



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 894**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4025 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07C 275/26 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04735007 .9**

86 Fecha de presentación : **27.05.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1633346**

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

54

Título: **Derivados de la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[(fenil)-amida] del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico como inhibidores de los factores de la coagulación Xa y VIIa para el tratamiento de la trombosis.**

30

Prioridad: **18.06.2003 DE 103 27 428**
01.07.2003 DE 103 29 457

73

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

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

72

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

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

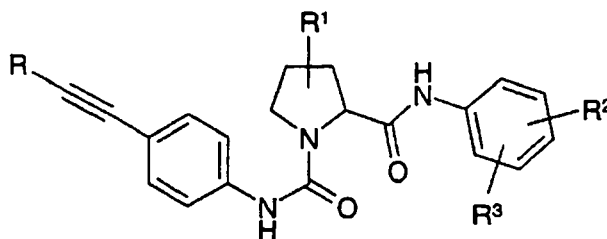
ES 2 271 894 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[(fenil)-amida] del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico como inhibidores de los factores de la coagulación Xa y VIIa para el tratamiento de la trombosis.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



I

en la que

R significa H, X, A, X-CO- o A-CO-,

R¹ significa H, =O, Hal, X, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CON(A)₂, O-alilo, O-propargilo, O-bencilo, =N-OH, =N-OA, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA,

R² significa H, Hal o A,

R³ significa un heterociclo mononuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar insustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OA, por CN, por (CH₂)_nOH, por NR⁴R⁵, por =NH, por =N-OH, por =N-OA, por COOA y/o por oxígeno de carbonilo (=O), o significa CONR⁴R⁵,

R² y R³ significan conjuntamente, también, -CH=CH-NH- o -CH₂-CH₂-NH, pudiendo estar reemplazado un átomo de H por A-CO- o por A-O-CO-,

R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, H o A,

R⁴ y R⁵ significan conjuntamente, también, una cadena alquileo con 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar substituida, también, por A, por Hal, por OA y/o por oxígeno de carbonilo (=CO),

X significa arilo, arilalquilo, Het o Het-alquilo,

arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo insustituidos o substituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH,

Het significa un heterociclo mononuclear o binuclear saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar insustituido o substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por bencilo, por cicloalquilo, por OH, por NH₂, por NHCONH₂, por NO₂, por CN, por -CH₂-COOH, por -CH₂-CONH₂, por NHCOA, por NR³SO₂A, por CHO, por SO₂NH₂, por SO₂A y/o por oxígeno de carbonilo,

A significa alquilo no ramificado, ramificado o cíclico, con 1 a 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados, también, de 1 a 7 átomos de H por F y/o cloro,

Hal significa F, Cl, Br o I,

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

n significa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

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

El objeto de la invención está constituido, también, por las formas ópticamente activas, los racematos, los diastereoisómeros así como los hidrato y solvatos, por ejemplo los alcoholatos de estos compuestos.

La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, especialmente aquellos que pudiesen ser empleados para la fabricación de medicamentos.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I y sus sales tienen, con una buena compatibilidad, propiedades farmacológicas muy valiosas. Especialmente presentan propiedades inhibitoras del factor Xa y por lo tanto pueden emplearse para la lucha y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas tales como trombosis, infarto de miocardio, arteriosclerosis, inflamaciones, apoplejía, *Angina pectoris*, restenosis tras angioplastia y *Claudicatio intermittens*.

Los compuestos de la fórmula I, según la invención son, además, inhibidores de los factores de la coagulación constituidos por el factor VIIa, el factor IXa y la trombina de la cascada de la coagulación de la sangre.

Se han descrito otros derivados de etinilo como inhibidores del factor Xa en la publicación WO 02/079145.

Se han descrito otras amidas aromáticas, en publicación WO 99/00121 y en la publicación WO 00/39118. Los derivados aromáticos de amidina con efecto antitrombótico son conocidos, por ejemplo, por la publicación EP 0 540 051 B1. Las guanidinas cíclicas para el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas han sido descritas, por ejemplo, en la publicación WO 97/08165. Los heterociclos aromáticos con actividad inhibitora del factor Xa son conocidos, por ejemplo, por la publicación WO 96/10022. En la publicación WO 96/40679 se han descrito N-[(aminoiminometil)fenilalquil]-azaheterociclamidas substituidas como inhibidores del factor Xa.

