbón. Se filtra, se evapora el disolvente, se purifica por HPLC y se forma el clorhidrato, obteniéndose 27 mg (10 %) del clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-acetamida. Sólido ligeramente amarillo. EM 392,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 156

156.1

Se disuelve el (RS)-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-etoxi-acetato de etilo (500 mg) en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añaden Cu(OAc)₂ (349 mg), ácido 4-metoxifenilborónico (876 mg) y tamices moleculares de 4Å, después se añade piridina (760 mg). Se agita la mezcla durante una noche, se filtra y se evapora el disolvente. Por CC (heptano/CH₂Cl₂ 1:4) se obtienen 455 mg (65 %) de (RS)-[2,6-difluor-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxi-acetato de etilo. Aceite amarillo.

156.2

Se disuelve el (RS)-[2,6-difluor-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxi-acetato de etilo (455 mg) en THF (2,4 ml), MeOH (2,4 ml) y H₂O (1,0 ml) y se le añade LiOH.H₂O (104 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 1 h. Se diluye la solución con H₂O fría (15 ml) y TBME (15 ml) y se acidifica con HCl 1 N. Se extrae la capa acuosa con dos porciones más de TBME (15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan

(MgSO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose 398 mg (95 %) de ácido (RS)-[2,6-difluor-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxi-acético. Sólido ceroso blanco. EM 336,9 ([M-H]⁻).

156.3

- 5 Se disuelve el ácido (RS)-[2,6-difluor-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxi-acético (398 mg) en DMF (15 ml). Se añade el diclorhidrato del [(4-aminometil-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo [obtenido con arreglo a Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet, Y. Hervé, J. Fournier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. De Nanteuil, Synthetic Communications 1998, 28, 23, 4419-4429] (367 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (254 mg) y se enfria la mezcla a 0°C. Se le añaden clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (254 mg) y trietilamina (1,38 ml) y se agita a 0°C durante 1 h y a t.a.
- 15 durante 5,5 h. Se evapora el disolvente y se recoge el residuo en H₂O (40 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera y se seca (MgSO₄). Se extraen las fases acuosas con dos porciones más de CH₂Cl₂. Se evapora el disolvente y se purifica por CC (de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 20 98:2), obteniéndose 228 mg (32 %) de (RS)-{[4-([2-[2,6-difluor-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil]-fenil]-imino-metil}-carbamato de bencilo. Espuma blanca. EM 602,0 ([M-H]⁻).

156.4

- 25 Se hidrogena el (RS)-{[4-([2-[2,6-difluor-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil]-fenil]-imino-metil}-carbamato de bencilo (181 mg) durante 3 h en MeOH (3 ml) a t.a. con 1 atm de H₂ en presencia de Pd al 10 % sobre

carbón (6 mg) y una solución 2 M de NH_3 en MeOH (75 μL). Se aísla la benzamidina libre por filtración y se evapora el disolvente, se disuelve en AcOEt (3 ml) y se trata con HCl 1 N, obteniéndose 109 mg (72 %) de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 470,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplos 157-161

Los compuestos de los ejemplos 157-161 se obtienen de modo similar al descrito en el ejemplo 156.

10 157.1

(RS)-[4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acetato de etilo. Aceite amarillo.

157.2

Ácido (RS)-[4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acético. Aceite amarillo. EM 366,9 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

157.3

(RS)-([4-([2-[4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil]-fenil]-imino-metil)-carbamato de bencilo. Espuma blanca. EM 632,2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

20 157.4

Clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 500,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

158.1

25 (RS)-[2,6-difluor-4-(3-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxi-acetato de etilo. Aceite incoloro. EM 384,4 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

158.2

300

Ácido (RS)-[2,6-difluor-4-(3-metoxi-fenoxi)-fenil]-etoxi-acético. Semisólido blanco mate. EM 356,4 ($[M+NH_4]^+$).

158.3

(RS)-{[4-((2-[2,6-difluor-4-(3-metoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil)-fenil]-imino-metil}-carbamato de bencilo. Espuma amarilla. EM 604,3 ($[M+H]^+$).

158.4

Clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(3-metoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. 10 Polvo blanco. EM 470,4 ($[M+H]^+$).

159.1

(RS)-[4-(3-acetilamino-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acetato de etilo. Aceite incoloro. EM 392,1 ($[M-H]^-$).

159.2

15 Ácido (RS)-[4-(3-acetilamino-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acético. Espuma ligeramente amarilla. EM 364,1 ($[M-H]^-$).

159.3

(RS)-{[4-((2-[4-(3-acetilamino-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil)-fenil]-imino-metil}-carbamato de bencilo. Aceite incoloro. EM 631,2 ($[M+H]^+$).

159.4

Clorhidrato de la (RS)-2-[4-(3-acetilamino-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida. 25 Sólido blanco mate. EM 495,4 ($[M-H]^-$).

160.1

(RS)-[4-(4-ciano-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acetato de etilo. Sólido blanco.

304

301

160.2

Ácido (RS)-[4-(4-ciano-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acético. Goma amarillenta. EM 332,4 ($[M-H]^-$).

160.3

5 (RS)-([4-([2-[4-(4-ciano-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil]-fenil]-imino-metil)-carbamato de bencilo. Polvo anaranjado. EM 599,5 ($[M+H]^+$).

160.4

10 Clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida. Espuma amarillenta. EM 465,5 ($[M+H]^+$).

161.1

(RS)-[2,6-difluor-4-(3-trifluormetoxi-fenoxi)-fenil]-etoxi-acetato de etilo. Aceite incoloro. EM 438,3 ($[M+NH_4]^+$).

15 161.2

Ácido (RS)-[2,6-difluor-4-(3-trifluormetoxi-fenoxi)-fenil]-etoxi-acético. Aceite amarillento. EM 391,3 ($[M-H]^-$).

161.3

20 (RS)-([4-([2-[2,6-difluor-4-(3-trifluormetoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil]-fenil]-imino-metil)-carbamato de bencilo. Polvo blanco mate. EM 658,3 ($[M+H]^+$).

161.4

25 Clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(3-trifluormetoxi-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Espuma blanca. EM 524,5 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 162

Se mantiene en atmósfera de N_2 una solución de (RS)-(2,6-difluor-4-hidroxifeníl)-etoxi-acetato de etilo (500 mg)

35

en piridina (5 ml) se colocó bajo N_2 y se enfrió hasta $0^\circ C$. Se adicionó Tf_2O (813 mg) y la solución resultante se dejó en agitación en el baño de hielo. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 50 ml de HCl 1N y hielo. El producto se extrajo con $AcOEt$. La capa orgánica se lavó con más HCl 1N (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (30 ml). Las capas acuosas fueron extraídas con más $AcOEt$. Después del secado ($MgSO_4$) el solvente fue vaporado para obtener 738 mg (98%) de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-etoxi-acético. Aceite amarillo. MS 393.4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo Referencial 163

A una solución de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-etoxi-acético (200 mg) y 2-(trimetilsilil)etanol (603 mg) en DMSO (2.5 ml) se le agregó trietilamina (1.8 ml) seguido de $Pd(OAc)_2$ (6 mg) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (11 mg). El frasco se colocó bajo monóxido de carbono y la mezcla de reacción se agitó 2 h a $70^\circ C$. Se adicionó $AcOEt$ (30 ml) y se lavó con HCl 1N (2 x 40 ml), agua (2 x 40 ml) y salmuera (30 ml). Después del secado ($MgSO_4$) el solvente fue evaporado. La CC (Hept/ $AcOEt$ 98:2) produjo 151 mg (76%) de 2-trimetilsilanil-etil éster del ácido (RS)-4-(etoxi-etoxicarbonil-metil)-3,5-difluoro-benzóico. Aceite incoloro. MS 406.6 ($[M+NH_4]^+$).

Ejemplo Referencial 164

El 2-trimetilsilanil-etil éster del ácido (RS)-4-(etoxi-etoxicarbonil-metil)-3,5-difluoro-benzóico (414 mg) se disolvió en DMF (1 ml) y se adicionó una sol. de TBAF 1 M en THF (1.12 ml). Después de 3.5 h se agregó más sol. de TBAF (0.5 ml). Se añadió $AcOEt$ (15 ml) y la solución se lavó con HCl 1N (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml).

Después del secado (Na_2SO_4) el solvente fue evaporado para producir 32 mg (100%) de ácido (RS)-4-(etoxi-etoxycarbonil-metil)-3,5-difluoro-benzóico. Aceite incoloro. MS 287.0 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Ejemplo 165

165.1

Se disolvió 1,1'-carbonildiimidazol (88 g) en THF (1 ml) y se agregó una solución de (RS)-4-(etoxi-etoxycarbonil-metil)-3,5-difluoro-benzóico (156 mg) en THF (1 ml). Después de 30 min de agitación a ta, se agregó isobutilamina (41 mg) y la mezcla se agitó 3 h. Se añadió AcOEt (20 ml) y la solución se lavó con HCl 1N (20 ml). La capa acuosa se extrajo con dos porciones más de AcOEt (20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se evapora

el disolvente. Por CC (heptano/AcOEt 3:1) se obtienen 125 mg (67 %) de (RS)-(2,6-difluor-4-isobutilcarbamoil-fenil)-etoxi-acetato de etilo. Sólido blanco.

165.2

A una solución de (RS)-(2,6-difluor-4-isobutilcarbamoil-fenil)-etoxi-acetato de etilo (125 mg) en una mezcla de THF (1 ml), MeOH (1 ml) y H_2O (0,5 ml) se le añade LiOH. $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (31 mg). Después de agitar a 60°C durante 1,5 h se añade AcOEt (10 ml) y se extrae el producto con H_2O (10 ml). Se recoge la capa acuosa, se acidifica con HCl 1 N y se extrae con AcOEt (2 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente, obteniéndose 76 mg

(66 %) de ácido (RS)-(2,6-difluor-4-isobutilcarbamoil-fenil)-etoxi-acético. Sólido blanco mate. EM 333,4 ([M+H]⁺).

165.3

Se disuelve el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-isobutilcarba-
5 moil-fenil)-etoxi-acético (71 mg) en DMF (3,5 ml) y se le
añaden sucesivamente el diclorhidrato del [(4-aminometil-
fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo [obtenido con
arreglo a Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet, Y. Hervé, J.
Fournier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. De Nanteuil,
10 Synthetic Communications 1998, 28, 23, 4419-4429] (88 mg),
diisopropilamina (114 mg) y tetrafluorborato de 2-(1H-benzo-
triazol-1-il)1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) (80 mg). Se
agita a t.a. durante 30 min, se añade AcOEt (10 ml) y se lava
la fase orgánica con HCl 1 N (2 x 10 ml), H₂O (10 ml) y
15 salmuera. Se extraen las fases acuosas con más AcOEt (10 ml).
Se seca (MgSO₄), se evapora el disolvente y se purifica el
producto en bruto por HPLC, obteniéndose 30 mg (23 %) de
(RS)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-isobutilcarbamoil-fenil)-2-etoxi-
acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo.
20 Sólido blanco. EM 581,4 ([M+H]⁺).

165.4

A una solución de [(4-([2-(2,6-difluor-4-isobutilcarba-
moil-fenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-
carbamato de bencilo (27 mg) en MeOH (1 ml) y NH₃ 2 M en MeOH
25 (0,3 ml) se le añade una punta de espátula de Pd al 10 %
sobre carbón. Se coloca la mezcla bajo 1 atm de H₂ y se agita
a t.a. durante 4 h. Se filtra y se evapora el disolvente,
obteniéndose 14 mg (64 %) del clorhidrato de la 4-(RS)-[(4-

carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3,5-difluor-N-isobutil-benzamida. Sólido blanco. EM 447,5 ([M+H]⁺).

Ejemplos 166-170

Los compuestos de los Ejemplos 116-170 se prepararon en analogía al ejemplo 165. En lugar de usar CDI para el primer paso de acoplamiento, los productos se prepararon siguiendo el procedimiento de acoplamiento mediado de TBTU descrito en el ejemplo 165.3.

166

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-N-etil- 3,5-difluoro-benzamida. Sólido amarillento. MS 419.4 ([M+H]⁺).

167

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3,5-difluoro-N-(2-metoxi-etil)-benzamida. Espuma amarilla. MS 449.5 ([M+H]⁺).

168

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-N-ciclopentil-3,5-difluoro-benzamida. Polvo amarillo. MS 459.6 ([M+H]⁺).

169

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3,5-difluoro-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida. Polvo amarillento. MS 473.3 ([M+H]⁺).

170

Clorhidrato de (RS)-4-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-N-ciclopropilmetil-3,5-difluoro-benzamida. MS 445.5 ([M+H]⁺).

Ejemplo Referencial 171

Se agregó ter-butidifenilclorosilano (76.8 g) durante 30 min a una solución enfriada (0°C) de 2,4-difluorofenol (34.6 g) e imidazol (19.9 g) en CH₂Cl₂ (400 ml). El baño de enfriamiento fue removido y la mezcla de reacción se agitó 2 h a t.a. antes de lavarla con H₂O (400 ml), NaHCO₃ ac. al 5% (300 ml) y salmuera. Las capas acuosas fueron extraídas con dos porciones más de CH₂Cl₂ (150 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado para obtener 102 g (99%) de ter-butil-(2,4-difluoro-fenoxi)-difenil-silano. Líquido incoloro.

Ejemplo Referencial 172

Una solución bajo Ar de ter-butil-(2,4-difluoro-fenoxi)-difenil-silano (102 g) y 1,1,4,7,7-pentametildietilentriamina (50.6 g) en DME (800 ml) se enfrió hasta -70°C antes de la adición de n-BuLi 1.6 N en hexano (182 ml) por un período de 1 h. La solución amarilla se agitó 1 h a -70°C. Se agregó etil éster del ácido glioxálico al 50% en tolueno (113 g) por un período de 1 h. La mezcla de reacción se agitó 2 h más a -70°C antes del calentamiento por 1 h hasta 0°C. Se adicionó sol. de NH₄ sat. (300 ml) y el pH se bajó hasta pH = 6, con HCl 2N. El producto se extrajo con AcOEt (2 x 400 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera (500 ml) y secadas (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado. La CC (Hept a Hept/AcOEt 9:1) produjo 70.8 g (54%) de etil éster de (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silanoloxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético. Aceite amarillento. MS 488.5 ([M+H]⁺).

Ejemplo Referencial 173

Una mezcla de etil éster de (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silanoloxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético (70.8 g), Ag₂O (69.7 g) y yodoetano (117 g) en Tol (700 ml) se

302

agitó 68 h a 90°C. Después de la filtración y evaporación del solvente, el producto fue separado del material de partida remanente mediante MPLC (Hept a Hept/AcOEt 1:9). El procedimiento fue repetido con el material de partida recuperado. Se obtuvieron 62.5 g de etil éster del ácido (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silaniilo)-2,6-difluoro-fenil]-etoxi-acético. Aceite amarillo claro. MS 498.3 (1, M⁺); 441.1 (73, [M-tBu]⁺); 425.2 (33, [M-COOEt]⁺).

Ejemplo referencial 174

A una solución de etil éster del ácido (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silaniilo)-2,6-difluoro-fenil]-etoxi-acético (62.5 g) en THF (250 ml) y MeOH (250 ml) se agregó H₂O (200 ml) y LiOH.H₂O (10.5 g) y se agitó 2 h a 65°C. El MeOH y THF fueron evaporados y el residuo acuoso se lavó con Hept/Et₂O 9:1 (2 x 150 ml). Las capas orgánicas fueron extraídas con dos porciones de H₂O (200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enfriadas en un baño de hielo y acidificadas con 35 ml de HCl ac. al 25%. La extracción con AcOEt (3 x 200 ml) seguido del lavado con salmuera, secado (Na₂SO₄) y evaporación de el solvente, produjo 28.7 g (99%) de ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-etoxi-acético. Aceite viscoso amarillo. MS 231.2 ([M-H]⁻).

