



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 179**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04732283 .9**

96 Fecha de presentación : **12.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1633745**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54

Título: **Derivados de aroilsemicarbazida contra las enfermedades tromboembólicas.**

30

Prioridad: **07.06.2003 DE 103 25 962**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73

Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72

Inventor/es: **Mederski, Werner;**
Tsaklakidis, Christos;
Dorsch, Dieter;
Cezanne, Bertram y
Gleitz, Johannes

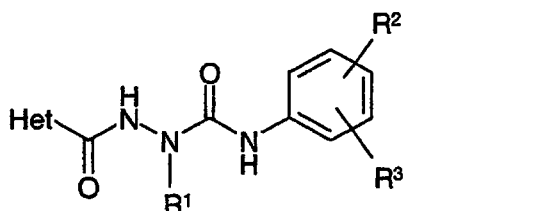
74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 308 179 T3

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

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



En la publicación DE 10040783.8 se han descrito compuestos regioisómeros de los derivados de conformidad con la invención (compuestos de la fórmula 7 en el esquema de síntesis 1).

El efecto antitrombótico y anticoagulante de los compuestos de conformidad con la invención se debe a su efecto inhibidor frente a la proteasa de coagulación activada, conocida bajo el nombre de factor Xa, o a la inhibición de otras serina proteasas activadas tales como el factor VIIa, el factor IXa o la trombina.

El factor Xa es una de las proteasas, que participa en el proceso complejo de la coagulación de la sangre. El factor Xa cataliza la transformación de la protrombina en trombina. La trombina disocia el fibrinógeno en monómeros de fibrina, que contribuyen, de manera elemental, a la formación del trombo tras la reticulación. Una activación de la trombina puede conducir a la aparición de enfermedades tromboembólicas. Una inhibición de la trombina puede inhibir, sin embargo, la formación de fibrina que interviene en la formación del trombo.

La medida de la inhibición de la trombina puede llevarse a cabo, por ejemplo, según el método de G. F. Cousins *et al.* en *Circulation* 1996, 94, 1705-1712.

Por lo tanto, una inhibición del factor Xa puede impedir la formación de trombina.

Los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, así como sus sales, intervienen en el proceso de coagulación de la sangre mediante la inhibición del factor Xa e inhiben de este modo la formación de trombos.

La inhibición del factor Xa por parte de los compuestos, de conformidad con la invención, y la medida de la actividad anticoagulante y antitrombótica puede determinarse según métodos usuales *in vitro* o *in vivo*. Un procedimiento adecuado ha sido descrito, por ejemplo, por J. Hauptmann *et al.* en *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223.

La medida de la inhibición del factor Xa puede llevarse a cabo, por ejemplo, según el método de T. Hara *et al.* en *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319.

El factor de coagulación VIIa inicia, tras el enlace sobre el factor tisular, la parte extrínseca de la cascada de la coagulación y contribuye a la activación del factor X para dar el factor Xa. Una inhibición del factor VIIa impide, por lo tanto, la formación del factor Xa y, por lo tanto, una formación subsiguiente de trombina.

La inhibición del factor VIIa por parte de los compuestos, de conformidad con la invención, y la medida de la actividad anticoagulante y antitrombótica puede determinarse según los métodos usuales *in vitro* o *in vivo*. Un procedimiento usual para la medida de la inhibición del factor VIIa ha sido descrito, por ejemplo, por H. F. Ronning *et al.* en la publicación *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81.

El factor de coagulación IXa se genera en la cascada intrínseca de coagulación y participa, de la misma manera, en la activación del factor X para dar el factor Xa. Así pues, una inhibición del factor IXa puede impedir, de otra manera, que se forme el factor Xa.

La inhibición del factor IXa por parte de los compuestos, de conformidad con la invención, y la medida de la actividad anticoagulante y antitrombótica puede determinarse según métodos usuales *in vitro* o *in vivo*. Se ha descrito un procedimiento adecuado, por ejemplo, por J. Chang *et al.* en la publicación *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094.

Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden emplearse, además, para el tratamiento de tumores, de enfermedades tumorales y/o de metástasis tumorales. Se mostró una relación entre el factor tisular TF/factor VIIa y el desarrollo de diversos tipos de cáncer por T. Taniguchi y N. R. Lemoine en la publicación *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (*Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer*), 57-59.