El efecto antitrombótico y anticoagulante de los compuestos según la invención se debe al efecto inhibitor frente a la proteasa de coagulación activada, conocida bajo el nombre factor Xa, o a la inhibición de otras serinaproteasas activadas tales como el factor VIIa, el factor IXa o la trombina.

El factor Xa es una de las proteasas, que está envuelta en el proceso complejo de la coagulación de la sangre. El factor Xa cataliza la transformación de protrombina en trombina. La trombina disocia el fibrinógeno en fibrinamonomeros, que contribuyen a la formación del trombo elemental tras 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 envuelta 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 puede impedirse una inhibición del factor Xa puesto que se forma trombina.

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

La inhibición del factor Xa mediante los compuestos según la invención y la medida de la actividad anticoagulante y antitrombótica puede determinarse según los métodos *in vitro* o *in vivo* usuales. 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 se inicia iniciado tras enlace sobre el factor Tissue a 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 trombo.

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

El factor de la coagulación IXa se genera en la cascada intrínseca de la coagulación y contribuye también a la activación del factor X para dar el factor Xa. Por lo tanto una inhibición del factor IXa puede impedir, de otra manera, la formación del factor Xa.

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

Los compuestos según la invención pueden emplearse, además, para el tratamiento de tumores, de enfermedades tumorales y/o de metástasis tumorales.

Se ha indicado una relación entre el factor del tejido blando TF/factor VIIa y el desarrollo de diversos tipos de cáncer por T. Taniguchi y N. R. Lemoine en *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59.

Las publicaciones, indicadas 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 trombosis, infarto de miocardio, arteriosclerosis, inflamaciones, apoplejía, *Angina pectoris*, restenosis tras angioplastia, *Claudicatio intermittens*, trombosis venosa, embolia pulmonar, trombosis arterial, isquemia de miocardio, angina inestable y sobre apoplejía basada en trombosis.

Los compuestos según la invención se emplean, también, para el tratamiento o para la profilaxis de enfermedades ateroscleróticas tales como enfermedades de las arterias coronarias, enfermedades de las arterias cerebrales o enfermedades de las arterias periféricas.

Los compuestos se emplean, también, en combinación con otros trombolíticos en el infarto de miocardio, además para la profilaxis contra la reoclusión tras trombolisis, angioplastia percutánea transluminal (PTCA) y operaciones coronarias con Bypass.

Los compuestos según la invención se emplearán, además, para la prevención de la retrombosis en la microcirugía, además como anticoagulantes en relación con órganos artificiales o en la hemodiálisis.

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

Los compuestos según la invención encuentran aplicación, además, para el tratamiento de migraña (F. Morales-Asin *et al.*, Headache, 40, 2000, 45-47). Además, pueden emplearse para el tratamiento de tinitus. El empleo de anticoagulantes en la terapia de tinitus ha sido descrito por R. Mora *et al.* en International Tinnitus Journal (2003), 9 (2), 109-111.

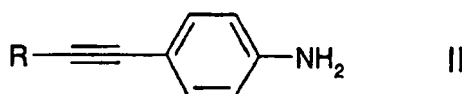
En el caso del tratamiento de las enfermedades descritas se emplearán los compuestos según la invención también en combinación con otros productos con actividad trombolítica, por ejemplo con el "tissue plasminogen activator" t-PA, t-PA modificado, estreptoquinasa o uroquinasa. Los compuestos según la invención se administrarán con las otras sustancias citadas bien de manera simultánea o previamente o ulteriormente con relación a las mismas.

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

Los compuestos según la invención se emplearán también en combinación con los antagonistas del receptor de la glicoproteína de las plaquetas sanguíneas (IIb/IIIa), que inhiben la agregación de las plaquetas sanguíneas.

El objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I y por sus sales así como por un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como de sus sales, caracterizado porque

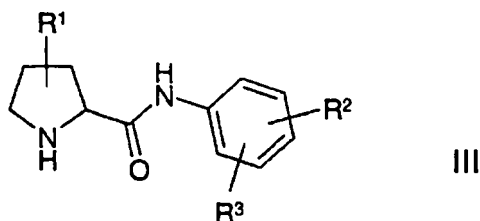
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un derivado de cloroformiato para dar un derivado intermedio de carbamato,

que se hace reaccionar, a continuación, con un compuesto de la fórmula III



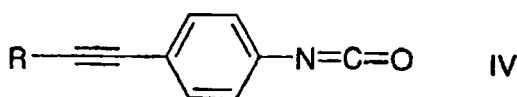
en la que

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

o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III

con un compuesto de la fórmula IV

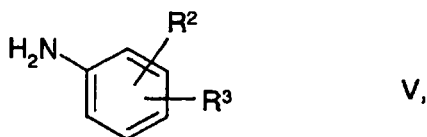


en la que

R tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

o

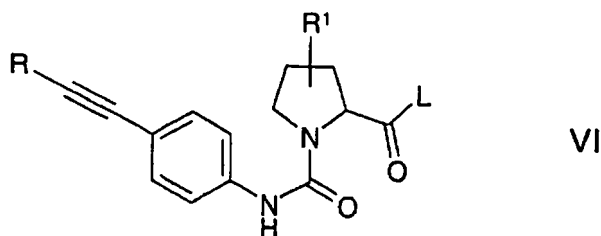
c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V



en la que

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

con un compuesto de la fórmula VI



en la que

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

R y R¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

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

El objeto de la invención está constituido también por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Se enten-

ES 2 271 894 T3

derán por solvatos de los compuestos aquellas adiciones de moléculas de disolventes inertes sobre los compuestos, que se formen debido a sus fuerzas de atracción mutuas. Los solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

5 El objeto de la invención está constituido también por mezclas de los compuestos de la fórmula I según la invención por ejemplo mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1.000.

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

10 Se cumple, para todos los restos, que se presente varias veces, que sus significados son independientes entre sí.

En lo que antecede y a continuación los restos o bien los parámetros R, R¹, R² y R³, tienen los significados indicados en el caso de la fórmula I, en tanto en cuanto no se diga expresamente otra cosa.

15 A significa alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Preferentemente A significa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además, 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 20 1,2,2-trimetilpropilo, de manera mas preferente significa, por ejemplo trifluórmétilo.

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

25 A significa, también, cicloalquilo. Preferentemente cicloalquilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono

Preferentemente Hal significa F, Cl o Br, así como, también, significa I.

Preferentemente R¹ significa H, =O, Hal, arilo, Het, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, 30 CN, COOH, COOA, CONH₂, CON(A)₂, O-alilo, O-propargilo, O-bencilo, =N-OH, =N-OA, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA, de forma especialmente preferente significa H, OH, O-alilo, O-propargilo, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, tal como, por ejemplo, metoxycarbonilmetoxi; -O(CH₂)_mCOOH, tal como, por ejemplo, carboximetoxi; OA, tal como, por ejemplo, metoxi o etoxi; o O(CH₂)_mOA, tal como, por ejemplo, metoxietoxi.

35 Preferentemente R³ significa un heterociclo mononuclear insaturado, saturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de S, que puede estar insustituido o substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OA, por =NH, por OH, por COOA y/o por oxígeno de carbonilo (=O),

40 o significa CONR⁴R⁵.

Especialmente 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, 2,6-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, 4*H*-[1,4]oxazin-4-ilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, substituidos, en caso dado, una o dos veces por Hal, por OH, por COOA, por OA y/o 50 por A,

o significa CONR⁴R⁵.

De forma de forma especialmente 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-oxo-piperazin-1-ilo, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo,

60 pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo,

substituidos, en caso dado, una o dos veces por Hal, por OH, por COOA, por OA y/o por A,

o significa CONR⁴R⁵,

65 significando R⁴ y R⁵, conjuntamente, una cadena alquilenos con 3, 4 o 5 átomos de carbono.