Ejemplo referencial 174a

Una solución de ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-etoxi-acético (14.8 g) en EtOH (200 ml) y HCl 1.25 N en EtOH (60 ml) se agitó durante la noche a ta. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado mediante CC (AcOEt/Hept 1:1) para obtener 15.5 g (93%) de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-etoxi-acético. Sólido color hueso. MS 258.9 ([M-H]⁻).

311

Ejemplo Referencial 175

A una solución de ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-etoxi-acético (12.0 g) en DMF (600 ml) se le agregó el diclorhidrato de [(4-aminometil-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo [obtenido con arreglo a Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet, Y. Hervé, J. Fournier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. De Nanteuil, Synthetic Communications 1998, 28, 23, 4419-4429] (18,2 g) y 1-hidroxibenzotriazol. Se enfría la mezcla a 0-5°C y se le añaden EDC (15,8 g) y trietilamina (62 ml). Se agita la mezcla 1 h a 0-5°C y una noche a t.a. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en CH₂Cl₂ y se lava con H₂O (600 ml) y salmuera (300 ml). Se extraen las fases acuosas con más CH₂Cl₂ (2 x 300 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Por CC (CH₂Cl₂/NH₃ 2 N en MeOH de 97:3 a 19:1) se obtienen 10,2 g (40 %) de (RS)-[(4-([2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo. Espuma blanca. EM 498,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 176

Se disuelve el (RS)-[(4-([2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbama-

to de bencilo (250 mg) en EtOH (20 ml) y se añade HCl 0,9 N en EtOH (5 ml). Se agita durante 10 min, se añade Pd al 10 % sobre carbón (11 mg) y se hidrogena la mezcla a t.a. con 1 atm de H₂ durante 2 h. Se filtra, se evapora el disolvente y se tritura con MeCN (4 ml), de este modo se obtiene el producto sólido que se lava con dos porciones de Et₂O (5 ml). Se seca a 50°C con vacío, obteniéndose 175 mg (87 %) de clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 364,0 ([M+H]⁺).

Ejemplos 177-207, 207a, 207b

Los compuestos de los ejemplos 177-207b se obtienen en dos etapas (E1/E2 y F1/F2) a partir del (RS)-[(4-([2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo y un alcohol apropiado por los procedimientos siguientes:

Procedimiento E1

Se agita a t.a. durante 2 días una mezcla de 1,0 equivalente de (RS)-[(4-([2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo, 1,1 equivalentes de alcohol, aprox. 2 equivalentes de trifenilfosfina fijada sobre un polímero (~3 mM/g) y 2,0 equivalentes de azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se absorbe la mezcla reaccionante en un lecho de 20 g de gel de sílice y se purifica el producto por cromatografía (sistema CH₂Cl₂/NH₃ 2 N en MeOH).

Procedimiento E2

Igual que el procedimiento E1, pero con 1,25 equivalentes de alcohol y una agitación de 40 h.

Procedimiento F1

Se hidrogenan los productos del procedimiento E a t.a.
5 con 1 atm de H₂ en EtOH/HCl 1,25 N en EtOH 5:1 en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de Pd al 10 % sobre carbón. Se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose los compuestos finales.

Procedimiento F2

10 Igual que F1, pero en MeOH en lugar de EtOH. Si fuera necesario, los compuestos finales se purifican por HPLC.

n°	Nombre	Alcohol	Proc.	Aspecto	EM [M+H] ⁺
177	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-{3-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-2,6-difluor-fenil}-acetamida	monoetiléter del dietilenglicol	E1/F1	espuma parduzca	480,1
178	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida	3-dimetil-amino-1-propanol	E1/F1	espuma amarillenta	449,1
179	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil)-2-etoxi-acetamida	monometiléter del trietilenglicol	E1/F1	espuma parduzca	510,3
180	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(3-piridin-4-il-propoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	4-piridina-propanol	E1/F1	espuma parduzca	483,1

311

181	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina	E1/F1	espuma parduzca	461,0
182	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	1-metil-ciclopropanometanol	E1/F1	sólido blanco	432,0
183	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	1-(2-hidroxi-etil)-piperidina	E2/F2	espuma amarilla	475,8
184	clorhidrato de (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(3-cloro-2-hidroximetil-2-metil-propoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida	3-metil-3-oxetanol	E2/F1	espuma blanca mate	484,2
185	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-[3-(2-etoxi-etoxi)-2,6-difluor-fenil]-acetamida	2-etoxi-etanol	E2/F2	espuma parduzca	436,2
186	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	2-metoxi-etanol	E2/F2	espuma parduzca	422,1
187	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida	3-dimetil-amino-2,2-dimetil-1-propanol	E2/F2	espuma blanca	477,1
188	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-tiofen-2-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	2-(2-tienil)-etanol	E2/F2	espuma parduzca	474,1

315

189	clorhidrato de (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	tetrahidro-furfurilalcohol	E2/F2	espuma parduzca	448,1
190	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-isobutoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida	2-metil-propanol	E2/F2	sólido blanco	420,1
191	clorhidrato de (RS,RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-metil-ciclopropilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	2-metil-ciclopropano-metanol	E2/F2	espuma parduzca	432,0
192	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(2-ciclopropil-etoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida	2-ciclopropil-etanol	E2/F2	espuma blanca	432,2
193	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(3-etoxi-2,6-difluor-fenil)-acetamida	etanol	E2/F2	espuma amarillenta	391,9
194	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-propoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida	1-propanol	E2/F2	espuma parduzca	406,0
195	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-ciclopropilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida	hidroxi-metil-ciclopropano	E2/F2	espuma parduzca	417,9
196	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida	2-dimetil-aminoetanol	E2/F2	espuma parduzca	434,9

197	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-ciclobutilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida	ciclobutano-metanol	E2/F2	espuma parduzca	432,0
198	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil)-2-etoxi-acetamida	N-(2-hidroxi-etil)-2-pirrolidona	E2/F2	espuma parduzca	475,0
199	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(3,3,3-trifluor-propoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	3,3,3-trifluor-1-propanol	E2/F2	espuma parduzca	460,1
200	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	3-(2-hidroxi-etil)piridina	E2/F2	espuma amarilla	469,9
201	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-dietilcarbamoilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida	N,N-dietil-2-hidroxi-acetamida	E2/F2	espuma parduzca	477,1
202	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	N-(2-hidroxi-etil)-morfolina	E2/F2	espuma parduzca	477,0
203	diclorhidrato de (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	1-metil-3-piperidina-metanol	E2/F2	espuma parduzca	475,0
204	diclorhidrato de (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	1-metil-2-piperidina-metanol	E2/F2	aceite parduzco	475,2

314

205	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	2-(2-hidroxi-etil)piridina	E2/F2	espuma amarilla	469,0
206	diclorhidrato de (RS,RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	2-piperidina-etanol	E2/F2	espuma parduzca	475,0
207	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida	metanol (3 equivalentes)	E2/F2	espuma blanca mate	378,5
207 a	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-ciclohexiloxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida	ciclohexanol	E2/F2	sólido blanco mate	446,0
207b	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	1-tert-butoxi-carbonil-4-hidroxipiperidina	E2/F2	espuma blanca mate	447,5

Ejemplo 208

208.1

A una solución de (RS)-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-etoxi-acetato de etilo (320 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añade en atmósfera de Ar acetato de cobre(II) (230 mg), ácido 4-fluorbencenoborónico (516 mg) y tamices moleculares de 4Å en polvo (2 g). Se añade la trietilamina (622 mg) y se agita la mezcla a t.a. durante 40 h. Se separan los sólidos por filtración y se evapora el disolvente. Por CC (AcOEt:heptano de 1:9 a 1:1) se obtienen 154 mg de (RS)-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-etoxi-acetato de etilo en forma de aceite parduzco.

208.2

Se disuelve el (R,S)-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-etoxi-acetato de etilo (145 mg) en MeOH/THF 1:1 (2 ml) y H₂O (0,5 ml) y se le añade LiOH.H₂O (36 mg). Se agita la
5 solución a 60°C durante 2 h. Se evaporan el THF y el MeOH y se diluye el residuo con H₂O (10 ml) y se acidifica con HCl 1 N (pH = 2). Se extrae el producto con AcOEt (2 x 30 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera (20 ml). Se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose 140 mg de
10 ácido (RS)-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-etoxi-acético en forma de aceite amarillento.

208.3

A una solución de ácido (RS)-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-etoxi-acético (140 mg) en DMF (5 ml) se le
15 añade diclorhidrato de [(4-aminometil-fenil)-imino-metil]-carbamato de bencilo (149 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (92 mg). Se enfría la mezcla a 0-5°C y se le añade EDC (130 mg) y trietilamina (0,5 ml). Se agita a 0-5°C durante 2 h, se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre H₂O (25
20 ml) y AcOEt (25 ml). Se extrae la capa acuosa con más AcOEt (25 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Por CC (AcOEt/heptano de 1:3 a 4:1) se obtienen 120 mg de (R,S)-N-[4-(amino-benciloxicarbonimidooilimino-metil)-bencil]-2-[2,6-
25 difluor-3-(4-fluor-fenoxi)fenil]-2-etoxi-acetamida en forma de cristales blancos.

208.4

Se disuelve la (R,S)-N-[4-(amino-benciloxicarbonimidilimino-metil)-bencil]-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida (120 mg) en MeOH (10 ml) y se le añade HCl 1,25 N en MeOH (2 ml). Se hidrogena la mezcla a t.a. durante 1 h con 1 atm de H₂ y en presencia de Pd al 10 % sobre carbón (12 mg). Se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose el clorhidrato de la (R,S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida por cristalización en MeCN/Et₂O. Sólido blanco. EM 458,5 ([M+H]⁺).

Ejemplos 209-212

Los compuestos de los ejemplos 209-212 se obtienen de modo similar al descrito en el ejemplo 208:

n°	Nombre	Aspecto	EM [M+H] ⁺
209	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(piridin-3-iloxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	espuma blanca mate	441,5
210	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(3-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	cristales blancos	508,1
211	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3- <i>m</i> -toliloxi-fenil)-2-etoxi-acetamida	cristales blancos	454,1
212	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-[3-(3-etoxi-fenoxi)-2,6-difluor-fenil]-acetamida	cristales blancos	484,1

Ejemplo 213

A una mezcla enfriada con hielo de ácido (RS)-(2,6-difluor-3-hidroxifenil)-etoxi-acético, clorhidrato del 4-aminometil-benzonitrilo (10,6 g) y 1-hidroxibenzotriazol (9,8

g) en DMF (140 ml) se le añaden en atmósfera de argón EDC (13,9 g) y trietilamina (55 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 2,5 h y a t.a. durante 2 d. Se evapora el disolvente y se añade H₂O (250 ml). Se extrae el producto con AcOEt (2 x 200 ml). Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa al 5 % de NaHCO₃ (100 ml) y con salmuera 100 ml). Se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Por CC (AcOEt/heptano 2:3) se obtienen 7,66 g (49 %) de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroxifenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 364,1 ([M+NH₄]⁺).

Procedimiento general G para la obtención de las N-hidroxi-benzamidinas

Se disuelve 1,0 equivalente del benzonitrilo en EtOH y se le añaden 5,0 equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina y trietilamina. Se agita la solución durante una noche y después se le añaden otros 5,0 equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina y trietilamina. Se agita de nuevo durante una noche y se aíslan los productos por evaporación del disolvente y CC.

Procedimiento general H para la reducción de las N-hidroxi-benzamidinas

Se hidrogenan las N-hidroxi-benzamidinas en EtOH a t.a. durante una noche con 1 atm de H₂ en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de Pd al 10 % sobre carbón y 10 equivalentes de AcOH. Se aíslan los productos por filtración y evaporación del disolvente. Si es necesario se realiza una cristalización o una cromatografía CC.

Ejemplo 214

A una solución de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (200 mg) en DMF (10 ml) se le añade en atmósfera de Ar CsCO₃ (226 mg) y 3-bromopentano (105 mg). Se agita la solución a 80°C durante una noche. Se evapora el disolvente y se recoge el residuo en H₂O (50 ml). Se extrae el producto con AcOEt (2 x 100 ml). Se lavan las fases orgánicas con H₂O (2 x 50 ml), se secan (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Por CC (de AcOEt/heptano 2:3 a AcOEt) se obtienen 190 mg (79 %) de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-[3-(1-etil-propoxi)-2,6-difluor-fenil]-acetamida. Se convierte este material en el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-[3-(1-etil-propoxi)-2,6-difluor-fenil]-acetamida por la secuencia de procedimientos G y H. Sólido blanco mate. EM 434,4 ([M+H]⁺).

Ejemplos 215-216

El ejemplo 215 se preparó en analogía al ejemplo 214. El ejemplo 216 se preparó a partir de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamina mediante una secuencia de procedimientos de E2, G y H.

No.	Nombre	Apariencia MS	[M+H] ⁺
215	Acetato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-ciclopentiloxi-2,6-difluoro-fenil)-2-etoxi-acetamida	Sólido café	432.5
216	Acetato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-[2,6-difluoro-3-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida	Sólido blanco	448.1

Ejemplo Referencial 217

Una solución bajo Ar de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxifenil)-2-etoxiacetamina (5.0 g) en piridina (50 ml) se enfrió a -10°C , y se agregó ácido trifluorometanosulfónico anhídrido (4.5 g) por un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó 2 h a 0°C . Se agregó más ácido trifluorometanosulfónico anhídrido (4.5 g) durante 30 min, y se agitó 30 min más a 0°C . La piridina fue evaporada, se agregó H_2O (200 ml), y el producto se extrajo con AcOEt (2 x 100 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, combinadas y secadas (Na_2SO_4), antes de la evaporación del solvente. La CC (AcOEt/Hept a AcOEt) produjo 6.2 g (89%) de 3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-etoximetil]-2,4-difluorofenil éster del ácido (R,S)-trifluorometanosulfónico. Aceite amarillo. MS 479.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Procedimiento general I para la reducción de las N-hidroxi-benzamidinas:

A una solución 0,015 M de la N-hidroxi-benzamidina en EtOH se le añade AcOH (10 equivalentes) y Ni Raney (2,5 equivalentes, tipo 313 Z de Degussa). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche. Se separa el catalizador por filtración, se evapora el disolvente, se añade H_2O (3/5 del volumen inicial de EtOH) y se trata la mezcla con una solución acuosa al 25 % de NH_4OH (1/5 del volumen inicial de EtOH). Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por CC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ al 25 % en agua). Después de tratar una solución metanólica con HCl 1,25 N/MeOH se aíslan los productos en forma de clorhidratos.

Ejemplo 218

218.1

A una solución de (RS)-trifluor-metanosulfonato de 3-
[(4-ciáno-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2,4-difluor-fenilo
(570 mg) en dioxano (20 ml) se le añaden bis(pinacolato)-
5 diboro (454 mg), KOAc seco (351 mg) y $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ (25 mg).
Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 24 h. Se
enfria a t.a., se añaden 5-bromopiridina (377 mg), una
solución acuosa 2 N de Na_2CO_3 (6 ml) y $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ (25 mg).
Se agita la mezcla resultante a 90°C durante 1 h. Se separan
10 los sólidos por filtración y se lava con H_2O (100 ml) y AcOEt
(80 ml). Se aísla la capa acuosa y se extrae con más AcOEt
(100 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera (2 X 80
ml), se reúnen y se secan con Na_2SO_4 . Se evapora el
disolvente y se purifica el producto en bruto por CC
15 (AcOEt/heptano de 3:7 a 3:1), obteniéndose 315 mg (65 %) de
(RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-piridin-2-il-fenil)-
2-etoxi-acetamida. Aceite incoloro. EM 408,3 ($[M+H]^+$).

218.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-
20 3-piridin-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida (310 mg) en la (RS)-
2-(2,6-difluor-3-piridin-2-il-fenil)-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxi-
carbamimidoil)-bencil]-acetamida (320 mg, 95 %) con arreglo
al procedimiento G. Aceite incoloro. EM 441,3 ($[M+H]^+$).