Las publicaciones, citadas a continuación, describen un efecto antitumoral de los inhibidores de TF-VII y del factor Xa en diversos tipos de tumores:

K. M. Donnelly *et al.* en *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;

E. G. Fischer *et al.* en *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);

B. M. Mueller *et al.* en *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);

M. E. Bromberg *et al.* en *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92.

Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse como productos activos para medicamentos en la medicina humana y veterinaria, especialmente para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas tales como la trombosis, el infarto de miocardio, el la arterioesclerosis, las inflamaciones, la apoplejía, la *Angina pectoris*, la restenosis tras angioplastia, la *Claudicatio intermittens*, la trombosis venosa, la embolia pulmonar, la trombosis arterial, la isquemia de miocardio, la angina inestable y la apoplejía basada en trombosis.

Los compuestos, de conformidad con la invención, se emplean, de la misma manera, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades ateroscleróticas tales como la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad arterial cerebral o la enfermedad arterial periférica.

Los compuestos se emplean, así mismo, en combinación con otros trombolíticos en el caso del infarto de miocardio, además para la profilaxis de la reoclusión tras trombolisis, angioplastia transluminal percutánea (PTCA) y operaciones coronarias con by-pass.

Los compuestos, de conformidad con la invención, se emplean, también, para la prevención de la retrombosis en la microcirugía, así mismo como anticoagulantes en relación con órganos artificiales o en la hemodiálisis.

Los compuestos encuentran aplicación, de la misma manera, en el caso de la purificación de los catéteres y dispositivos auxiliares medicinales en el caso de pacientes *in vivo*, o como anticoagulantes para la conservación de la sangre, del plasma y de otros productos de la sangre *in vitro*. Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, de la misma manera, en aquellas enfermedades en las que la coagulación de la sangre contribuya de una manera decisiva al desarrollo de la enfermedad o represente una fuente de patologías secundarias, tal como, por ejemplo, en el caso del cáncer con inclusión de las metástasis, de las enfermedades inflamatorias con inclusión de la artritis, así como en la diabetes.

Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, así mismo, para el tratamiento de la migraña (F. Morales-Asin *et al.*, Headache, 40, 2000, 45-47).

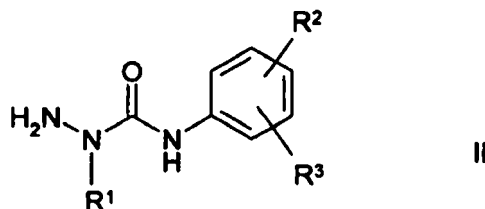
Los compuestos, de conformidad con la invención, se emplean, en el caso del tratamiento de las enfermedades descritas, también en combinación con otros compuestos activos trombolíticos tal como, por ejemplo, con el activador plasminógeno tisular ("tissue plasminogen activator") t-PA, con el t-PA modificado, con la estreptoquinasa o con la uroquinasa. Los compuestos, de conformidad con la invención, se administran con las otras sustancias indicadas bien de manera simultánea o antes o después que las mismas.

Es especialmente preferente la administración simultánea con aspirina para impedir una reaparición de la formación de los trombos.

Los compuestos, de conformidad con la invención, se utilizan también en combinación con los antagonistas (IIb/IIIa) del receptor de la glicoproteína de los trombocitos, que inhiben la agregación de los trombocitos.

El objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I y sus sales así como por un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 9, así como de sus solvatos, de sus sales y de sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

R¹, R² y R³ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



en la que

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o funcionalmente modificado, reactivo, y

Het tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o

se transforma una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

ES 2 308 179 T3

Así mismo, el objeto de la invención está constituido por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por los hidratos y por los solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos, aquellas asociaciones de moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos, que se forman como consecuencia de su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los alcoholatos.

Se entenderá por derivados farmacéuticamente empleables, por ejemplo, las sales de los compuestos de conformidad con la invención así como también los compuestos denominados profármacos.

Se entenderá por derivados profármacos los compuestos de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o con grupos acilo, con azúcares o con oligopéptidos, que se disocian rápidamente en el organismo para dar los compuestos activos de conformidad con la invención.