R² y R³ significan, conjuntamente, también, -CH=CH-NH- o -CH₂-CH₂-NH-, pudiendo estar reemplazado un átomo de H por A-CO- o por A-O-CO-, tal como, por ejemplo, acetilo o etoxicarbonilo.

ES 2 271 894 T3

Preferentemente arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo insustituidos o sustituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH.

5 Arilo significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonilo)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonilo)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-flúorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonilo)-fenilo, de una manera más preferente significa 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 15 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-flúor-3-clorofenilo, 2-flúor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-flúor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

20 "Alquilo" en arilalquilo o Het-alquilo significa, por ejemplo, metileno, etileno o propileno.

Het significa, 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, son preferentes además 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-isindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 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, 30 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, otros preferentes son 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.

Los restos heterocíclicos pueden estar, también, parcial o completamente hidrogenados.

35 Así pues, Het puede significar, también, por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, otros preferentes son 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluórmetilendioxo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxo)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además son preferentes 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

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.

50 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 preferentes indicados más arriba. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden expresarse por medio de las fórmulas parciales Ia hasta Ij siguientes, que corresponden a la fórmula I y en las que los restos que no han sido designados con mayor detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, pero sin embargo

en Ia R significa H o A;

60 en Ib R³ significa un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar insustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OA, por =NH, por OH, por COOA y/o por oxígeno de carbonilo (=O),
o significa CONR⁴R⁵;

65 en Ic R³ significa 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1H-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2-oxo-1H-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-1H-pirazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2,5-dioxo-pirrolidin-

ES 2 271 894 T3

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]oxazin-3-ilo, 4*H*-[1,4]oxazin-4-ilo,

furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo,

substituidos, en caso dado, una o dos veces por Hal, por OA, por OH, por COOA y/o por A,

o significa CONR⁴R⁵,

R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, H o A,

R⁴ y R⁵ significan, conjuntamente, también, una cadena alquileo con 3, 4 o 5 átomos de carbono;

en Id R significa H, X, A, X-CO- o A-CO-,

R¹ significa H, =O, Hal, X, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CON(A)₂, O-alilo, O-propargilo, O-bencilo, =N-OH, =N-OA, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA,

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, 2,6-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]oxazin-3-ilo o 4*H*-[1,4]oxazin-4-ilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo,

substituidos, en caso dado, una o dos veces por Hal, por OA, por OH, por COOA y/o por A,

o significa CONR⁴R⁵,

R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, H o A,

R⁴ y R⁵ significan, conjuntamente, también, una cadena alquileo con 3, 4 o 5 átomos de carbono,

X significa arilo, arilalquilo, Het o Het-alquilo,

arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo insubstituidos o substituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH,

Het significa heterociclo mononuclear o binuclear saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar insubstituido o substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por bencilo, por cicloalquilo, por OH, por NH₂, por NHCONH₂, por NO₂, por CN, por -CH₂-COOH, por -CH₂-CONH₂, por NHCOA, por NR³SO₂A, por CHO, SO₂NH₂, por SO₂A y/o por oxígeno de carbonilo,

A significa alquilo no ramificado, ramificador o cíclico con 1 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados de 1 a 7 átomos de H por F,

Hal significa F, Cl, Br o I;

en Ie R significa H o A,

R¹ significa H, OH, OA, O-alilo, O-propargilo, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA,

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-oxo-piperazin-1-ilo, 3-

ES 2 271 894 T3

oxo-2*H*-piridazin-2-ilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo,

substituidos, en caso dado, una o dos veces por Hal, por OA, por OH, por COOA y/o por A,

o significa CONR⁴R⁵,

R⁴ y R⁵ significan, conjuntamente, una cadena alquileo con 3, 4 o 5 átomos de carbono,

A significa alquilo no ramificado, ramificador o cíclico con 1 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados de 1 hasta 7 átomos de H por F,

Hal significa F, Cl, Br o I;