218.3

25 Se convierte la (RS)-2-(2,6-difluor-3-piridin-2-il-fe-
nil)-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida
(315 mg) en el diclorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-
bencil)-2-(2,6-difluor-3-piridin-2-il-fenil)-2-etoxi-acetami-

da (225 mg, 63%) con arreglo al procedimiento I. Espuma blanca mate. EM 425,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplos 219-222

Los ejemplos 219-222 se prepararon en analogía al ejemplo 218:

No.	Nombre	Aril-X	Aparienc ia	MS $[M+H]^+$
219	Diclorhidrato (RS)-N-(4- carbamimidoil- bencil)-2-[2,6- difluoro-3-(6-metoxi- piridin-3-il)-fenil]- 2-etoxi-acetamida	de 5-bromo-2- metoxi- piridina	Espuma color hueso	455.5
220	Diclorhidrato (RS)-N-(4- carbamimidoil- bencil)-2-(2,6- difluoro-3-piridin-3- il-fenil)-2-etoxi- acetamida	de 3- bromopirid ina	Espuma color hueso	425.4
221	Diclorhidrato (RS)-N-(4- carbamimidoil- bencil)-2-(2,6- difluoro-3-pirimidin- 5-il-fenil)-2-etoxi- acetamida	de 5-bromo- pirimidina	Espuma blanca	426.4
222	Diclorhidrato (RS)-N-(4- carbamimidoil- bencil)-2-(2,6- difluoro-3-piridin-4- il-fenil)-2-etoxi- acetamida	de 4- yodopiridi na	Espuma amarille nta	425.3

Ejemplo Referencial 223

El etil éster del ácido (RS)-[3-ter-butil-difenil-silaniloxi)-2,6-difluoro-fenil]-metoxi-acético se preparó en analogía al ejemplo 173, a partir del etil éster del

ácido (RS)-[3-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-2,6-difluoro-fenil]-hidroxi-acético y yodometano. Aceite amarillento. MS 484.2 (4, $[M^+]^+$); 427.1 (29, $[M-tBu]^+$); 411.2 (14, $[M-COOEt]^+$).

Ejemplo Referencial 224

Una solución 1.0 M de TBAF en THF (100 ml) se agregó bajo agitación a una solución de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético (38.5 g) en THF (500 ml).

La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta antes de la evaporación del solvente. El residuo se dividió entre 600 ml de AcOEt/H₂O 1:1 y se extrajo con más AcOEt (200 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera 200 ml, combinadas y secadas sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del solvente, la CC (CH₂Cl₂, luego CH₂Cl₂/NH₃ 2N en MeOH 97:3) produjo 18.3 g (94%) de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético. Sólido amarillento. MS 245.3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo Referencial 225

Una solución de etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético (11.6 g) y LiOH.H₂O en THF (40 ml), MeOH (40 ml) y H₂O se agitó 2 h a 65°C. Los solventes orgánicos fueron evaporados, se agregó H₂O (50 ml) y el pH se disminuyó con HCl 2N hasta pH = 2. El

producto se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera (100 ml), combinadas y secadas (Na_2SO_4). La evaporación del solvente produjo 9.6 g (94%) de ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético. Sólido blanco. MS 217.1 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Ejemplo Referencial 226

La (RS)-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida se preparó a partir del ácido (RS)-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-metoxi-acético en analogía a la (RS)-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 213). Espuma blanca. MS 330.8 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Ejemplo Referencial 227

El 3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-fenil éster del ácido (RS)-trifluoro-metanosulfónico se preparó a partir de la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en analogía al 3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-2,4-difluoro-fenil éster del ácido (RS)-trifluoro-metanosulfónico (ejemplo 217). Aceite amarillo. MS 482.3 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

Procedimiento general K para la reacción de adición de Suzuki:

A una solución 0,1 M de (RS)-trifluor-metanosulfonato de 3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluor-fenilo (1,0 equivalente) en tolueno se le añade K_2CO_3 (1,5 equivalentes) y el ácido borónico (2,0 equivalentes). Se desgasifica la solución por borboteo de Ar a través de ella durante 10 min, después se añade $[\text{Pd}(\text{PPh})_4]$ (0,03 equivalentes). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche y después se aísla el producto por CC (AcOEt/heptano).

Ejemplos 228-233

Los compuestos de los ejemplos 228-233 se obtienen a partir del (RS)-trifluor-metanosulfonato de 3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluor-fenilo llevando a cabo sucesivamente los procedimientos K, G y H. Se modifica el procedimiento H sustituyendo el HCl por 10 equivalentes de AcOH.

n°	Nombre	RB(OH) ₂	Aspecto	EM [M+H] ⁺
228	(RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-difluor-3'-metil-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida	ácido <i>m</i> -tolil-borónico	cristales blancos	424,0
229	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-difluor-4'-metil-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida	ácido 4-metil-benceno-borónico	espuma anaranjada	424,4
230	acetato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-(2,4,4'-trifluor-bifenil-3-il)-acetamida	ácido 4-fluor-benceno-borónico	sólido blanco	428,5
231	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-difluor-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida	ácido 4-(metil-tio)-fenil-borónico	sólido blanco	456,4
232	acetato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-difluor-3'-trifluormetil-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida	ácido 3-(trifluor-metil)-fenil-borónico	sólido blanco	478,3
233	clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-difluor-4'-metoxi-bifenil-3-il)-2-metoxi-acetamida	ácido 4-metoxi-fenil-borónico	sólido blanco	440,5

Ejemplo Referencial 234

A una solución en DMSO (40 ml) de 3-[(4-cianobencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-fenil éster del ácido (RS)-trifluoro-metanosulfónico (5.0 g) se le agregó MeOH (21.8 ml), Et₃N (4.5 ml), [Pd(OAc)₂] (73 mg) y 1,3-bis-(difenilfosfino)propano. La solución se saturó con monóxido de carbono. La mezcla de reacción oscura se agitó 2 h a 70°C y 1 atm de monóxido de carbono. La mezcla se vertió sobre H₂O enfriada con hielo (400 ml) y sol. de HCl 2N ac. (30 ml). El producto se extrajo con AcOEt (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 200ml), combinaron y secaron sobre Na₂SO₄. El solvente fue evaporado y el residuo se fraccionó mediante CC (AcOEt/Hept 1:9 a 4:1) para obtener 2.45 g (61%) de metil éster del ácido (RS)-3-[(4-cianobencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-benzóico. Sólido amarillento.

325

Ejemplo Referencial 235

Una solución de metil éster del ácido (RS)-3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-benzóico (2.05 g) y LiOH.H₂O (241 mg) en THF/MeOH/H₂O 1:1:0.5 (75 ml) se agitó 1 h a ta. Los solventes orgánicos fueron evaporados, se agregó H₂O enfriada con hielo (50 ml) y el pH se disminuyó (pH = 2) mediante la adición de sol. de HCl ac. 2N. El producto se extrajo con AcOEt (2 x 120 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera (100 ml), combinadas y secadas sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente produjo 1.80 g de ácido (RS)-3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-benzóico. Sólido blanco. MS 359.4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 236

236.1

A una solución bajo Ar de ácido (RS)-3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluoro-benzóico (150 mg) en DMF (2 ml) se le agregó 1,1'-carbonildiimidazol (74 mg). La mezcla de reacción se agitó 15 min a ta antes de la adición de morfolina. Después de agitación 2 h a ta, se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (289 mg) y Et₃N (0.3 ml). La mezcla de reacción se agitó 20 h a ta, luego se vertió sobre H₂O (20 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera y secadas (Na₂SO₄), y el solvente fue evaporado. La CC (AcOEt/MeOH 99:1 a 9:1) produjo 111 mg (58%) de (RS)-2-[2,6-difluoro-3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco. MS 463.5 ([M+H]⁺).

329

236.2

Una solución de (RS)-2-[2,6-difluoro-3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida (125 mg) se hidrogenó 2 días a t.a. y con 1 atm de H₂ en presencia de Pd al 10 % sobre carbón (13 mg) y AcOH (143 mg). Se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente, obteniéndose 115 mg del acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 447,1 ([M+H]⁺).

Ejemplos 237-241

Los compuestos de los ejemplos 237-241 se obtienen de modo similar al descrito en el ejemplo 236:

n°	Nombre	Amina	Aspecto	EM [M+H] ⁺
237	acetato de (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-N-etil-2,4-difluor-benzamida	clorhidrato de etilamina	sólido blanco mate	405,3
238	acetato de (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluor-N-(2-metoxi-etil)-benzamida	2-metoxi-etilamina	sólido blanco mate	435,3
239	acetato de (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-N,N-dietil-2,4-difluor-benzamida	dietilamina	espuma blanca mate	433,4
240	acetato de (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluor-N-(2,2,2-trifluor-etil)-benzamida	2,2,2-trifluor-etilamina	sólido blanco mate	459,1

241	acetato de (RS)-3-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoyl)-metoxi-metil]-N-ciclopropilmetil-2,4-difluor-benzamida	aminometil-ciclopropano	sólido blanco mate	431,4
-----	---	-------------------------	-----------------------	-------

Ejemplos 242-244

Los compuestos de los ejemplos 242-244 se obtienen a partir de la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida por un seguido de etapas 5 que consiste en una reacción de Mitsunobu (procedimiento E2), la formación de las N-hidroxi-benzamidinas (procedimiento G) y la reducción a benzamidinas (procedimiento I).

n°	Nombre	ROH	Aspecto	EM [M+H] ⁺
242	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida	2-(hidroxi-metil)-piridina)	espuma blanca	441,5
243	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida	3-(hidroxi-metil)-piridina	espuma blanca mate	441,3
244	diclorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida	4-(hidroxi-metil)-piridina	espuma verduzca	441,4

Ejemplo 245

Acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida 10

245.1

A una solución de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (370 mg) en 1,2-di-

cloroetano (10 ml) se le añade acetato de cobre(II) (222 mg), ácido 4-fluorbenzoico (467 mg) y tamices moleculares de 4Å en polvo (2 g). Se añade Et₃N (563 mg) y se agita la mezcla a t.a. durante 2 días. Se pasa la mezcla a través de gel de sílice, eluyendo con AcOEt. Por CC (AcOEt/heptano de 1:3 a 3:1) se obtienen 203 mg (61 %) de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Aceite amarillo. EM 427,0 ([M+H]⁺).

245.2

10 Se transforma la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida (200 mg) en (RS)-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida (174 mg, 81 %) por el procedimiento G.

15 245

Se reduce la (RS)-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida (173 mg) por el procedimiento H, obteniéndose 176 mg (93 %) de acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Cristales blancos. EM 444,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 246

Se obtiene el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(piridin-3-iloxi)-fenil]-2-metoxi-acetamida de modo similar al descrito en el ejemplo 245. Cristales blancos mate. EM 427,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 247**247.1**

A una solución de (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 69.1, 247 mg) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se le añade tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (73 mg). Después se añaden una solución de ácido fenilborónico (118 mg) en EtOH (2,1 ml) y una solución de carbonato sódico (563 mg) en agua (3 ml). Se agita la mezcla a 85°C durante 1,5 h. Se filtran los sólidos y se concentra el líquido filtrado por evaporación. Se purifica el producto por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 2:1 => EtOAc), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida (172 mg). Sólido blanco mate. EM 393,1 ([M+H]⁺)

247.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 410,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 248

248.1

Se hace reaccionar el 4-bromo-2,6-difluorbenzaldehído en bruto, descrito en el ejemplo 69.1, con arreglo al procedimiento general A empleando como disolvente una mezcla de etanol/dioxano. A continuación se hace reaccionar el producto anterior con 4-aminometilbenzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida. Aceite amarillo.

248.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 247.1 se hace reaccionar la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida con ácido fenilborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida. Sólido amarillo. EM 407,3 ($[M+H]^+$)

248.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 424,4 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 249

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 248.2 y 248.3 se convierte la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida en el ácido (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(1H-indol-5-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida-acético. Sólido incoloro. EM 463,0 ($[M+H]^+$)

20 Ejemplo 250**250.1**

De modo similar al descrito en el ejemplo 247.1 se hace reaccionar la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 248.1) con el ácido 2-furanoborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-furan-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 397,0 ($[M+H]^+$)

250.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 15.5 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-furan-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida con clorhidrato de hidroxilamina, obteniéndose la (RS)-2-(2,6-difluor-4-furan-2-il-fenil)-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-acetamida. Sólido incoloro. EM 430,0 ($[M+H]^+$)

250.3

De modo similar al descrito en el ejemplo 37.5 se reduce la (RS)-2-(2,6-difluor-4-furan-2-il-fenil)-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-acetamida, obteniéndose el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-furan-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 414,0 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 251

Como producto secundario del ejemplo 250.3 se obtiene el ácido N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(tetrahydrofuran-2-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida-acético. Sólido blanco mate. EM 418,0 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 252

252.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 247.1 se hace reaccionar la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 248.1) con ácido 3-hidroxifenilborónico. Se alquila el producto de esta reacción con bromoacetato de etilo y carbonato de cesio en DMF (de modo similar al descrito en el ejemplo 16.4), obteniéndose el (RS)-(4'-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3',5'-di-

fluor-bifenil-3-iloxi)-acetato de etilo. Aceite incoloro. EM 509,1 ([M+H]⁺)

252.2

Se convierte el (RS)-{4'-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-3-iloxi)-acetato de etilo en el clorhidrato del (RS)-{4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-3-iloxi)-acetato de etilo con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 526,2 ([M+H]⁺)

10 252.3

De modo similar al descrito en el ejemplo 20.1 se hidroliza el clorhidrato del (RS)-{4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-3-iloxi)-acetato de etilo en ácido (RS)-{4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-3-iloxi)-acético. Sólido incoloro. EM 498,3 ([M+H]⁺)

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 252.1 y 252.2 se convierte la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 20 248.1) en los compuestos siguientes:

Ejemplo 253

clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3'-carbamoilmetoxi-3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida, EM 497,2 ([M+H]⁺)

25 Ejemplo 254

clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3,5-difluor-3'-(2-hidroxietoxi)-bifenil-4-il]-2-etoxi-acetamida, EM 484,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 255

clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3'-(3-dimetilamino-propoxi)-3,5-difluor-bifenil-4-il]-2-etoxi-acetamida, EM 525,3 ([M+H]⁺)

5 **Ejemplo 256****256.1**

De modo similar al descrito en el ejemplo 247.1 se hace reaccionar la (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 248.1) con el ácido 2-
10 hidroxifenilborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 423,0 ([M+H]⁺)

256.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace
15 reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida en una reacción de Mitsunobu con 2-benciloxi-etanol, azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina en THF, obteniéndose la (RS)-2-[2'-(2-benciloxi-etoxi)-3,5-difluor-bifenil-4-il]-N-(4-ciano-ben-
20 cil)-2-etoxi-acetamida. Aceite amarillo. EM 557,2 ([M+H]⁺)

256.3

Se convierte la (RS)-2-[2'-(2-benciloxi-etoxi)-3,5-difluor-bifenil-4-il]-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-[2'-(2-benciloxi-etoxi)-3,5-difluor-bifenil-4-il]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro.
25 EM 574,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 257

257.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 256.1) con clorhidrato de 1-cloro-2-dimetilaminoetano y carbonato de cesio en DMF, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2'-(2-dimetilamino-etoxi)-3,5-difluor-bifenil-4-il]-2-etoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 494,1 ([M+H]⁺)

10

257.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2'-(2-dimetilamino-etoxi)-3,5-difluor-bifenil-4-il]-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2'-(2-dimetilamino-etoxi)-3,5-difluor-bifenil-4-il]-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 511,1 ([M+H]⁺)

15

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 257.1 y 257.2 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-hidroxi-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 256.1) en los compuestos siguientes:

20

Ejemplo 258

clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[3,5-difluor-2'-(2-hidroxi-etoxi)-bifenil-4-il]-2-etoxi-acetamida, EM 484,1 ([M+H]⁺)

25

Ejemplo 259

clorhidrato del (RS)-[4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoyl)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-2-iloxi]-acetato de etilo, EM 526,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 260

De modo similar al descrito en el ejemplo 20.1 se hidroliza el clorhidrato del (RS)-{4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoyl)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-2-iloxi)-
5 acetato de etilo en el ácido (RS)-{4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoyl)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-2-iloxi)-acético. Sólido incoloro. EM 496,4 ([M-H]⁻)

Ejemplo 261**261.1**

10 De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se alquila la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-hidroxibifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 256.1) con yodoacetamida y carbonato de cesio en DMF. El producto de esta reacción se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina
15 de modo similar al descrito en el ejemplo 15.5, obteniéndose la (RS)-2-(2'-carbamoilmetoxi-3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-acetamida. Sólido incoloro. EM 513,1 ([M+H]⁺)

261.2

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 37.5 se reduce la (RS)-2-(2'-carbamoilmetoxi-3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-acetamida, obteniéndose el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2'-carbamoilmetoxi-3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-
25 acetamida. Sólido incoloro. EM 497,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 262**262.1**

A una solución de (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 248.1, 800 mg) en DMSO (9 ml) se le añaden bis(pinacolato)diboro (546 mg), acetato potásico (581 mg) y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)paladio(II) (44 mg). Se agita la mezcla a 85°C durante 5 h y a 50°C durante una noche. Se añade dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (44 mg) y se agita la mezcla a 85°C durante 8 h y a 50°C durante una noche. Se enfría a t.a. y se añade agua-hielo. Se filtra la
10 mezcla y se extrae el líquido filtrado con EtOAc. Se seca la fase org., se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 4:1 => EtOAc), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-etoxi-
15 acetamida (625 mg). Sólido blanco mate. EM 457,3 ([M+H]⁺)

262.2

A una solución agitada de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida (300 mg) en 1,2-dimetoxietano (8 ml)
20 se le añade clorhidrato de 4-bromopiridina (387 mg). Después se añaden una solución de carbonato sódico (210 mg) en agua (2,1 ml) y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (48 mg). Se agita la mezcla a 85°C durante 4 h y a t.a. durante una noche. Se enfría a t.a., y se añade agua-hielo.
25 Se filtra la mezcla y se extrae el líquido filtrado con EtOAc. Se lava la fase org. con salmuera, se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 2:1 => EtOAc), obteniéndose la (RS)-

N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-piridin-4-il-fenil)-2-etoxi-acetamida (189 mg). Sólido blanco mate. EM 408,2 ([M+H]⁺)

262.3

5 Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-piridin-4-il-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-piridin-4-il-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 425,2 ([M+H]⁺)

10 Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 262.2 y 262.3 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 262.1) en los compuestos siguientes:

15 Ejemplo 263

clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-pirimidin-5-il-fenil)-2-etoxi-acetamida, EM 426,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 264

20 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-pirimidin-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida, EM 426,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 265

25 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-piridin-2-il-fenil)-2-etoxi-acetamida, EM 425,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 266

clorhidrato de la (RS)-2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida, EM 441,0 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 267

5 clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-piridin-3-il-fenil)-2-etoxi-acetamida, EM 424,6 ($[M]^+$)

Ejemplo 268

10 clorhidrato de la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida, EM 440,1 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 269

15 clorhidrato de la (RS)-2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida, EM 440,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 270

clorhidrato del (RS)-4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoi)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-3-carboxilato de metilo, EM 482,1 ($[M+H]^+$)

20 **Ejemplo 271**

clorhidrato de la (RS)-(2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida, EM 440,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 272

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 20.1 se hidroliza el clorhidrato del (RS)-4'-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoi)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-3-carboxilato de metilo (ejemplo 270) en el ácido (RS)-4'-[(4-carbamimi-

doil-bencilcarbamoil)-etoxi-metil]-3',5'-difluor-bifenil-3-carboxílico. Sólido blanco mate. EM 468,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 273

De modo similar al descrito en el ejemplo 15.4 se hace reaccionar el clorhidrato de la (RS)-(2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 271) con cloroformiato de etilo y trietilamina en DMF, obteniéndose el (RS)-{amino-[4-({2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil)-fenil]-metileno}-carbamato de etilo. Sólido blanco mate. EM 512,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 274

A una solución de clorhidrato de la (RS)-(2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 271, 60 mg) en DMF (1 ml) se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (27 mg) y trietilamina (38 mg). Se agita la mezcla a 50°C durante 2,5 h. Se enfría a t.á., se reparte la mezcla entre EtOAc y agua-hielo y se extrae con EtOAc. Se lava la fase org. con agua, se seca, se filtra y se concentra, obteniéndose la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida (57 mg). Sólido incoloro. EM 456,0 ([M+H]⁺)

Ejemplo 275

25 **275.1**

De modo similar al descrito en el ejemplo 262.2 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-etoxi-

acetamida (ejemplo 262.1) con 2-bromobenzaldehído, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-formil-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 435,0 ([M+H]⁺)

5 275.2

A una suspensión de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-formil-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida (500 mg) en EtOH (1,2 ml) se le añade a 0°C borhidruro sódico (91 mg). Pasados 5 min se retira el baño de hielo. Se añade agua-hielo
10 y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase org., se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 1:2 => EtOAc), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-hidroximetil-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida (413 mg). Sólido incoloro. EM
15 437,0 ([M+H]⁺)

275.3

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-hidroximetil-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3,5-difluor-
20 2'-hidroximetil-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 454,0 ([M+H]⁺)

Ejemplo 276

Como producto secundario del ejemplo 275.3 se obtiene
25 la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2'-clorometil-3,5-difluor-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 472,0 ([M+H]⁺)

Ejemplo 277

277.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 15.5 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3,5-difluor-2'-formil-bifenil-4-il)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 275.1) con clorhidrato de hidroxilamina, obteniéndose la (RS)-2-[3,5-difluor-2'-(hidroxiimino-metil)-bifenil-4-il]-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida. Sólido incoloro. EM 483,1 ([M+H]⁺)

10

277.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 37.5 se reduce la (RS)-2-[3,5-difluor-2'-(hidroxiimino-metil)-bifenil-4-il]-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida, obteniéndose el acetato de la (RS)-2-(2'-aminometil-3,5-difluor-bifenil-4-il)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida. Sólido ligeramente verde. EM 453,4 ([M+H]⁺)

15

Ejemplo 278

278.1

Se bencila el 2-fluor-3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (CAS 79418-73-8), obteniéndose el 3-benciloxi-2-fluor-4-metoxi-benzaldehído de modo similar al descrito en el ejemplo 16.4. Aceite ligeramente amarillo. EM 260,1 ([M]⁺)

20

278.2

Se convierte el 3-benciloxi-2-fluor-4-metoxi-benzaldehído en el ácido (RS)-(3-benciloxi-2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético con arreglo al procedimiento general A. Goma incolora. EM 319,1 ([M-H]⁻)

25

278.3

Se desbencila el ácido (RS)-(3-benciloxi-2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético por hidrogenación de modo similar al descrito en el ejemplo 16.2 y después se adiciona al 4-aminobenzonitrilo con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Espuma blanca mate. EM 345,1 ($[M+H]^+$)

278.4

Se agita a t.a. durante 24 h en atmósfera de argón una mezcla de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (150 mg), ácido fenilborónico (58 mg), acetato de cobre (II) (79 mg), piridina (0,18 ml) y tamices moleculares activados (4 Å) en CH_2Cl_2 . Se añade a la mezcla más acetato de cobre (II) (40 mg), ácido fenilborónico (29 mg) y piridina (0,9 ml) y se prosigue la agitación durante 16 h.

Se filtra la mezcla y se lava la torta con 15 ml de CH_2Cl_2 . Se lava el líquido filtrado con HCl 1,0 N (25 ml), NaOH 1,0 N (25 ml) y salmuera (25 ml), se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra (rotavapor), obteniéndose el producto en bruto en forma de goma marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 2:3), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-3-fenoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (107 mg) en forma de espuma blanca mate. EM 421,2 ($[M+H]^+$)

278.5

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-3-fenoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato

de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-3-fenoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro: EM 438,3 $[(M+H)^+]$

Ejemplo 279

5 **279.1**

A una solución de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (1 g, ejemplo 80.4) en diclorometano (25 ml) se le añaden trietilamina (1,02 ml) y DMAP (39 mg). Se mantiene la temperatura a 0°C enfriando con
10 un baño de hielo al tiempo que se añade lentamente anhídrido trifluormetanosulfónico (0,63 ml). Pasados 15 min se retira el baño de hielo. Se prosigue la agitación a t.a. durante 5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano y se lava con agua, una solución de $KHCO_3$ (al 10%) y agua de
15 nuevo. Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 1:1), obteniéndose el (RS)-trifluor-metanosulfonato de 2-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenilo (1,16 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM 447,2 $[(M+H)^+]$
20

279.2

Se desoxigena una solución de (RS)-trifluor-metanosulfonato de 2-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenilo (600 mg) y PPh_3 (42 mg) en TEA (10 ml) por
25 borboteo de una corriente de argón a través de la mezcla reaccionante. Se añade etiniltrimetilsilano (0,28 ml) y acetato de paladio(II) (9 mg). Se agita la mezcla a 50°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.a., se

diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 7:3), obteniéndose la (RS)-
5 N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-trimetilsilaniletinil-fenil)-2-metoxi-acetamida (278 mg) en forma de sólido blanco mate. EM 395,2 ($[M+H]^+$)

279.3

Se trata una solución de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-
10 fluor-6-trimetilsilaniletinil-fenil)-2-metoxi-acetamida (214 mg) en EtOH (10 ml) con K_2CO_3 (82 mg). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante una noche y después se concentra. Se recoge el residuo en agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran,
15 obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-trimetilsilaniletinil-fenil)-2-metoxi-acetamida (150 mg) en forma de sólido blanco mate. EM 323,2 ($[M+H]^+$)

279.4

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-
20 trimetilsilaniletinil-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-etinil-6-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido ligeramente amarillo. EM 340,1 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 280

25 Se hidrogena el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-etinil-6-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida de modo similar al descrito en el ejemplo 16.2, obteniéndose el clorhidato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-

(2-etil-6-fluor-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 344,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 281

281.1

5 Se calienta a 100°C una suspensión de (RS)-trifluor-metanosulfonato de 2-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenilo (520 mg, ejemplo 279.1) en DMF (10 ml) y se trata con TEA (0,49 ml), tetrahidro-2-(2-propinilo)-2H-pirano (0,33 ml) y Cu(I)I (18 mg). Se desgasifica la mezcla
10 reaccionante pasando una corriente de argón a través de la misma. A continuación se añade el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (32 mg). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se mantiene 6 h. Se enfría la mezcla a t.a. y se concentra. Se recoge el residuo en EtOAc y H₂O. Se filtra a
15 través de un filtro de microfibras de vidrio y después las fases se separan. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 3:2), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil)-2-metoxi-acetamida en forma de sólido blanco mate.
20 EM 454,3 ($[M+NH_4]^+$)

281.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-fenil)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-fluor-6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-2-metoxi-

acetamida con arreglo al procedimiento D. Sólido ligeramente amarillo. EM 370,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 282

Se hidrogena el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-fluor-6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenil]-2-metoxi-acetamida de modo similar al descrito en el ejemplo 16.2, obteniéndose el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-fluor-6-(3-hidroxi-propil)-fenil]-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 374,2 ($[M+H]^+$)

10 **Ejemplo 283**

283.1

Empleando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 57.1 se hace reaccionar el (RS)-trifluor-metanosulfonato de 2-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenilo (ejemplo 279.1) con ácido fenilborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-bifenil-2-il)-2-metoxi-acetamida. Sólido. EM 375,3 ($[M+H]^+$)

283.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(3-fluor-bifenil-2-il)-2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-bifenil-2-il)-2-metoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco mate. EM 392,3 ($[M+H]^+$)

Empleando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 283 se convierte el (RS)-trifluor-metanosulfonato de 2-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenilo (ejemplo 279.1) en

Ejemplo 284

el clorhidrato de la (RS)-2-(3'-amino-3-fluor-bifenil-2-il)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 407,4 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 285

5 el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluor-3'-nitro-bifenil-2-il)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 437,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 286

10 el acetato de la (RS)-2-[2-(6-amino-piridin-2-il)-6-fluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 408,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 287

287.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se hace
15 reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-hidroxifenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 80.4) con bromoacetato de etilo, obteniéndose el (RS)-(2-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenoxi)-acetato de metilo. Aceite amarillo. EM 387,2 ($[M+H]^+$)

20 **287.2**

Se convierte el (RS)-(2-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenoxi)-acetato de metilo en el acetato del (RS)-(2-[(4-carbamimidoil-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenoxi)-acetato de metilo con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 404,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 288

De modo similar al descrito en el ejemplo 20.1 se convierte el acetato del (RS)-(2-[(4-carbamimidoil-bencilcar-

bamoil)-metoxi-metil]-3-fluor-fenoxi)-acetato de metilo en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-6-fenoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 390,2 ([M+H]⁺)

5 **Ejemplo 289**

Aplicando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 287 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 80.4) en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2-(3-dimetilamino-propoxi)-6-fluor-fenil]-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 417,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 290

Aplicando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 278.4 y ejemplo 278.5 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2-fluor-6-hidroxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 80.4) en el clorhidrato de la (4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluor-6-fenoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 408,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 291

20 **291.1**

Se adiciona el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-etoxi-acético (ejemplo 101.3) al 4-amino-benzonitrilo con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Aceite incoloro.

291.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la

(RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 378,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 292

5 **292.1**

Aplicando procedimientos similares a los descritos en 101.1, 101.2 y 101.3 se convierte el 1-benciloxi-3,5-difluor-benceno (CAS 176175-97-6) en el ácido (RS)-(4-benciloxi-2,6-difluor-fenil)-etoxi-acético. Aceite ligeramente amarillo. EM 321,1 ($[M-H]^-$)

292.2

Se convierte el ácido (RS)-(4-benciloxi-2,6-difluor-fenil)-etoxi-acético en la (RS)-2-(4-benciloxi-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al 15 procedimiento general B. Aceite incoloro. EM 437,2 ($[M+H]^+$)

292.3

Se convierte la (RS)-2-(4-benciloxi-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-(4-benciloxi-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido incoloro. EM 454,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 293

293.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.2 se 25 desbencila el ácido (RS)-(4-benciloxi-2,6-difluor-fenil)-etoxi-acético (ejemplo 292.1), obteniéndose el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-etoxi-acético. Sólido ligeramente amarillo. EM 255,1 ($[M+Na]^+$)

293.2

Con arreglo al procedimiento general B se hace reaccionar el ácido (RS)-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-etoxi-acético con el 4-amino-benzonitrilo, obteniéndose la (RS)-N-
5 (4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 345,0 ($[M-H]^-$)

293.3

De modo similar al descrito en el ejemplo 16.4 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-hidro-
10 xi-fenil)-2-etoxi-acetamida con yoduro de isopropilo, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Aceite incoloro. EM 387,1 ($[M-H]^-$)

293.4

15 Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Espuma incolora. EM 406,2 ($[M+H]^+$)

20 **Ejemplo 294**

294.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-hidro-
xi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 293.2) con la 2-(hidro-
25 ximetil)-piridina, obteniéndose la (RS)-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Aceite incoloro.