A éstos pertenecen, también, los derivados polímeros biodegradables de los compuestos de conformidad con la invención, como los que han sido descritos, por ejemplo, en la publicación Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

El objeto de la invención está constituido, así mismo, por las mezclas de los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, por ejemplo por las mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción de 1:1, de 1:2, de 1:3, de 1:4, de 1:5, de 1:10, de 1:100 o de 1:1.000.

De manera especialmente preferente se trata en este caso de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Se cumple para todos aquellos restos, que aparezcan varias veces, tal como por ejemplo A, que sus significados son independientes entre sí.

En lo que antecede y a continuación, los restos o bien los parámetros R, R¹, R², R³ tienen los significados que han sido indicados en el caso de la fórmula I, cuando no se indique expresamente por ejemplo otra cosa.

A significa alquilo, no está ramificado (lineal), está ramificado o es cíclico y con 1, con 2, con 3, con 4, con 5, con 6, con 7, con 8, con 9 o con 10 átomos de carbono. De manera preferente, A significa metilo, además significa etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además significa también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo o ciclopropilmetilo, de una manera más preferente significa, por ejemplo, trifluórmétilo.

De forma muy especialmente preferente, A significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, de manera preferente significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, trifluórmétilo.

De manera preferente, alquilo cíclico significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

De manera preferente, Hal significa F, Cl o Br, así como también I.

Het significa, independientemente de la substitución por Hal, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además, de manera preferente significa 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de una manera más preferente significa 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

De manera especialmente preferente Het significa tienilo, furilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, tiazolilo u oxazolilo substituidos una o dos veces por Hal.

De manera preferente R¹ significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, que puede estar substituido por S(O)_mA, por ejemplo SO₂CH₃, por NH₂, por NHA, por ejemplo NHCH₃, por NA₂, por ejemplo N(CH₃)₂, por OH, por OA, por ejemplo OCH₃, por PO(OA)₂, por ejemplo PO(OCH₃)₂, por etinilo, por fenilo, por vinilo o por O(CH₂)_nPh.

De manera especialmente preferente, R¹ significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, que puede estar substituido por etinilo, por fenilo, por OH o por OA.

De manera preferente, R² significa, por ejemplo, H, metilo o F.

ES 2 308 179 T3

De manera preferente, R³ significa 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-piperidin-1-ilo, 2-imino-pirrolidin-1-ilo, 3-imino-morfolin-4-ilo, 2-imino-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo o 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diversas formas estereoisómeras. La fórmula I abarca todas estas formas.

Por lo tanto, constituyen el objeto de la invención, especialmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los restos citados tenga uno de los significados precedentes, indicados de manera preferente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden expresarse por medio de las fórmulas parciales siguientes Ia hasta Ie, los restos correspondientes a la fórmula I y que no han sido descritos con mayor detalle en las mismas, tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, pero sin embargo

en Ia

R¹ significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, que puede estar substituido por etinilo, por fenilo, por OA, por OH o por OA;

en Ib

R³ significa 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-piperidin-1-ilo, 2-imino-pirrolidin-1-ilo, 3-imino-morfolin-4-ilo, 2-imino-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo o 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo;

en Ic

R² significa H, metilo o F;

en Id

Het significa tienilo, furilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, tiazolilo u oxazolilo substituidos una o dos veces por Hal;

en Ie

Het significa tienilo, furilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, tiazolilo u oxazolilo substituidos una o dos veces por Hal,

R¹ significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, que puede estar substituido por etinilo, por fenilo, por OA, por OH o por OA,

R² significa H, Hal o A,

R³ significa 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-piperidin-1-ilo, 2-imino-pirrolidin-1-ilo, 3-imino-morfolin-4-ilo, 2-imino-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo o 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo,

A significa H, alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono no ramificado, ramificado o cíclico,

Ph significa fenilo,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

m significa 0, 1 o 2;

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I así como también los productos de partida para su obtención se preparan por lo demás según métodos en sí conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales estándar tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y concretamente bajo condiciones de la reacción que sean conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso pueden emplearse también variantes en sí conocidas, que no han sido descritas aquí con mayor detalle.