R significa H, X, A, X-CO- o A-CO-,

R¹ significa H, =O, Hal, X, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CON(A)₂, O-alilo, O-propargilo, O-bencilo, =N-OH, =N-OA, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA,

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, 2,6-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,

X significa arilo, arilalquilo, Het o Het-alquilo,

arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo insustituidos o substituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH,

Het significa un heterociclo mononuclear o binuclear saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O- y/o de S, que puede estar insustituido o substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por bencilo, por cicloalquilo, por OH, por NH₂, por NHCONH₂, por NO₂, por CN, por -CH₂-COOH, por -CH₂-CONH₂, por NHCOA, por NR³SO₂A, por CHO, por SO₂NH₂, por SO₂A y/o por oxígeno de carbonilo,

A significa alquilo no ramificado, ramificador o cíclico con 1 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados de 1 hasta 7 átomos de H por F,

Hal significa F, Cl, Br o I;

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-oxo-piperazin-1-ilo o 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo;

R¹ significa H, OH, OA, O-alilo, O-propargilo, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA;

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1 hasta 6 átomos de carbono;

R significa H o A,

R¹ significa H, OH, OA, O-alilo, O-propargilo, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA,

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-oxo-piperazin-1-ilo o 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo, substituidos, en caso dado, una vez por A, por OH, por COOA,

ES 2 271 894 T3

A significa alquilo no ramificador, ramificador o cíclico con 1 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados de 1 hasta 7 átomos de H por F,

Hal significa F, Cl, Br o I,

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

Los compuestos de la fórmula I y 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 tales como en 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 conocidas, que no han sido descritas aquí con mayor detalle.

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

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, preferentemente, por reacción de los compuestos de la fórmula II con un derivado de cloroformiato, por ejemplo el cloroformiato de 4-nitrofenilo para dar un carbamato intermedio y a continuación se hace reaccionar con 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, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de una sal de un ácido débil de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, preferentemente del potasio, del sodio, del calcio o del cesio. También puede ser favorable la adición de una base orgánica tal como la trietilamina, la dimetilalanina, la piridina o la quinolina. El tiempo de reacción se encuentra comprendido, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida, aproximadamente, entre 0°C y 150°C, normalmente está comprendida, aproximadamente, entre 20°C y 130°C.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, 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 tetrahydrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (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; 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 nitrobenceno; los ésteres tal como el acetato de etilo o las mezclas de los disolventes citados.

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

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, también, si se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula III con compuestos de la fórmula IV.

Esto se lleva a cabo bajo condiciones como las que han sido descritas precedentemente.

Los compuestos de partida de la fórmula IV son conocidos, por regla general. Sin embargo, cuando sean nuevos podrán obtenerse según los métodos en sí conocidos.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, también, si se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula V con compuestos de la fórmula VI.

En los compuestos de la fórmula VI, L significa, preferentemente, Cl, Br, I o un grupo OH modificado, reactivo tal como por ejemplo un éster activado, un imidazoluro o alquilsulfoniloxi con 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente metilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos de carbono (preferentemente fenilsulfoniloxi o p-tolilsulfoniloxi). Tales restos, para la activación del grupo carboxi en las reacciones típicas de acilación, están descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

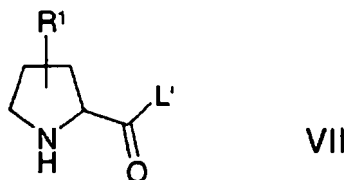
Los ésteres activados se forman, convenientemente, *in situ*, por ejemplo mediante adición de HOBt o de N-hidroxisuccinimida.

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, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de una sal de un ácido débil de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, por ejemplo del potasio, del sodio, del calcio

o del cesio. También puede ser conveniente la adición de una base orgánica tal como la trietilamina, la dimetilanimilina, la piridina o la quinolina o un exceso del componente amino de la fórmula IV. El tiempo de reacción se encuentra comprendido, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida, aproximadamente, entre 0°C y 150°C, normalmente está comprendida, aproximadamente, entre 20°C y 130°C.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, 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 tetrahydrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (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; 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 nitrobenzeno; ésteres tal como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados.