294.2

Con arreglo al procedimiento general D se convierte la (RS)-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 455,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 295

De modo similar al descrito en el ejemplo 15.5 se convierte la (RS)-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida (ejemplo 294.1) en la (RS)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida. Espuma incolora. EM 471,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 296

De modo similar al descrito en el ejemplo 15.4 se hace reaccionar la (RS)-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida (ejemplo 294.1) con cloroformiato de etilo, obteniéndose el (RS)-{amino-[4-([2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetilamino)-metil]-fenil]-metileno)-carbamato de etilo. Espuma incolora. EM 527,2 ([M+H]⁺)

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 294.1 y 294.2 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 293.2) en

25 Ejemplo 297

el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Espuma incolora. EM 455,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 298

el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Espuma ligeramente amarilla. EM 455,2 ([M+H]⁺)

5 **Ejemplo 299****299.1**

De modo similar al descrito en el ejemplo 278.4 se hace reaccionar la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 293.2) con ácido fenilborónico, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-fenoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido ligeramente amarillo. EM 423,1 ([M+H]⁺)

299.2

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-fenoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-fenoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D. Sólido blanco. EM 440,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 300

20 Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 22 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 293.2) en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Espuma
25 incolora. EM 441,2 ([M+H]⁺)

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 293.3 y 293.4 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-

bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida
(ejemplo 213) en

Ejemplo 301

el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-
5 (2,6-difluor-3-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Espuma
incolora. EM 406,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 302

el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-
(3-carbamoilmetoxi-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida.
10 Espuma incolora. EM 421,1 ([M+H]⁺)

Empleando procedimientos similares a los descritos en
el ejemplo 294 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-
(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 213)
en

15 **Ejemplo 303**

el clorhidrato de la (RS)-2-[3-(2-benciloxi-etoxi)-2,6-
difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida.
Espuma incolora. EM 498,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 304

20 Se aísla este compuesto como producto secundario de la
obtención del ejemplo 26, se trata del clorhidrato de la
(RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(2-hidroxi-
etoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Espuma incolora. EM 408,3
([M+H]⁺)

25 **Ejemplo 305**

Aplicando procedimientos similares a los del ejemplo
299 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-
hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 213) en el acetato

de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-fenoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido. EM 408,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 306

Aplicando procedimientos similares a los del ejemplo 5 283 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroxi-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 213) en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,4-difluor-bifenil-3-il)-2-etoxi-acetamida. Sólido incoloro. EM 424,2 ($[M+H]^+$)

10 **Ejemplo 307**

307.1

Se trata a t.a. y en atmósfera de argón una solución agitada de ácido 2,4-difluorbenzoico (20,8 g) y N-etildisopropilamina (26,8 ml) en dioxano (80 ml) con difenilfosforilazida (37,9. ml; ¡muy exotérmica!) y tert-butanol (80 ml). A continuación se calienta la mezcla a 90°C y se prosigue la agitación durante 16 h. Se enfría la mezcla (una solución marrón) a t.a., se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se trata al mismo tiempo 15 con carbón decolorante y finalmente se filtra a través de un lecho de Celite. Se concentra el líquido filtrado amarillo, obteniéndose un producto en bruto en forma de aceite anaranjado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 85:15). Se reúnen las 25 fracciones que contienen producto y se concentran. Se recoge el residuo (un aceite amarillo que contiene un sólido blanco) en 50 ml de heptano. Se separa el sólido (una urea simétrica formada como producto secundario de la reacción de Curtius)

por filtración. Se concentra el líquido filtrado. Se destila el residuo en un horno a través de un tubo de vidrio combado interiormente en forma de bolas (alemán: Kugelrohr) (0,73 mbar, 120°C), obteniéndose el (2,4-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (24,9 g) en forma de aceite ligeramente amarillo.

307.2

A una solución agitada y enfriada (-78°C) de (2,4-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (5 g) en THF (50 ml) en atmósfera de argón se le añade por goteo una solución 1,6 M de BuLi en hexanos (28,6 ml) durante 20 min (durante la adición la temperatura debe mantenerse por debajo de -68°C). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla (que vira a anaranjado y después a un color ligeramente rojo) a -78°C durante 1 h 30. Seguidamente se añade DMF (7,55 ml) durante 10 min (temperatura por debajo de -70°C) y se prosigue la agitación a -78°C durante 15 min. Una vez la mezcla se ha convertido en una masa compacta (ya no se puede agitar), se deja calentar a temperatura ambiente. Se le añade agua (50 ml) y se ajusta el pH a 3 añadiendo por goteo HCl 3 N. Después se añade EtOAc (50 ml). Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 85:15), obteniéndose el (2,4-difluor-3-formil-fenil)-carbamato de tert-butilo (1,75 g) en forma de sólido blanco mate.

307.3

Con arreglo al procedimiento general A se convierte el

(2,4-difluor-3-formil-fenil)-carbamato de tert-butilo en el ácido (RS)-(3-tert-butoxicarbonilamino-2,6-difluor-fenil)-metoxi-acético. Goma anaranjada. EM 316,1 ([M-H]-)

307.4

5 Con arreglo al procedimiento general C se hace reaccionar el ácido (RS)-(3-tert-butoxicarbonilamino-2,6-difluor-fenil)-metoxi-acético con 4-amino-benzonitrilo, obteniéndose el (RS)-(3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo. Sólido. EM 430,3 ([M-H]-)

10 H]-)

307.5

A una solución agitada de (RS)-(3-[(4-ciano-bencilcarbamoil)-metoxi-metil]-2,4-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (514 mg) en dioxano (10 ml) se le añade a t.a. y en atmósfera de argón una solución 4 M de HCl en dioxano (6 ml). Se prosigue la agitación a t.a. durante 3 h. Se concentra la solución ligeramente amarilla. Se suspende el residuo sólido en EtOAc y se lava con NaOH 1 N. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 2:3), obteniéndose la (RS)-2-(3-amino-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (215 mg) en forma de sólido blanco mate. EM 332,3 ([M+H]⁺)

15

20

307.6

25 A una solución agitada de (RS)-2-(3-amino-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (130 mg) en diclorometano se le añade a t.a. de forma sucesiva tamices moleculares secos de 4 Å (50 mg), ácido fenilborónico (96

mg), trietilamina (0,11 ml), acetato de cobre (II) (71 mg) y TEMPO (67 mg). Se coloca sobre el matraz un desecador (tubo de CaCl_2) y se prosigue la agitación a t.a. durante un fin de semana. Se separan los sólidos por filtración y se lavan con 5 EtOAc. Se concentra el líquido filtrado de color marrón oscuro, obteniéndose un residuo también de color marrón oscuro. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 3:2), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-fenilamino-fenil)-2-10 metoxi-acetamida (123 mg) en forma de goma ligeramente gris. EM 408,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

307.7

De modo similar al descrito en el ejemplo 15.5 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-fenil-15 amino-fenil)-2-metoxi-acetamida en la (RS)-2-(2,6-difluor-3-fenilamino-fenil)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 441,6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

307.8

A una solución agitada de (RS)-2-(2,6-difluor-3-fenil-20 amino-fenil)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida (106 mg) en etanol (5 ml) se le añaden a t.a. y en atmósfera de argón 5 gotas de acético ácido y una cantidad catalíticamente suficiente de níquel Raney. Después se agita la mezcla a t.a. en atmósfera de hidrógeno durante 23 h. Se 25 separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (EtOAc/acetona/ H_2O /HOAc 6:2:1:1), obteniéndose el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-

(2,6-difluor-3-fenilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida (92 mg)
en forma de sólido blanco mate. EM 425,5 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 308

308.1

5 A una solución agitada de (RS)-2-(3-amino-2,6-difluor-
fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 307.5)
81 mg) en THF (5 ml) se le añaden a t.a. y en atmósfera de
argón N-etildiisopropilamina (0,017 ml) y 2-yodopropano (0,01
ml). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo y se
10 prosigue la agitación durante 17 h. Se añade más 2-
yodopropano (0,1 ml) y N-etildiisopropilamina (0,17 ml) y se
prosigue la agitación a reflujo durante 7 h. Después se añade
DMF (5 ml) y se agita la mezcla a 120°C durante 21 h. La
mezcla vira a color ligeramente marrón. Se añade más DMF (5
15 ml), N-etildiisopropilamina (0,35 ml,) y 2-yodopropano (0,2
ml) y se prosigue la agitación a 90°C durante 17 h.

Se enfría la mezcla a t.a., se diluye con 20 ml de agua
y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se
lavan con agua y salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se
20 concentran. Se purifica el producto en bruto por cromato-
grafía de columna (CC) (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc
1:1), obteniéndose la N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-
isopropilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida (28 mg) en forma de
goma ligeramente marrón.

25 308.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 307.7 y 307.8
se convierte la N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-isopro-
pilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida en el acetato de la (RS)-

N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-isopropilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida. Cristales ligeramente verdes. EM 391,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 309

5 309.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 87.2 se hace reaccionar la (RS)-2-(3-amino-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 30.5) con cloruro de acetilo, obteniéndose la (RS)-2-(3-acetilamino-2,6-difluor-
10 fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida en forma de espuma blanca.

309.2

Aplicando el procedimiento general D se convierte la (RS)-2-(3-acetilamino-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-
15 2-metoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-(3-acetilamino-2,6-difluor-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 391,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 310 ;

De modo similar al descrito en el ejemplo 309 se
20 convierte la (RS)-2-(3-amino-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-metoxi-acetamida (ejemplo 30.5) en el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-fenil-acetilamino-fenil)-2-metoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 467,4 ($[M+H]^+$)

25 Ejemplo 311

311.1

Se trata una solución agitada de 2,4-difluorbenzal-dehído (15,4 ml) en tolueno (200 ml) con etilenglicol (23,2

ml) y ácido p-toluenosulfónico (0,53 g). Se calienta la mezcla reaccionante a réflujo durante 5 h (trampa Dean-Stark), después se enfría a t.a. y se vierte sobre hielo. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución de KHCO_3 al 10 % y con salmuera, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra, obteniéndose el 2-(2,4-difluor-fenil)-[1,3]dioxolano (26,8 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM 186,1 ($[\text{M}]^+$)

311.2.

10 De modo similar a los procedimientos 101.1, 101.2 y 101.3 se convierte el 2-(2,4-difluor-fenil)-[1,3]dioxolano en el ácido (RS)-(3-[1,3]dioxolan-2-il-2,6-difluor-fenil)-etoxi-acético. Durante la purificación en medio ácido que sigue a la hidrólisis final del éster se pierde una parte del grupo protector acetal. Se elimina totalmente tratando la mezcla de 15 compuestos protegido y no protegido con HCl 3N en agua/THF/ H_2O 1:10:1 durante una noche a t.a. Una vez finalizada la desprotección se elimina el THF por destilación y se aísla el producto por extracción con EtOAc . No se 20 realiza más purificación. Ácido (RS)-(2,6-difluor-3-formil-fenil)-etoxi-acético. Aceite amarillo. EM 262,0 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

311.3

Con arreglo al procedimiento general B se hace reaccionar el ácido (RS)-(2,6-difluor-3-formil-fenil)-etoxi- 25 acético con 4-aminometilbenzonitrilo, obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-formil-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido amorfo de color blanco mate. EM 359,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

311.4

Se trata a 0°C una suspensión de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-formil-fenil)-2-etoxi-acetamida (300 mg) en EtOH (1 ml) con NaBH₄ (66 mg). Se agita la mezcla reaccionante a t.a. durante 4 h, después se vierte sobre
5 hielo y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se aísla el producto en bruto por cromatografía flash (CH₂CHl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 4:1), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroximetil-fenil)-2-etoxi-acetamida (174 mg)
10 en forma de sólido blanco amorfo. EM 361,3 ([M+H]⁺)

311.5

Se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroximetil-fenil)-2-etoxi-acetamida con arreglo al procedimiento general D, obteniéndose el clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-hidroximetil-fenil)-2-etoxi-acetamida en forma de sólido blanco amorfo. EM
15 378,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 312

312.1

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 106.2 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-formil-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 311.3) en la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(hidroxiimino-metil)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Sólido amorfo blanco mate. EM 374,3 ([M+H]⁺)

25 312.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 106.3, se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-3-(hidroxiimino-metil)-fenil]-2-etoxi-acetamida en el ácido (RS)-2-

(3-aminometil-2,6-difluor-fenil)-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida-acético. Aceite amarillo. EM 360,3 ($[M+H]^+$)

312.3

De modo similar al descrito en el ejemplo 87.2 se hace
5 reaccionar el ácido (RS)-2-(3-aminometil-2,6-difluor-fenil)-
N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida-acético con cloruro de
acetilo, obteniéndose la (RS)-2-[3-(acetilamino-metil)-2,6-
difluor-fenil]-N-(4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida. Espuma
blanca. EM 402,5 ($[M+H]^+$)

10 312.4

Con arreglo al procedimiento general D se convierte la
(RS)-2-[3-(acetilamino-metil)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-ciano-
bencil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-2-[3-
(acetilamino-metil)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-
15 bencil)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 419,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 313

313.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 15.5 se
convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-formil-
20 fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 311.3) en la (RS)-2-[2,6-
difluor-3-(hidroxiimino-metil)-fenil]-2-etoxi-N-[4-(N-hidro-
xicarbamimidoil)-bencil]-acetamida. Sólido amorfo blanco
mate. EM 407,2 ($[M+H]^+$)

313.2

25 De modo similar al descrito en el ejemplo 307.8 se
hidrogena la (RS)-2-[2,6-difluor-3-(hidroxiimino-metil)-fe-
nil]-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida,
obteniéndose el ácido (RS)-2-(3-aminometil-2,6-difluor-fe-

nil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida-acético

1:4. Sólido blanco. EM 377,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 314

314.1

5 A una solución de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-formil-fenil)-2-etoxi-acetamida (250 mg, ejemplo 311.3) en EtOH (5 ml) se le añade anilina (64 mg). Se agita la suspensión durante una noche, después se enfría a 0°C y se trata con NaBH₄ (38 mg). Se agita la mezcla reaccionante a
10 0°C durante 1 h y a t.a. durante 1 h, después se vierte sobre hielo y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 1:4 => EtOAc), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-
15 difluor-3-fenilaminometil-fenil)-2-etoxi-acetamida (230 mg) en forma de sólido amorfo blanco mate. EM 436,3 ([M+H]⁺)

314.2

Con arreglo al procedimiento general D se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-fenilaminometil-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-fenilaminometil-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco amorfo. EM 453,5 ([M+H]⁺)

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 37 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-(2,6-difluor-3-formil-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 311.3) en
25 difluor-3-formil-fenil)-2-etoxi-acetamida (ejemplo 311.3) en

Ejemplo 315

el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 447,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 316

5 el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido amorfo blanco mate. EM 445,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 317

De modo similar al descrito en el ejemplo 307.8 se
10 convierte la (RS)-2-(3-dietoximetil-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-acetamida (obtenida como producto secundario de la síntesis del ejemplo 312.1) en el ácido (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-3-formil-fenil)-2-etoxi-acetamida-acético (1:4). Sólido blanco. EM
15 376,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 318

318.1

De modo similar a los procedimientos 106.2 y 106.3 se
convierte el 3,5-difluor-4-formil-benzonitrilo (CAS 467442-
20 15-5) en el clorhidrato del 4-aminometil-3,5-difluor-benzonitrilo. Sólido blanco mate. EM 169,2 ([M+H]⁺)

318.2

Con arreglo al procedimiento general C se hace reaccionar el clorhidrato del 4-aminometil-3,5-difluor-benzonitrilo con ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-etoxi-acético (ejemplo 101.3), obteniéndose la (RS)-N-(4-ciano-2,6-difluor-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 397,1 ([M+H]⁺)

318.3

Con arreglo al procedimiento general D se convierte la (RS)-N-(4-ciano-2,6-difluor-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-N-(4-
5 carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco. EM 414,2 ([M+H]⁺)

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 318 se adiciona el clorhidrato del 4-aminometil-3,5-difluor-benzonitrilo (ejemplo 318.1) a los ácidos apro-
10 piados y se convierte en los productos amidina siguientes:

Ejemplo 319

el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (adición al ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético, ejemplo
15 63.1). Polvo blanco mate. EM 396,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 320

el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (adición al ácido (RS)-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-
20 acético, ejemplo 66.1). Sólido blanco mate. EM 400,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 321

el acetato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (adición al ácido (RS)-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético,
25 ejemplo 15.1). Sólido blanco mate. EM 382,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 322

322.1

A una solución agitada mecánicamente de 4-bromometil-3-nitro-benzonitrilo (21,7 g, CAS 223 512-70-7) en cloroformo (250 ml) se le añade en atmósfera de argón hexametilentetramina (7,1 g). A los pocos minutos de la adición se forma un precipitado blanco. Se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 h (baño de aceite a 80°C), después se enfría la mezcla a t.a. Se recoge el sólido por filtration, se lava con cloroformo y se seca con alto vacío, obteniéndose el bromhidrato del 1-(4-ciano-2-nitro-bencil)-3,5,7-triaza-1-azonia-triciclododecano (13,8 g). Polvo blanco mate. MS

322.2

A una suspensión agitada mecánicamente de bromhidrato de 1-(4-ciano-2-nitro-bencil)-3,5,7-triaza-1-azonia-triciclododecano (13,8 g) en etanol (150 ml) se le añade en atmósfera de argón HCl acuoso concentrado (20 ml). Se agita la mezcla a reflujo durante 6 horas, se concentra la mezcla, se diluye con NaOH 1N hasta pH > 12. Se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua dos veces y con salmuera. Se seca la solución con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose el 4-aminometil-3-nitro-benzonitrilo (5,8 g) en forma de sólido amarillo. EM

322.3

Con arreglo al procedimiento general B se hace reaccionar el 4-aminometil-3-nitro-benzonitrilo con el ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético (ejemplo 63.1), obteniéndose la (RS)-(4-ciano-2-nitro-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Espuma amarilla. EM 388,1 ([M+H]⁺)

322.4

A una solución agitada de (RS)-(4-ciano-2-nitro-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en THF (5 ml) y etanol (15 ml) se le añade paladio sobre carbón (250 mg). Se agita la mezcla a t.a. durante 24 h en atmósfera de hidrógeno, se filtra y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose una espuma ligeramente amarilla. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 1:1), obteniéndose la (RS)-(2-amino-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (4,45 g) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM 358,7 ([M+H]⁺)

322.5

A una solución agitada de (RS)-(2-amino-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (470 mg) en DMF (8 ml) se le añaden yodoacetamida (376 mg) y N-etildisopropilamina (0,34 ml). Se agita a 110°C en atmósfera de argón durante 50 h. Se diluye la mezcla con EtOAc y agua. Se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 4:1), obteniéndose la (RS)-[2-(carbamoilmetil-amino)-4-ciano-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (133 mg) en forma de sólido blanco mate. EM 415,1 ([M+H]⁺)

25 322.6

Con arreglo al procedimiento general D se convierte la (RS)-[2-(carbamoilmetil-amino)-4-ciano-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-

[4-carbamimidoil-2-(carbamoilmetil-amino)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Sólido blanco mate. EM 432 ($[M+H]^+$)

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 322.4 y 322.6 se convierte la (RS)-(2-amino-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (ejemplo 322.4) en

Ejemplo 323

el acetato de la (RS)-N-(2-bencilamino-4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Sólido blanco mate. EM 465 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 324

el clorhidrato de la (RS)-[4-carbamimidoil-2-(2-fluor-bencilamino)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Sólido blanco mate. EM 483,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 325

el clorhidrato de la (RS)-[4-carbamimidoil-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Sólido blanco mate. EM 466,4 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 326

el clorhidrato de la (RS)-[4-carbamimidoil-2-(4-cloro-2-fluor-bencilamino)-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Sólido blanco mate. EM 517,3 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 327

el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-fenetil-amino-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Espuma blanca mate. EM 479,5 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 328

el clorhidrato del (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenilamino)-acetato de etilo. Sólido blanco mate. EM 461,1 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 329

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 20.1 se hidroliza el clorhidrato del (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenilamino)-acetato de etilo (ejemplo 328), obteniéndose el acetato del ácido (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-
10 metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenilamino)-acético. Sólido blanco mate. EM 433,4 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 330

330.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 95.4 se hace
15 reaccionar la (RS)-(2-amino-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (ejemplo 322.4) cloruro de bencil-sulfonilo, obteniéndose la (RS)-(4-ciano-2-fenilmetanosulfonilamino-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Espuma blanca mate. EM 512,3 ($[M+H]^+$)

20 **330.2**

Con arreglo al procedimiento general D se convierte la (RS)-(4-ciano-2-fenilmetanosulfonilamino-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-fenilmetanosulfonilamino-bencil)-2-
25 etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Sólido blanco mate. EM 529,2 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 331

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 330 se hace reaccionar la (RS)-(2-amino-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (ejemplo 5 322.4) con isocianato de bencilo y después se convierte en la correspondiente amidina, obteniéndose el acetato de la (RS)-[2-(3-bencil-ureido)-4-carbamimidoil-bencil]-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en forma de sólido blanco. EM 508,4 ($[M+H]^+$)

10 **Ejemplo 332**

Empleando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 53 se hace reaccionar la (RS)-(2-amino-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (ejemplo 322.4) con cloroformiato de bencilo y después se convierte en 15 la correspondiente amidina, obteniéndose el clorhidrato del (RS)-(5-carbamimidoil-2-([2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenil)-carbamato de bencilo. Sólido blanco. EM 509,4 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 333

20 **333.1**

De modo similar al descrito en el ejemplo 30.6 se hace reaccionar la (RS)-(2-amino-4-ciano-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida (ejemplo 322.4) con ácido fenilborónico, obteniéndose la (RS)-(4-ciano-2-fenilamino-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. 25 Espuma blanca mate. EM 434,1 ($[M+H]^+$)

333.2

Con arreglo al procedimiento general D se convierte la (RS)-(4-ciano-2-fenilamino-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-fenilamino-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetamida. Sólido ligeramente verde. EM 451,1 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 334

334.1

Se trata una solución de (RS)-(2,6-difluor-4-trifluor-metanosulfonilo-fenil)-etoxi-acetato de etilo (3,5 g, ejemplo 162) en dioxano (115 ml) con bis(pinacolato)diboro (3,43 g) y K_2CO_3 (2,65 g). Se desoxigena la solución haciendo borbotear una corriente de argón a través de ella. A continuación se añade el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0,62 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 100° durante 16 h, después se enfría a t.a. y se filtra. Se lavan los sólidos con dioxano/EtOAc. Se concentra el líquido filtrado. Se aísla el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 1:1 $\Rightarrow$ EtOAc), obteniéndose el (RS)-[2,6-difluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etoxi-acetato de etilo (3,51 g) en forma de aceite amarillo. EM 388,0 ($[M+NH_4]^+$)

334.2

Se trata una solución de (RS)-[2,6-difluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etoxi-acetato de etilo en 1,2-dimetoxietano con 2-amino-5-bromopiridina y CsF. Se desoxigena la mezcla reaccionante haciendo borbotear una corriente de argón a través de ella. Se añade tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). Se calienta la mezcla reaccionante a

80° durante 2 días, después se enfría a t.a. y se concentra. Se aísla el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 2:1 => EtOAc), obteniéndose el (RS)-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acetato de etilo
5 en forma de sólido marrón amorfo.

Se disuelve este material, que está contaminado con óxido de trifenilfosfina, en THF y se trata con 4,5 ml de NaOH 1N y se agita a t.a. durante 18 h. Se neutraliza la solución con HCl 1N y después se concentra. Se recoge el
10 residuo en Et₂O. Se separa el sólido por filtración y se lava con éter, obteniéndose el ácido (RS)-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acético (1,36 g, contiene 2 equivalentes de NaCl).

Con arreglo al método general B se hace reaccionar este
15 material (350 mg), que está contaminado con óxido de trifenilfosfina, con el clorhidrato de la 2-(2-aminometil-5-ciano-fenoxi)-acetamida (ejemplo 123.2), obteniéndose la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(2-carbamoilmetoxi-4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida (186 mg) en
20 forma de sólido blanco mate. EM 496,3 ([M+H]⁺)

334.3

Con arreglo al procedimiento general D se convierte la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(2-carbamoilmetoxi-4-ciano-bencil)-2-etoxi-acetamida en el ácido
25 acético del clorhidrato de la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-etoxi-acetamida (2:1:1). Sólido blanco mate. EM 513,3 ([M+H]⁺)

373

Ejemplo 335

335.1

De modo similar al descrito en el ejemplo 22.1 se hace reaccionar el (RS)-(2,6-difluor-4-hidroxi-fenil)-etoxi-acetato de etilo (ejemplo L6) con la 2-(hidroximetil)piridina, obteniéndose el (RS)-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-etoxi-acetato de etilo en forma de semisólido amarillo. Se hidroliza este material de modo similar al descrito en el ejemplo 101.3, obteniéndose el ácido (RS)-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-etoxi-acético. Sólido blanco. EM 324,1 ([M+H]⁺)

335.2

Con arreglo al procedimiento general C se hace reaccionar el ácido (RS)-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-etoxi-acético con el clorhidrato de la 2-(2-amino-metil-5-ciano-fenoxi)-acetamida (ejemplo 123.2), obteniéndose la (RS)-(2-carbamoilmetoxi-4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Sólido amorfo blanco mate. EM 511,3 ([M+H]⁺)

20 335.3

Con arreglo al procedimiento general D se convierte la (RS)-(2-carbamoilmetoxi-4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida en el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Sólido blanco mate. EM 528,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 336

336.1

Con arreglo al procedimiento general C se hace reaccionar el ácido (RS)-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-etoxi-acético (producto intermedio del ejemplo 334.4, que contiene 2 equivalentes de NaCl) con el clorhidrato del 4-aminometil-3,5-difluor-benzonitrilo (ejemplo 318.1), obteniéndose la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-ciano-2,6-difluor-bencil)-2-etoxi-acetamida en forma de sólido blanco mate. EM 459,6 ([M+H]⁺)

336.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 307.7 y 307.8 se convierte la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-ciano-2,6-difluor-bencil)-2-etoxi-acetamida en el acetato de la (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluor-fenil]-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluor-bencil)-2-etoxi-acetamida. Polvo blanco. EM 476,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 337**337.1**

Se trata una suspensión de clorhidrato de la (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (600 mg, ejemplo 66.3) en CH₂Cl₂ (15 ml), H₂O (7,5 ml) y solución saturada de Na₂CO₃ (7,5 ml) con Boc₂O (333 mg) y se agita a t.a. durante 6 h. Se vierte la mezcla sobre hielo y se extrae con CH₂Cl₂. Se secan las fases orgánica con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 4:1 => EtOAc), obteniéndose el (RS)-[(4-{[2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil}-fenil)-imino-metil]-carbamato de tert-butilo (630 mg). Sólido amorfo blanco mate.

337.2

Se separa el (RS)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de tert-butilo racémico (620 mg) por HPLC en columna ChiralPak
5 AD (eluyente: EtOH al 15% en heptano), obteniéndose el (S)-
[(4-([2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-
metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de tert-butilo (193 mg)
en forma de espuma blanca y el (R)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-me-
toxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-
10 carbamato de tert-butilo (223 mg) en forma de espuma blanca.

337.3

Se trata una suspensión de (S)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-
metil]-carbamato de tert-butilo en agua con ácido fórmico. Se
15 agita la solución a ta. durante 8 h, después se concentra, se
redisuelve dos veces en agua, se concentra y se seca,
obteniéndose el formiato de la (S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida (78
mg) en forma de espuma blanca. EM 364,1 ([M+H]⁺)

20 337.4

De modo similar al descrito en el ejemplo 341.3 se
convierte el (R)-[(4-([2-(2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-meto-
xi-acetilamino]-metil)-fenil)-imino-metil]-carbamato de tert-
butilo en el formiato de la (R)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-
25 (2,6-difluor-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida. Espuma blan-
ca. EM 364,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 338

338.1

Se enfría a 0°C una solución de ácido (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético (7,26 g, ejemplo 63.1), etanol (16,7 ml) y DMAP (1,57 g) en diclorometano (120 ml) y se trata con EDCI (6,59 g). Se agita la mezcla reaccionante a 5 t.a. durante 18 h, después se lava con HCl 0,5 N, H₂O, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 85:15), obteniéndose el (RS)-etoxi-(2-
10 fluor-4-metoxi-fenil)-acetato de etilo (4,42 g) en forma de aceite amarillo. EM 256,2 ([M]⁺)

338.2

Se enfría a 4-5°C una emulsión de (RS)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetato de etilo (1,11 g) en NaCl 0,1 M, 15 tampón fosfato sódico 3 mM de pH 7,0 (260 ml) y se trata con lipasa de *Rhizomucor miehei*. Se agita la mezcla reaccionante a 4-5° durante 4 días manteniendo el pH en 7 por adición gradual de NaOH 0,1N (en total 25,5 ml), después se extrae con CH₂Cl₂ y con EtOAc. Se secan las capas orgánicas con 20 Na₂SO₄, después se concentran, obteniéndose el (R)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetato de etilo (330 mg, 98,9% ee).

Se enfría a 4-5°C una emulsión de (R)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetato de etilo (416 mg) en NaCl 0,1M, tamón fosfato sódico 3 mM de pH 7,0 (75 ml) y se trata con una 25 suspensión de esterasa de hígado de perro (0,175 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 4 días manteniendo el pH en 7 por adición gradual de NaOH 0,1N (en total 12,8 ml). Se lava la mezcla reaccionante con CH₂Cl₂, después se ajusta su

pH a 2 por adición de HCl 2N y se extrae con EtOAc. Se seca la fase EtOAc con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose el ácido (R)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético (304 mg, 97,1% ee) en forma de semisólido amarillo.

338.3

Con arreglo al procedimiento general B se hace reaccionar el ácido (R)-etoxi-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acético con el clorhidrato del [amino-(4-aminometil-fenil)-metileno]-carbamato de bencilo 2:1 (obtenido con arreglo a Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet, Y. Hervé, J. Fournier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. De Nanteuil, Synthetic Communications 1998, 28, 23, 4419-4429), obteniéndose el [1-amino-1-(4-[(R)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenil)-met-(E)-ilideno]-carbamato de bencilo (96,5% ee). Sólido blanco mate.

338.4

Se trata una solución de [1-amino-1-(4-[(R)-2-etoxi-2-(2-fluor-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil)-fenil)-met-(E)-ilideno]-carbámato de bencilo (195 mg) en EtOH (20 ml) se trató con HOAc (0.05 ml) y Pd/C al 10% (20 mg), y se hidrogenó durante la noche a presión normal. El catalizador fue filtrado, el filtrado fue concentrado para dar acetato de (R)-N-(4-carbamimidoyl-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamina (151 mg, 96.3% ee) como sólido blanco.

Ejemplo 339

Usando el procedimiento general C, el ácido (RS)-etoxi-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acético (ejemplo 63.1) reaccionó con clorhidrato del bencil éster del ácido [amino-(4-aminometil-fenil)-metileno]-carbámico 1:2 (preparado según Ch. Lila, Ph. Gloanec, L. Cadet, Y. Hervé, J. Forunier, F. Leborgne, T.J. Berbeuren, G. De Nanteuil, Synthetic Communications 1998, 28, 23, 4419-

4429), para dar bencil éster del ácido (RS)-[amino-84-{[2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil}-fenil)-metilen]-carbámico. Sólido blanco. MS 494.3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo Referencial 340

El bencil ester del ácido (RS)-[(4-{[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil}-fenil)-imino-metil]-carbámico se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 339. MS 498.4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 341

341.1

Usando los procedimientos análogos como los descritos en los Ejemplos L1-L4 el 3,5-difluoro-fenol se convirtió en etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-metoxiacético. Sólido blanco. MS 245.2 ($[M-H]^-$).