Los productos de partida pueden formarse también *in situ*, en caso deseado, de tal manera que no son aislados de la mezcla de la reacción sino que se transforman inmediatamente a continuación para dar los compuestos de la fórmula I.

- 5 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, de manera preferente, haciéndose reaccionar los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III. La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte, en presencia de un agente aceptor de ácido, preferentemente de un hidróxido, de un carbonato o de un bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o en presencia de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente del potasio, del sodio, del calcio o del cesio. De igual modo puede ser favorable la adición
10 de una base orgánica tal como la trietilamina, la dimetilalanina, la piridina o la quinolina. El tiempo necesario para la reacción se encuentra comprendido, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida entre aproximadamente 0° y 150°, normalmente está comprendida entre 20° y 130°.

- 15 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, el agua; los hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados, tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglimo); las cetonas tales como la acetona o la butanona; las amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida o la dimetilformamida (DMF); los nitrilos tal como el acetonitrilo;
20 los sulfóxidos tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenzono; los ésteres tales como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados.

- 25 Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos por regla general. Sin embargo, cuando sean nuevos, podrán prepararse según métodos en sí conocidos.

- En los compuestos de la fórmula III, L significa, de manera preferente, Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivo tal como por ejemplo un éster activado, un imidazoluro o un alquilsulfoniloxi con 1 a 6 átomos de carbono
30 (de manera preferente metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos de carbono (de manera preferente fenilsulfoniloxi o p-tolilsulfoniloxi).

- Tales restos, para la activación de los grupos carboxi en reacciones de acilación típicas, están descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales estándar tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;).
35

De manera conveniente, los ésteres activados se forman *in situ*, por ejemplo mediante adición de HOBt o de N-hidroxisuccinimida.

- 40 Una base de la fórmula I puede transformarse con un ácido en la correspondiente sal de adición con ácido, por ejemplo mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte tal como el etanol y, a continuación, concentración por evaporación. De manera especial entran en consideración para esta conversión los ácidos que proporcionen sales fisiológicamente aceptables. De este modo, pueden emplearse ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, los ácidos hidrácidos halogenados, tal como el ácido clorhídrico o
45 el ácido bromhídrico, los ácidos fosfóricos tal como el ácido ortofosfórico, el ácidos sulfamínico, además los ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúrico alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, monobásicos o polibásicos, por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido trifluoroacético, el ácido propiónico, el ácido pivalico, el ácido dietilacético, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido glucónico,
50 el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metanosulfónico o el ácido etanosulfónico, el ácido etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, los ácidos naftalin-monosulfónico y naftalin-disulfónico, el ácido laurilsulfúrico. Pueden emplearse sales con ácidos que no sean fisiológicamente aceptables, por ejemplo los picratos, para el aislamiento y/o para la purificación de los compuestos de la fórmula I.

- 55 Por otro lado, los compuestos de la fórmula I pueden transformarse con bases (por ejemplo el hidróxido o el carbonato de sodio o de potasio) en las correspondientes sales metálicas, especialmente en las sales de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio.

- 60 Así mismo, pueden emplearse bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tal como por ejemplo la etanolamina.

- Los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden presentarse, por lo tanto, en diversas formas enantiómeras. Éstos pueden presentarse, por lo tanto, en forma racémica o en forma ópticamente activa.
65

Puesto que puede ser diferente la actividad farmacéutica de los racematos o bien de los estereoisómeros de los compuestos, de conformidad con la invención, puede ser deseable emplear los enantiómeros. En estos casos puede

separarse el producto final así como también ya los productos intermedios en compuestos enantiómeros con ayuda de medidas químicas o físicas, conocidas por el técnico en la materia, o pueden emplearse ya como tales en la síntesis.

En el caso de las aminas racémicas se formarán los diastereómeros a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos tales como las formas R y S del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico, de los aminoácidos convenientemente N-protectados (por ejemplo la N-benzoilprolina o la N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. De igual modo es ventajosa la separación de los enantiómeros mediante cromatografía con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo la dinitrobenzoilfenilglicina, el triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral, fijados sobre gel de sílice). Como eluyentes son adecuados con esta finalidad las mezclas de disolventes acuosos u alcohólicas tales como por ejemplo el hexano/isopropanol/acetonitrilo en la proporción, por ejemplo, de 82:15:3.