Los compuestos de la fórmula VI son nuevos, por regla general, y se preparan mediante reacción de los compuestos de la fórmula IV con compuestos de la fórmula VII



En los compuestos de la fórmula VII, L' significa, por ejemplo, OH y R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

Los ésteres pueden saponificarse, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH o con KOH en agua, en agua-THF o en agua-dioxano a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C.

Una base, de la fórmula I, puede transformarse con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, a modo de ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de base y de ácido en un disolvente inerte, como el etanol, y subsiguiente concentración por evaporación. Para esta reacción entran en consideración de forma especialmente preferente los ácidos que proporcionen sales fisiológicamente compatibles. De este modo, se pueden emplear los ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, los ácidos fosfóricos, tal como el ácido ortofosfórico, los ácidos sulfamínicos, además los ácidos orgánicos, en especial los ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, monobásicos o polibásicos, por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido pivalínico, 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, el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metano- o etanosulfónico, el ácido etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido naftalínmonosulfónico y naftalín-disulfónico o el ácido laurilsulfúrico. Pueden emplearse sales con ácidos no inicios desde el punto de vista fisiológico, por ejemplo picratos, para el aislamiento y/o para la purificación de los compuestos de la fórmula I.

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

También pueden emplearse bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tal como, por ejemplo, la etanolamina.

Los compuestos de la fórmula I, según 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.

Puesto que puede ser diferente la actividad farmacéutica de los racematos o bien de los estereoisómeros de los compuestos según la invención, puede ser deseable emplear enantiómeros. En estos casos pueden separarse el producto final o también ya los productos intermedios en los compuestos enantiómeros, mediante medidas químicas o físicas conocidas por el técnico en la materia o pueden emplearse ya también como tales en las síntesis.

En el caso de las aminas racémicas se formarán a partir de la mezcla diastereómeros mediante reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agentes separadores son adecuados, por ejemplo, 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 aminoácidos N-protectados adecuados (por ejemplo la N-benzoilprolina o la N-benzoilsulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una separación cromatográfica de los enantiómeros con ayuda de un agente separador ópticamente activo (por ejemplo la dinitrobenzoilfenilglicina, el triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivados de manera quiral, fijados sobre gel de sílice). Como eluyentes son adecuados a este respecto las mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes tal como por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la proporción 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 a una forma de dosificación adecuada 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.

El objeto de la invención está constituido, además, por medicamentos, que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o de sus solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como en caso dado excipientes y/o productos auxiliares.

Estos medicamentos 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 alcoholes bencílicos, los alquilenglicoles, los polietilenglicoles, el triacetato de glicerina, la gelatina, los hidratos de carbono, tales como la lactosa o los almidones, el estearato de magnesio, el talco, la vaselina. Para la aplicación oral sirven, de forma especialmente preferente, las tabletas, las píldoras, las grageas, las cápsulas, los polvos, los granulados, los jarabes, los zumos o las gotas, para la aplicación rectal sirven los supositorios, para la aplicación parenteral sirven las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además, las suspensiones, las emulsiones o los implantes, para la aplicación tópica los ungüentos, las cremas o los polvos o también como pulverizador nasal. Los nuevos compuestos pueden emplearse también liofilizados, y los liofilizados obtenidos pueden aplicarse, por ejemplo, para la obtención de preparaciones inyectables. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden contener productos auxiliares, tales como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influenciar sobre la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, agentes para mejorar el sabor y/o varios productos activos adicionales, por ejemplo una o varias vitaminas.

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

En este caso se administrarán las sustancias según la invención, por regla general, preferentemente en dosis comprendidas entre aproximadamente 1 y 500 mg, especialmente comprendidas entre 5 y 10 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra comprendida, preferentemente, 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, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de la ingesta, del momento 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. Es preferente la aplicación oral.

El objeto de la invención está constituido, además, por medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro producto activo para medicamentos.

El objeto de la invención está constituido también por un estuche (kit), constituido por envases separados de

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

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

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

y una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos disuelta o en forma liofilizada.