341.2

Usando los procedimientos análogos como los descritos en los Ejemplos 279.1 y 334.3, el etil éster del ácido (RS)-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-metoxiacético se convirtió en etil éster del ácido (RS)-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metoxiacético. Aceite amarillo. MS 356.2 ($[M]^+$).

341.3

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 57.1, el etil éster del ácido (RS)-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metoxiacético se convirtió en etil éster del ácido (RS)-(2,6-

difluoro-4-piridin-4-il-fenil)-metoxi-acético.

Sólido ceroso color hueso.

341.4

5 Se trata una solución de (RS)-(2,6-difluor-4-piridin-4-il-fenil)-metoxi-acetato de etilo (1,83 g) en CH_2Cl_2 (25 ml) con mCPBA (1,61 g). Se agita a t.a. durante una noche a t.a., se añade más mCPBA (0,6 g) y se prosigue la agitación durante 24 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y una
10 solución saturada de Na_2CO_3 , después se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de Na_2CO_3 y con salmuera, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra. Se aísla el producto en bruto por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc 1:4 => EtOAc; después
15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 => 4:1), obteniéndose el (RS)-[2,6-difluor-4-(1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-metoxi-acetato de etilo (474 mg) en forma de aceite amarillo. EM 324,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

341.5

Se trata una solución de (RS)-[2,6-difluor-4-(1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-metoxi-acetato de etilo (509 mg) en THF
20 con 1N NaOH (3,15 ml) y se agita a t.a. durante 5 h. A continuación se neutraliza la mezcla reaccionante con HCl 1N (1,57 ml) y se concentra. Se recoge el residuo en éter de dietilo. Se separa el sólido por filtración, se lava con éter
25 de dietilo y se seca, obteniéndose el ácido (RS)-[2,6-difluor-4-(1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-metoxi-acético (599 mg, que contiene 1 equivalente de NaCl) en forma de sólido blanco mate. EM 296,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

341.6

Se adiciona el ácido (RS)-[2,6-difluor-4-(1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-metoxi-acético al clorhidrato de la 4-aminometil-benzamidina (CAS 217313-79-6) con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose el clorhidrato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-2-metoxi-acetamida en forma de sólido blanco amorfo. EM 427,4 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 342

10 342.1

A una solución agitada de (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida (350 mg, ejemplo 262.1) en dioxano (3 ml) se le añaden a t.a. y en atmósfera de argón el trifluor-metanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo (196 mg, CAS 188975-30-6, solución en 2 ml de dioxano), KOH (86 mg), $PdCl_2(dppf)$ (31 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (21 mg). A continuación se calienta la mezcla a 80°C durante 6 h. Se concentra la mezcla, obteniéndose un sólido de color marrón oscuro. Se aísla el producto en bruto por cromatografía de columna (ciclohexano => ciclohexano/EtOAc 55:45), obteniéndose la (RS)-(4-ciano-bencil)-2-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida (107 mg) en forma de goma ligeramente amarilla. EM 413,1 ($[M+H]^+$)

25 342.2

De modo similar al descrito en el ejemplo 307.7 y 307.8 se convierte la (RS)-(4-ciano-bencil)-2-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,6-difluor-fenil]-2-etoxi-acetamida en el acetato

to de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida. Polvo blanco mate. EM 432,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 343

5 Empleado procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 342 se convierte la (RS)-N-(4-ciano-bencil)-2-[2,6-difluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-etoxi-acetamida (ejemplo 262.1) en el acetato de la (RS)-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(4-ciclohexil-2,6-difluor-fenil)-2-etoxi-acetamida. Polvo blanco mate. EM 430,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo A

Pueden fabricarse las tabletas recubiertas con una película, que contienen los ingredientes siguientes, por un método convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
polivinilpirrolidona Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
recubrimiento tipo película:		
hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

15 Se tamiza el principio activo, se mezcla con la celulosa y se granula la mezcla con una solución de

polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato de magesio y se prensa para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se lacan (recubren) los núcleos con una solución/suspensión
5 acuosa de recubrimiento tipo película mencionado antes.

Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan
10 en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético	cant. suf. hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el principio activo en una mezcla de
15 polietilenglicol 400 y agua para inyecciones (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 por adición de ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un utillaje apropiado y se esteriliza.

383

Ejemplo D

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda que contienen los ingredientes por un método convencional:

Contenido de la cápsula

compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
(peso del contenido de la cápsula)	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el principio activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda, una vez rellenas, con arreglo a the usual procedimientos.

Ejemplo E

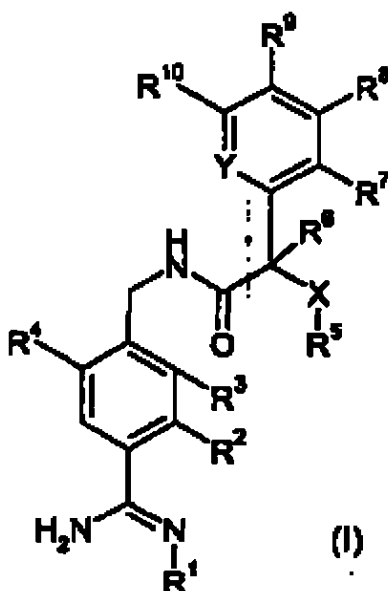
10 Pueden fabricarse bolsitas que contienen los ingredientes siguientes por métodos convencionales:

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos (aromas)	1,0 mg

Se mezcla el principio activo con la lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico, después se añaden los 5 aditivos (aromas) y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de formula (I)



en donde

R^1 es hidrógeno, OH, NH_2 , alcoxi C_{1-7} -carbonilo, aril-alcoxi C_{1-7} -carbonilo, ariloxi-carbonilo, alquilo C_{1-7} -carbonilo, aril-carbonilo, o alcoxi C_{1-7} -carbonilo, que está sustituido con halógeno;

R^2 , R^3 y R^4 cada uno independientemente es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, hidroxil, carboxi-alquilo C_{1-7} -NH, carbamoil-alquilo C_{1-7} -NH, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} -NH, hidroxil-cicloalquilo C_{3-10} -oxi, dihidroxil-cicloalquilo C_{3-10} -oxi, arilo, ariloxi, aril-NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH, aril-alquilo C_{1-7} -SO $_2$ -NH, aril-alcoxi C_{1-7} -carbonil-NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH-carbonil-NH, heteroariloxi, heteroaril-alquilo C_{1-7} -NH, y alcoxi C_{1-7} , cuyo alcoxi C_{1-7} puede estar opcionalmente sustituido con hidroxil, carboxil, carbamoilo, carbamimidoilo, CF $_3$, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-7} -carbamoilo, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, arilo-carbamoilo,

alcoxiC₁₋₇-alquiloC₁₋₇-carbamoilo, heterociclíil-
alquiloC₁₋₇-carbamoilo, o N(alquiloC₁₋₇)₂-alquiloC₁₋₇-
carbamoilo;

R⁵ es alquiloC₁₋₇ o cicloalquiloC₃₋₁₀, o, Si X es O o
NR¹², R⁵ también puede ser hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno, alquiloC₁₋₇, o fluoro-alquiloC₁₋₇;

Y es N o C-R¹¹;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ cada uno independientemente es
seleccionado del grupo consistente de hidrógeno,
hidroxi, halógeno, amino, alquiloC₁₋₇-amino, di-
alquiloC₁₋₇-amino, alquiloC₁₋₇-carbonil-amino, NO₂,
fluoro-alquiloC₁₋₇, alcoxiC₁₋₇, hidroxi-alcoxiC₁₋₇,
fluoro-alcoxiC₁₋₇, alquínilC₂₋₇, hidroxi-alquínilC₂₋₇,
arilo, aril-alcoxiC₁₋₇, ariloxi, ariloxi-alcoxiC₁₋₇,
heterociclíilo, heterociclíiloxi, alcoxiC₁₋₇-carbonil-
alcoxiC₁₋₇, carbamoil-alcoxiC₁₋₇, carboxi-alcoxiC₁₋₇,
cicloalquilC₃₋₁₀oxi, heteroarilo, amino-alcoxiC₁₋₇,
alquiloC₁₋₇-amino-alcoxiC₁₋₇, y di-alquilC₁₋₇-amino-
alcoxiC₁₋₇, alquiloC₁₋₇-carbonil-amino-alcoxiC₁₋₇, HO-
N=CH, HCO, fluoro-alquiloC₁₋₇-SO₂-O, (alcoxiC₁₋₇)₂₋₄,
CH(alcoxiC₁₋₇), hidroxi-cloro-alcoxiC₁₋₇, aril-
alcoxiC₁₋₇-alcoxiC₁₋₇, aril-NH, aril-NH-alquiloC₁₋₇,
aril-alquiloC₁₋₇-carbonilo-NH, heterociclíil-
alquiloC₁₋₇, heterociclíil-carbonilo, heterociclíil-
alcoxiC₁₋₇, alquiloC₁₋₇-carbamoilo, fluoro-alquiloC₁₋₇-
carbamoilo, cicloalquiloC₃₋₁₀-carbamoilo,
cicloalquiloC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₇-carbamoilo, di-alquiloC₁₋₇-
carbamoilo, alcoxiC₁₋₇-alquiloC₁₋₇-carbamoilo, di-
alquiloC₁₋₇-carbamoilo, alcoxiC₁₋₇-alquiloC₁₋₇-
carbamoilo, di-alquiloC₁₋₇-carbamoilo-alcoxiC₁₋₇,
heteroariloxi, heteroaril-alcoxiC₁₋₇, amino-
alquiloC₁₋₇, alquiloC₁₋₇, hidroxi-alquiloC₁₋₇,

cicloalquiloC₃₋₁₀, y cicloalquiloC₃₋₁₀-alcoxiC₁₋₇, que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₇; o

R⁸ y R⁹, o R⁸ y R⁷ están enlazados entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, y R⁸ y R⁹ juntos, o R⁸ y R⁷ juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-o -CH=CH-CH=CH-, que pueden opcionalmente estar sustituidos con alquiloC₁₋₇ o alcoxiC₁₋₇, y R¹⁰, R¹¹ y R⁷ o R⁹ respectivamente son como se definieron anteriormente;

X es O, S, NR¹² o SO₂;

R¹² es hidrógeno, alquiloC₁₋₇ o alquiloC₁₋₇-carbonilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos;

en donde

El término "arilo" significa un grupo fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alqueniloC₂₋₇, alquiniloC₂₋₇, dioxo-alquilenC₁₋₇, halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquiloC₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, alcoxiC₁₋₇, tioalcoxiC₁₋₇, alquiloC₁₋₇carbonilo, alquiloC₁₋₇carboniloxi, alcoxiC₁₋₇carbonilo, alquiloC₁₋₇carbonil-NH, fluoro-alquiloC₁₋₇, fluoro-alcoxiC₁₋₇, alcoxiC₁₋₇carbonil-alcoxiC₁₋₇, carboxi-alcoxiC₁₋₇, carbamoil-alcoxiC₁₋₇, hidroxilo-alcoxiC₁₋₇, NH₂-alcoxiC₁₋₇, N(H, alquiloC₁₋₇)-alcoxiC₁₋₇, N(alquiloC₁₋₇)₂-alcoxiC₁₋₇, benciloxi-alcoxiC₁₋₇, HO-N=CH-, y alquiloC₁₋₇ que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquiloC₁₋₇) o N(alquiloC₁₋₇)₂:

el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros o anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que puede comprender 1, 2 o 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y el grupo heteroarilo puede tener un sustituyente descrito en relación con el término "arilo";

el término "heterociclilo" significa heterociclos monocíclicos no aromáticos con 5 o 6 miembros de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el grupo heterociclilo puede tener un sustituyente descrito en relación con el término "arilo".

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

R^1 es hidrógeno, OH, NH_2 , alcoxi C_{1-7} -carbonilo, aril-alcoxi C_{1-7} -carbonilo, ariloxi-carbonilo, alquilo C_{1-7} -carbonilo, aril-carbonilo, o alcoxi C_{1-7} -carbonilo, que está sustituido con halógeno;

R^2 , R^3 y R^4 cada uno independientemente es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-7} , cuyo alcoxi C_{1-7} puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxi o carbamoilo;

R^5 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-10} , o, si X es O o NR^{12} , R^5 también puede ser hidrógeno;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , o fluoro-alquilo C_{1-7} ;

Y es N o C- R^{11} ;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} cada uno independientemente es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno,

hidroxi, halógeno, amino, alquiloC₁₋₇-amino, di-alquiloC₁₋₇-amino, alquiloC₁₋₇-carbonil-amino, NO₂, fluoro-alquiloC₁₋₇, alcoxiC₁₋₇, hidroxi-alcoxiC₁₋₇, fluoro-alcoxiC₁₋₇, alquínilC₂₋₇, hidroxi-alquínilC₂₋₇, arilo, aril-alcoxiC₁₋₇, ariloxi, ariloxi-alcoxiC₁₋₇, heterociclilo, heterocicliloxi, alcoxiC₁₋₇-carbonil-alcoxiC₁₋₇, carbamoil-alcoxiC₁₋₇, carboxi-alcoxiC₁₋₇, cicloalquilC₃₋₁₀oxi, heteroarilo, amino-alcoxiC₁₋₇, alquiloC₁₋₇-amino-alcoxiC₁₋₇, y di-alquilC₁₋₇-amino-alcoxiC₁₋₇; o

R⁸ y R⁹, o R⁸ y R⁷ están enlazados entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, y R⁸ y R⁹ juntos, o R⁸ y R⁷ juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-, o -CH=CH-CH=CH-, que pueden opcionalmente estar sustituidos con alquiloC₁₋₇ o alcoxiC₁₋₇, y R¹⁰, R¹¹ y R⁷ o R⁹ respectivamente son como se definieron anteriormente;

X es O, S, NR¹² o SO₂;

R¹² es hidrógeno, alquiloC₁₋₇ o alquiloC₁₋₇-carbonilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R¹ es hidrógeno, OH, NH₂, o alcoxiC₁₋₇-carbonilo.

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R¹ es hidrógeno, OH, o alcoxiC₁₋₇-carbonilo.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es hidrógeno, OH o etoxycarbonilo.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 es hidrógeno.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^2 , R^3 y R^4 son independientemente uno del otro hidrógeno o halógeno.

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^2 y R^4 son hidrógeno.

10. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, carboxi-alquilo C_{1-7} -NH, carbamoil-alquilo C_{1-7} -NH, alcoxi C_{1-7} -carbonil-alquilo C_{1-7} -NH, hidroxil-cicloalquilo C_{3-10} -oxi, dihidroxil-cicloalquilo C_{3-10} -oxi, arilo, ariloxil, aril-NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH, aril-alquilo C_{1-7} -SO $_2$ -NH, aril-alcoxi C_{1-7} -carbonil-NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH-carbonil-NH, heteroariloxil, heteroaril-alquilo C_{1-7} -NH, o alcoxi C_{1-7} , cuyo alcoxi C_{1-7} puede estar opcionalmente sustituido con hidroxil, carboxil, carbamoilo, carbamimidoilo, CF $_3$, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-7} -carbamoilo, alcoxi C_{1-7} -carbonilo, arilo-carbamoilo, alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} -carbamoilo, heterociclílic-alquilo C_{1-7} -carbamoilo, o N(alquilo C_{1-7}) $_2$ -alquilo C_{1-7} -carbamoilo;

11. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^3 es hidrógeno, halógeno, carboxi-alquilo C_{1-7} -NH, aril-alquilo C_{1-7} -NH, heteroaril-alquilo C_{1-7} -NH, o alcoxi C_{1-7} , cuyo alcoxi C_{1-7} puede estar opcionalmente sustituido con carbamoilo, heteroarilo, alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} -carbamoilo.

12. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^3 es hidrógeno, flúor, carbamoilmetoxil, (2-metoxi-

etilcarbamoil)-metoxi, piridin-2-il-metoxi, bencilamino, carboximetil-amino o piridin-2-ilmetil-amino.

13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde X es O.

14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R⁵ es alquiloC₁₋₇.

15. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R⁵ es metilo o etilo.

16. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R⁶ es hidrógeno, metilo o CF₃.

17. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R⁶ es hidrógeno.

18. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, di-alquiloC₁₋₇-amino, alquiloC₁₋₇-carbonil-amino, NO₂, fluoro-alquiloC₁₋₇, alcoxiC₁₋₇, hidroxilo-alcoxiC₁₋₇, fluoro-alcoxiC₁₋₇, arilo, arilo-alcoxiC₁₋₇, ariloxi, ariloxi-alcoxiC₁₋₇, heterociclilo, heterocicliloxi, alcoxiC₁₋₇-carbonil-alcoxiC₁₋₇, carbamoil-alcoxiC₁₋₇, carboxi-alcoxiC₁₋₇, cicloalquilC₃₋₁₀oxi, heteroarilo y di-alquilC₁₋₇-amino-alcoxiC₁₋₇.

19. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, alcoxiC₁₋₇, y piridilo.

20. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, flúor, bromo, metoxi y piridilo.

21. Compuestos según la reivindicación 1, en donde Y es C-R¹¹ y R⁸ y R⁹, o R⁸ y R⁷ están enlazados entre sí para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, y R⁸ y R⁹ juntos, o R⁸ y R⁷ juntos son -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CO-NH-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-, o -CH=CH-CH=CH-, que pueden opcionalmente estar sustituidos con alquiloC₁₋₇ o alcoxiC₁₋₇, y R¹⁰, R¹¹ y R⁷ o R⁹ respectivamente son hidrógeno,

22. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es C-R¹¹ y R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, alcoxiC₁₋₇ y heteroarilo.

23. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es C-R¹¹, R⁷ es halógeno, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es alcoxiC₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alcoxiC₁₋₇, R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno o halógeno.

24. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y es C-R¹¹, R⁷ es flúor, R⁸ es hidrógeno, R⁹ es metoxi, piridin-3-ilo, 5-amino-piridin-2-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, piridin-2-ilmetoxi o 2-amino-pirimidin-5-ilo, R¹⁰ es hidrógeno y R¹¹ es hidrógeno o flúor.

25. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo consistente de

Clorhidrato de (S)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-metoxi-2-fenil-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,

Etil éster del ácido (RS)-[amino-(4-{[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetilamino]-metil}-fenil)-metilen]-carbámico,

(RS)-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-N-[4-(N-

hidroxicarbamimidoil)-bencil]-2-metoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(3-fluoro-3'-metoxi-bifenil-4-il)-2-metoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2-fluoro-4-piridin-3-il-fenil)-2-metoxi-acetamida, y

Clorhidrato de (RS)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,

Y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

26. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo consistente de

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-{4-carbamimidoil-2-[(metoxi-etilcarbamoil)-metoxi]-bencil}-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-[4-carbamimidoil-2-(piridin-2-ilmetoxi)-bencil]-2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2,6-difluoro-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-(2,6-difluoro-4-piridin-3-il-fenil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-(2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenil]-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-acetamida,

Clorhidrato de (RS)-N-(4-carbamimidoil-bencil)-2-[2,6-difluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,

Acetato de (RS)-N-(2-bencilamino-4-carbamimidoil-bencil)-2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamida,

Acetato del ácido (RS)-(5-carbamimidoil-2-{[2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metil}-fenilamino)-acético,

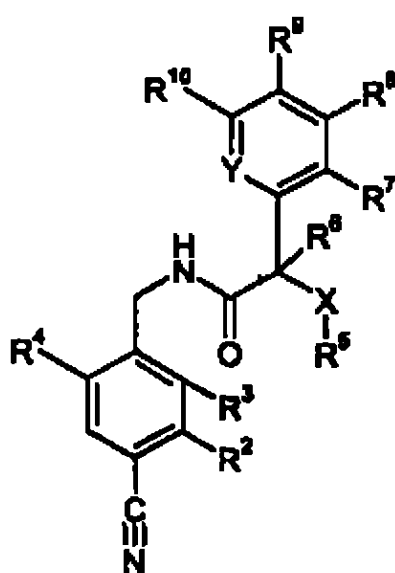
Clorhidrato de (RS)-(4-carbamimidoil-2-carbamoilmetoxi-bencil)-2-[2,6-difluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-acetamida,

Acetato de (RS)-2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenil]-N-(4-carbamimidoil-2,6-difluoro-bencil)-etoxi-acetamida, y

Clorhidrato de (RS)-{4-carbamimidoil-2[(piridin-2-ilmetil)-amino]-bencil}-2-etoxi-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamida,

Y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

27. Un proceso para la fabricación de compuestos de formula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-26, cuyo proceso comprende convertir el grupo nitrilo en un compuesto de formula (II)

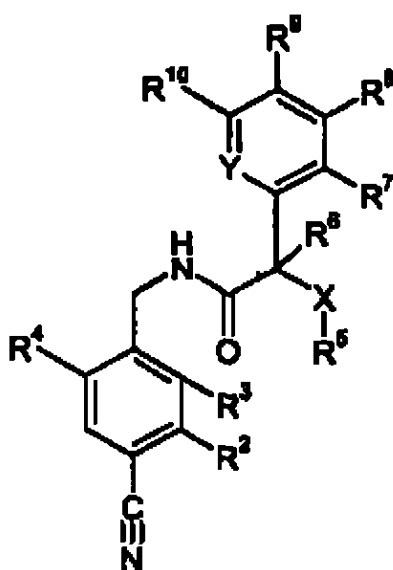


(II)

en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X y Y tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en un grupo carbamimidoilo, o en un grupo N-hidroxí-carbamimidoilo, o en un grupo N-amino-carbamimidoilo, y se desea, convertir un compuesto obtenido de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

28. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, cuando son fabricados mediante un proceso según la reivindicación 27.

29. Compuestos de fórmula (II)



(II)

en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X y Y tienen los significados dados en la reivindicación 1.

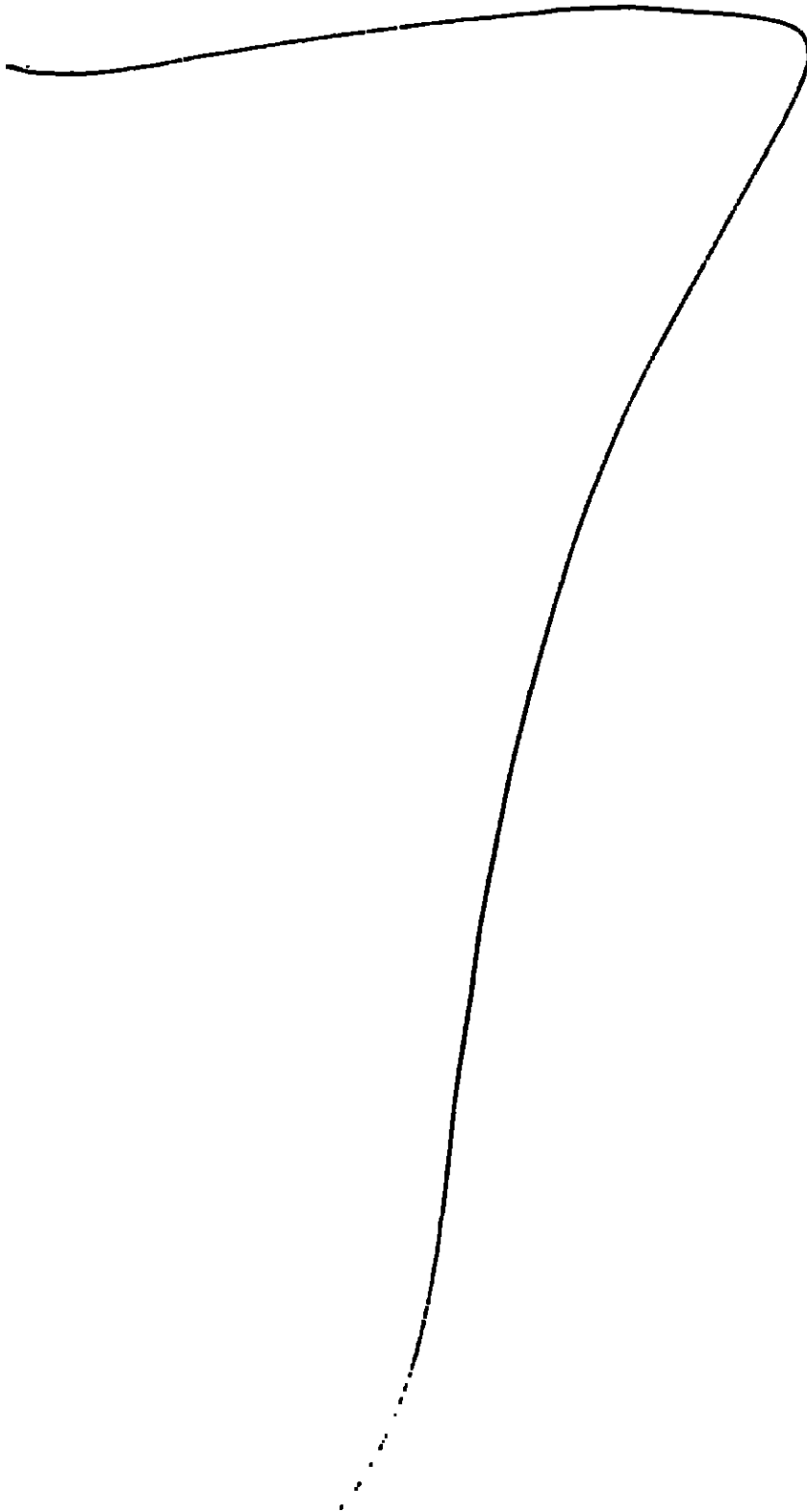
30. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

31. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para uso como sustancias activas terapéuticas.

32. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para uso como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducidos por el factor VIIa y el factor histico.

33. Un compuesto según la reivindicación 32, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con la formación de factores de coagulación Xa, IXa y trombina inducidas por el factor VIIa y el factor de tejido, particularmente para la terapéutica y/o tratamiento profiláctico de trombosis arterial y venosa,

trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, angina de pecho inestable, infarto cardíaco, apoplejía debido a fibrilación atrial, inflamación, arterioesclerosis y/o tumor.



TRADUCCION OFICIAL No. 10662

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una
declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2003/287 por el notario Peter
Kuster, el 01.10.2003, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un
documento de Cesión, caso 21500, escrito en inglés, presentado a él por la F.
Hoffmann-La Roche AG.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 2 de octubre de 2003

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8166/13552

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Heidi Fischer

**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de
estas oficinas para su confrontación.**

Bogotá, 20 de abril de 2005.

C. 1107

LUZ ARRIAGA DE HENBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

108261
Luz Arango
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES DE LA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
Luz
2005 APR 25 P 2 56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

399

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-04-20-2440
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Colombia

Caso 21500

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza, este día 01-10-2003 (día primero de octubre de dos mil tres).

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2003 No. 287

Hay un sello.

406

TRASPASO

Caso 21500

Yo/Nosotros, el/los suscrito/s

**David William Banner, físico, ciudadano británico
Neubadstrasse 129, CH-4054 Basilea, Suiza**

**Luca Claudio Gobbi, químico, ciudadano suizo
Rohrhagstrasse 14, CH-4104 Oberwil, Suiza**

**Katrin Groebke Zbinden, químico, ciudadano suizo
Wettsteinallee 64, CH-4058 Basilea, Suiza**

**Ulrike Obst, químico, ciudadano alemán
Therwilerstrasse 41, CH-4153 Reinach, Suiza**

**Christoph Martin Stahl, químico, ciudadano alemán
Lerchenstrasse 28, D-79104 Freiburg, Alemania**

**CEDENTE(S), por el presente declaro que soy el inventor único/conjunto de la
invención llamada**

Derivados del ácido mandélico

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	25.11.2002	02026365.3

406
2105

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO

F Hoffmann-La Roche AG

Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Republica Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia Alemania Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega Pakistán Republica Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE UU , Venezuela

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud presentada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales

Se requiere legalización

402

Firmado en Basilea, Suiza, este día 22 de septiembre de 2003

(firma: ilegible)	David William Banner
(firma: ilegible)	Luca Claudio Gobbi
(firma: ilegible)	Katrin Groebke Zbinden
(firma: ilegible)	Ulrike Obst
(firma: ilegible)	Christoph Martin Stahl

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente mencionadas

David William Banner, físico,
Katrin Groebke Zbinden, Luca Claudio Gobbi, Ulrike Obst,
Christoph Martin Stahl, todos químicos

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es genuina.

Basilea, Suiza	30 Septiembre de 2003
No. 13431	Cancillería de Estado de la ciudad de Basilea.
	(firma: ilegible)
	Hanna Lauener

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 20 de abril de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

403
F. Hoffmann
Case 21500

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

Basle/Switzerland

this 01-10-2003 (first day of October two thousand and three)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2003 No. 287

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Dr. P. Kuster*

3. in seiner Eigenschaft als *Notar*

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Basle*

Bestätigt -2 Okt. 2003

5. in Basel (Bâle)

6. am

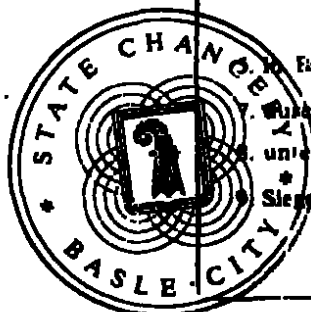
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *8-1661/13552*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Heidi Fischer
Heidi Fischer



407

Assignment

404

I/WE, the undersigned

David William Banner, physicist, a British citizen
Neubadstrasse 129, CH-4054 Basel, Switzerland

Luca Claudio Gobbi, chemist, a Swiss citizen
Rohrhagstrasse 14, CH-4104 Oberwil, Switzerland

Katrin Groebke Zbinden, chemist, a Swiss citizen
Wettsteinallee 64, CH-4058 Basel, Switzerland

Ulrike Obst, chemist, a German citizen
Therwilerstrasse 41, CH-4153 Reinach, Switzerland

Christoph Martin Stahl, chemist, a German citizen
Lerchenstrasse 28, D-79104 Freiburg, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Mandelic acid derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	25.11.2002	02026365.3

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

408

Signed at Basel, Switzerland
on September 22, 2003

David W. Banner David William Banner

Luca C. Gobbi Luca Claudio Gobbi

Katrin Groebke Zbinden Katrin Groebke Zbinden

Ulrike Obst Ulrike Obst

Christoph Martin Stahl Christoph Martin Stahl

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

David William Banner, physicist
Katrin Groebke Zbinden, Luca Claudio Gobbi, Ulrike Obst,
Christoph Martin Stahl, all chemists

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 30. Sep. 2003

No.

12431



State Chancery of the
Canton of Basle-City

H. Lauener
Hanna Lauener

409
405

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05049707 00000000 Folios: 08
Fecha (AÑO): 2005-05-23 17:07:29
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 4:1 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 133
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha mayo 23 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

406



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 410

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado
F. HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 49707
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/013087
	Fecha límite inicio fase Nacional	25 - 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	526
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

03 AGO. 2005

ALIX CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centr: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.05-049707

EL/EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 557

DE FECHA 31 DE OCTUBRE DEL 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 27 DE ENERO DEL 2006

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

NO ☐ ☒ ☐

Bogotá D.C., Noviembre de 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

408

RADICACIÓN: 5-49707

EDICTO No. 20471

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 33989 de 11-DIC-2006. Que el contenido de la parte resolutiva es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la

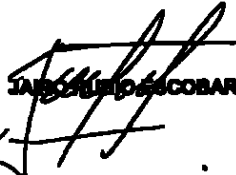
Rad. Exp. Nº 06-49707

doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de F. Hoffmann - La Roche AG., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella proceda el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 11 DIC. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME LUIS ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 22-DIC-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 20471

Este edicto se desfiló hoy 09-ENE-2007 a las 4:30 p.m.