El objeto de la invención está constituido, además, por el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la obtención de preparaciones farmacéuticas, especialmente por vía no química. En este caso pueden llevarse hasta una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar sólido, líquido y/o semilíquido y, en caso dado, en combinación con uno o varios productos activos adicionales.

De la misma manera, constituyen un objeto de la invención los medicamentos, que contengan al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

Estas preparaciones pueden emplearse en la medicina humana o veterinaria. Como excipientes entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para la aplicación enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo el agua, los aceites vegetales, los alcohol bencílicos, los alquilenglicoles, los polietilenglicoles, el triacetato de glicerina, las gelatinas, los hidratos de carbono tales como la lactosa o los almidones, el estearato de magnesio, el talco, las vaselinas. Para la aplicación oral sirven, de manera especial, las tabletas, las píldoras, las grageas, las cápsulas, los polvos, los granulados, los jarabes, los jugos o las gotas, para la aplicación rectal sirven los supositorios, para la aplicación parenteral sirven las soluciones, de manera preferente las soluciones oleaginosas o acuosas, además las suspensiones, las emulsiones o los implantes, para la aplicación tópica sirven los ungüentos, las cremas o los polvos o incluso como aerosol para la nariz. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden emplearse, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden contener productos auxiliares tales como agentes lubricantes, agentes para la conservación, agentes estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, productos mejoradores del sabor y/o otros productos activos adicionales, por ejemplo una o varias vitaminas.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales, fisiológicamente aceptables, pueden emplearse para la lucha y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas tales como la trombosis, el infarto de miocardio, la arterioesclerosis, las inflamaciones, la apoplejía, la *Angina pectoris*, la restenosis tras angioplastia y la *Claudicatio intermittens*, la migraña, los tumores, las enfermedades tumorales y/o las metástasis tumorales.

En este caso se administrarán las sustancias, de conformidad con la invención, por regla general en dosificaciones comprendidas de manera preferente entre aproximadamente 1 y 500 mg, de manera especial comprendidas entre 5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra comprendida, de manera preferente, entre aproximadamente 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente depende, sin embargo, de los factores más diversos, por ejemplo de la actividad del compuesto especial empleado, de la edad, el peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de la ingesta, del instante y de la vía de administración, de la velocidad de liberación, de la combinación de medicamentos y de la gravedad de la enfermedad correspondiente, a la cual va dirigida la terapia. La aplicación oral es preferente.

De la misma manera, el objeto de la invención está constituido por un estuche (kit), constituido por envases independientes de

(a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad activa de otro medicamento.

El estuche contiene recipientes adecuados, tales como cajitas o envases de cartón, frascos individuales, bolsas o ampollas. El estuche puede contener, por ejemplo, ampollas independientes, en las cuales se presente, respectivamente, una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,

y una cantidad activa de otro medicamento disuelto o en forma liofilizada.

De la misma manera, el objeto de la invención consiste en el empleo de los compuestos de la fórmula I y/l de sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la trombosis, del infarto de miocardio, de la arterioesclerosis, de las inflamaciones, de la apoplejía, de la *Angina pectoris*, de la restenosis tras angioplastia, del *Claudicatio intermittens*, de la migraña, de los tumores, de las enfermedades tumorales y/o de las metástasis tumorales, en combinación con, al menos, otro producto activo para medicamentos.

En lo que antecede y a continuación todas las temperaturas han sido dadas en °C. En los ejemplos siguientes “elaboración usual” significa: se añade agua, en caso necesario, se ajusta el valor del pH entre 2 y 10, en caso necesario, según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS):

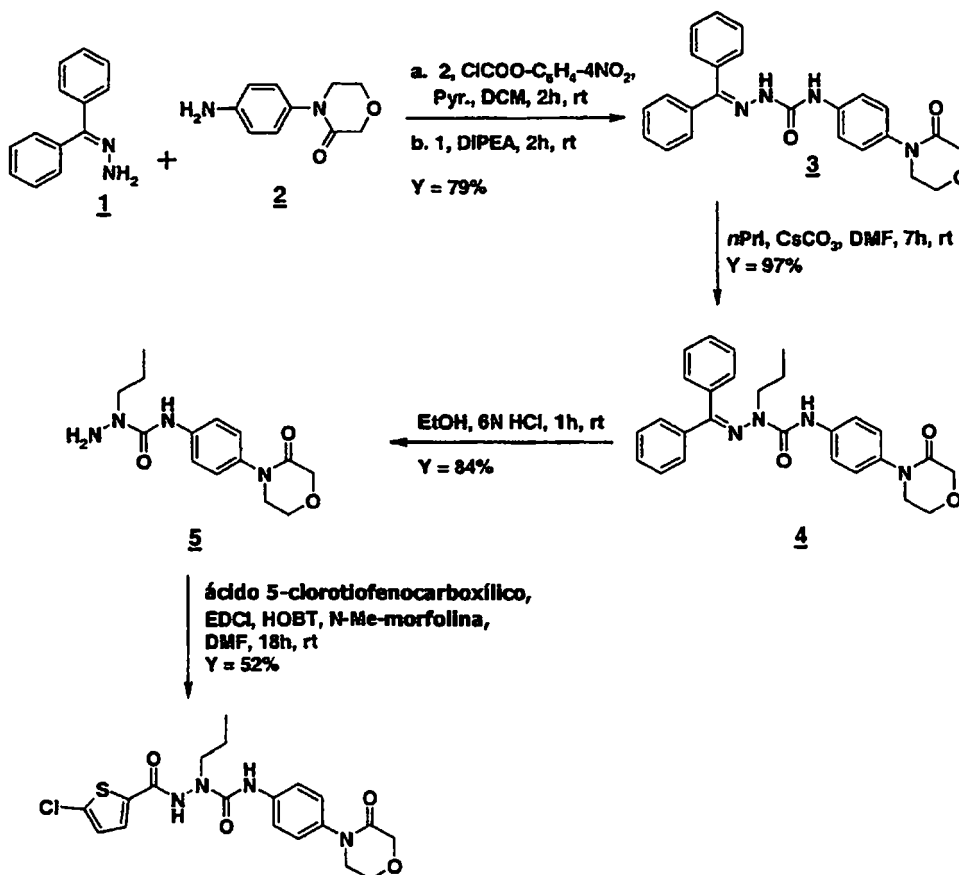
EI (ionización por choque electrónico M^+).

FAB (bombardeo atómico rápido -fast atom bombardment-) $(M+H)^+$.

ESI (ionización por electrospray) $(M+H)^+$ (cuando no se diga otra cosa).

Ejemplo 1

La obtención de la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-propil-semicarbazida se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:



Pyr. = piridina

rt = temperatura ambiente

ES 2 308 179 T3

1. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente una mezcla formada por 2,0 g (10,4 mmoles) de 4-(4-amino-fenil)-morfolin-3-ona 2, 2,1 g (10,4 mmoles) de cloroformiato de 4-nitro-fenilo, 0,84 ml (10,4 mmoles) de piridina en 50 ml de diclorometano. Esta mezcla se combina, sucesivamente, con 2,04 g (10,4 mmoles) de benzofenonhidrazona 1 y 5,3 ml (31,2 mmoles) de etilidisopropilamina. La suspensión se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con solución 0,5 N de hidróxido de sodio. A continuación se elabora de manera usual y de este modo se obtienen 3,94 g (79%) de la 1-difenil-metilen-4-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-semicarbazida 3 en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 241-243°; MS-EI (M⁺) = 414 (8%), 165 (100%).
2. Se agita una suspensión de 1,0 g (2,4 mmoles) de la semicarbazida 3 y de 0,98 g (3,0 mmoles) de carbonato de cesio en 30 ml de acetonitrilo durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Esta mezcla se combina con 0,29 ml (3,0 mmoles) de 1-yodopropano y se agita durante otras 7 horas. Tras combinación con 150 ml de agua helada se deposita un precipitado, se elabora de manera usual. De este modo se obtienen 1,07 g (97%) de la 1-difenilmetilen-4-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-2-propilsemicarbazida 4 en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 75-77°; MS-EI (M⁺) = 456 (2%), 180 (100%).
3. Se combina una solución de 0,5 g (1,1 mmoles) de la propilsemicarbazida 4 en 20 ml de etanol, con 5,0 ml de solución al 37% de cloruro de hidrógeno y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras dilución de la solución de la reacción con 30 ml de agua se elabora de manera usual. De este modo se obtienen 0,27 g (84%) de la 4-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-2-propilsemicarbazida 5 en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 127-129°; MS-EI (M⁺) = 318 (6%), 218 (100%).
4. Se disuelven 100,0 mg (0,342 mmoles) de la semicarbazida 5, 55,6 mg (0,342 mmoles) del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, 66,2 mg (0,342 mmoles) del hidrocloreto de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y 36,2 mg (0,342 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol en 10 ml de DMF y se combinan, a temperatura ambiente, con 38,0 µl (0,342 mmoles) de la 4-metilmorfolina. Al cabo de 18 horas de agitación a temperatura ambiente se vierte sobre 75 ml de agua helada y se elabora de manera usual. De este modo se obtienen 77,0 mg (51,5%) de la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-propil-semicarbazida ("A1") en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 101-102°; MS-ESI (M+H⁺) = 437.

De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

- la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(prop-2-inil)-semicarbazida ("A2"),
- la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-bencil-semicarbazida ("A3"),
- la 1-(5-bromo-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-bencil-semicarbazida,
- la 1-(3-cloro-benzo[b]tienil-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-bencil-semicarbazida,
- la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-bencil-semicarbazida,
- la 1-(5-bromo-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,
- la 1-(3-cloro-benzo[b]tienil-2-ilcarbonil)-4-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,
- la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,
- la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,
- la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[4-(2-oxo-1H-pirazin-1-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida,
- la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida,
- la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida,
- la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,
- la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida,
- la 1-(5-bromo-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida.

ES 2 308 179 T3

Datos farmacológicos

Afinidad para los receptores

TABLA 1

Compuesto Nr.	FXa-IC ₅₀ [nM]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [nM]
"A1"	390,0	830,0
"A2"	570,0	1000,0
"A3"	87,0	180,0

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A

Viales para inyección

Se ajusta una solución de 100 g de un producto activo de la fórmula I y 5 g de hidrógenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se filtra de manera estéril, se envasa en viales para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran en medio estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de producto activo.

Ejemplo B

Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un producto activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se cuele en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de producto activo.

Ejemplo C

Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de un producto activo de la fórmula I, de 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución puede ser empleada en forma de colirio.

Ejemplo D

Ungüento

Se mezclan 500 mg de un producto activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E

Tabletas

De manera usual se prensa para dar tabletas una mezcla de 1 kg de un producto activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de tal manera, que cada tableta contenga 10 mg de producto activo.

ES 2 308 179 T3

Ejemplo F

Grageas

- 5 Se prensan tabletas, de manera análoga a la del ejemplo E, que se revisten a continuación, de modo usual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G

10

Cápsulas

- 15 Se envasan 2 kg de producto activo de la fórmula I, de manera usual, en cápsulas de gelatina dura de tal manera, que cada cápsula contenga 20 mg de producto activo.

15

Ejemplo H

Ampollas

20

- Se filtra de manera estéril, una solución de 1 kg de producto activo de la fórmula I en 60 litros de agua bidestilada, se envasa en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de producto activo.

25

30

35

40

45

50

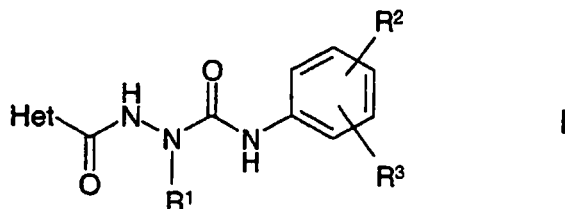
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

Het significa un heterociclo aromático con uno o con dos núcleos, con 1 hasta 3 átomos de N, de O y/o de S, que está substituido una o dos veces por Hal,

R¹ significa A, que puede estar substituido una, dos o tres veces por S(O)_mA, por Ph, por NH₂, por NHA, por NA₂, por OH, por OA, por PO(OA)₂, por etinilo, por vinilo o por O(CH₂)_nPh,

R² significa H, Hal o A,

R³ significa 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-*H*-piridin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-piperidin-1-ilo, 2-imino-pirrolidin-1-ilo, 3-imino-morfolin-4-ilo, 2-imino-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-1*H*-pirazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxo-azepan-1-ilo), 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-ilo, 5,6-dihidro-1*H*-pirimidin-2-oxo-1-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-ilo o 4*H*-[1,4]oxazin-4-ilo,

A significa H, alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono no ramificado, ramificado o cíclico,

Ph significa fenilo,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

m significa 0, 1 o 2,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

R¹ significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, que puede estar substituido por etinilo, por fenilo, por OA, por OH o por OA,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

R³ significa 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-piperidin-1-ilo, 2-imino-pirrolidin-1-ilo, 3-imino-morfolin-4-ilo, 2-imino-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo o 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, en los que

R² significa H, metilo o F,

ES 2 308 179 T3

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, en los que

Het significa tienilo, furilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, tiazolilo u oxazolilo substituido una o dos veces por H,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, en los que

Het significa tienilo, furilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, tiazolilo u oxazolilo substituido una o dos veces por Hal,

R¹ significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, que puede estar substituido por etilo, por fenilo, por OA, por OH o por OA,

R² significa H, Hal o A,

R³ significa 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-piperidin-1-ilo, 2-imino-pirrolidin-1-ilo, 3-imino-morfolin-4-ilo, 2-imino-imidazolidin-1-ilo, 2-imino-1*H*-pirazin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo o 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo,

A significa H, alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono no ramificado, ramificado o cíclico,

Ph significa fenilo,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

m significa 0, 1 o 2,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos según la reivindicación 1 elegidos entre el grupo formado por

la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-propil-semicarbazida,

la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(prop-2-inil)-semicarbazida,

la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-bencil-semicarbazida,

la 1-(5-bromo-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-bencil-semicarbazida,

la 1-(3-cloro-benzo[b]tienil-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-bencil-semicarbazida,

la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-bencil-semicarbazida,

la 1-(5-bromo-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,

la 1-(3-cloro-benzo[b]tienil-2-ilcarbonil)-4-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,

la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,

la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,

la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[4-(2-oxo-1*H*-pirazin-1-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida,

la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[4-(2-oxo-1*H*-piridin-1-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida,

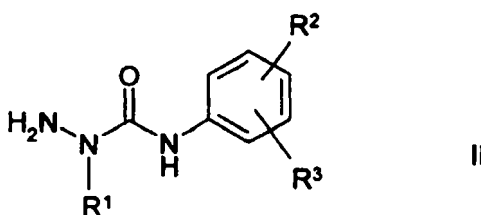
la 1-(3-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida,

- la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-metoxi-etil)-semicarbazida,
 la 1-(5-cloro-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida,
 la 1-(5-bromo-tien-2-ilcarbonil)-4-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-ciclopropilmetil-semicarbazida,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

8. Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 a 7, así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, **caracterizado** porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,
 con un compuesto de la fórmula III



en la que

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o funcionalmente modificado, reactivo, y

Het tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o

se transforma una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

9. Compuestos de la fórmula I, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, como inhibidores del factor de la coagulación Xa.

10. Compuestos de la fórmula I, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, como inhibidores del factor de la coagulación VIIa.

11. Medicamento que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

12. Medicamento que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones y, al menos, otro producto activo para medicamentos.

13. Empleo de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus solvatos, de sus sales y de sus estereoisómeros fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la trombosis, del infarto de miocardio, de la arterioesclerosis, de las inflamaciones, de la apoplejía, de la *Angina pectoris*, de la restenosis tras angioplastia, del *Claudicatio intermittens*, de la migraña, de los tumores, de las enfermedades tumorales y/o de las metástasis tumorales.

14. Estuche (kit), constituido por envases independientes de

(a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

15. Empleo de los compuestos de la fórmula I, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la trombosis, del infarto de miocardio, de la arterioesclerosis, de las inflamaciones, de la apoplejía, de la *Angina pectoris*, de la restenosis tras angioplastia, del *Claudicatio intermittens*, de la migraña, de los tumores, de las enfermedades tumorales y/o de las metástasis tumorales,

en combinación con, al menos, otro producto activo para medicamentos.