El objetivo de la invención está constituido, además, por el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

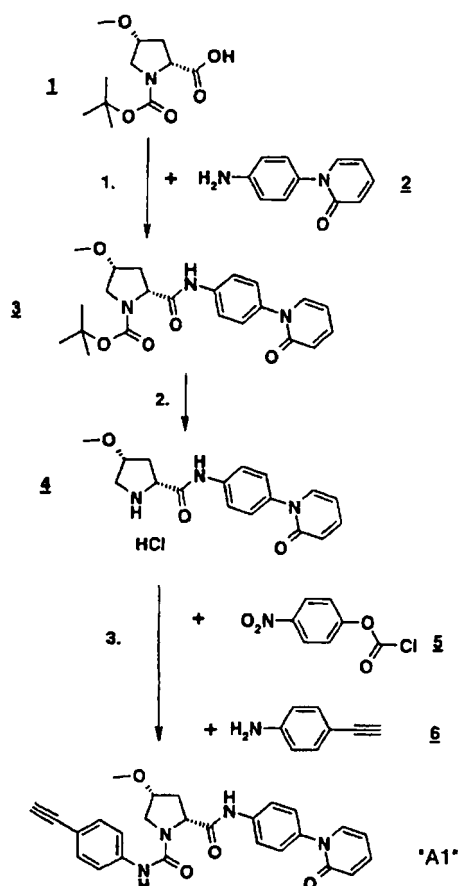
Para la obtención de un medicamento para el tratamiento de la trombosis, del infarto de miocardio, de la arteriosclerosis, de las inflamaciones, de la apoplejía, de la *Angina pectoris*, de la restenosis tras angioplastia, de *Claudicatio intermittens*, de migraña, de tinnitus, de tumores, de enfermedades tumorales y/o de metástasis tumorales, en combinación con, al menos, otro producto activo para medicamentos.

En lo que antecede y a continuación todas las temperaturas se han indicado en °C. En los ejemplos siguientes la expresión "elaboración usual" significa: se añade, en caso necesario agua, se ajusta, en caso necesario, a valores del pH comprendidos entre 2 y 10, 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^+
ESI (ionización por electropulverización) $(M+H)^+$
FAB (bombardeo atómico rápido) $(M+H)^+$

Ejemplo 1

La obtención de la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] ("A1") del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico se lleva a cabo según el esquema siguiente:



1. Se combina 1,0 g (4,076 mmoles) de BOC-metoxi-prolina 1 en forma de suspensión, en 15 ml de tolueno a temperatura ambiente, sucesivamente, bajo agitación, con 0,76 g (4,076 mmoles) de anilino-piridona 2 y 1,008 g (4,076 mmoles) de carboxilato de etil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina-1. A continuación se agita durante 18 horas a esta temperatura. A continuación se elabora de manera usual y, de este modo, se obtienen 1,53 g (90,8%) del derivado de BOC-prolina-anilida 3 como producto en bruto; MS-EI (M^+) 414.

2. Se disuelven 1,5 g (3,628 mmoles) 3 en 20 ml de dioxano y se combinan, a temperatura ambiente, con 20 ml de HCl 4 N en dioxano y se agita durante 2 horas a esta temperatura. A continuación se elabora de manera usual y de este modo se obtienen 0,94 g (74,1%) de hidrocloreuro del derivado de la prolina-anilida 4 como producto en bruto.

ES 2 271 894 T3

3. Se agitan 202 mg (1,001 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo 5, 118 mg (1,001 mmoles) de 4-etinilanilina y 0,081 ml (1,001 mmoles) de piridina en 10 ml de diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añaden 350 mg (1,001 mmoles) de 4 y 0,511 ml (3,003 mmoles) de N-etildiisopropilamina en 5 ml de diclorometano. La suspensión formada se agita durante otras 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se elabora de manera usual y de este modo se obtienen 185 mg (40,5%) de "A1"; MS-El (M^+) 457.

De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes:

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A2"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A3"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, F. 191-192°;

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-1H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

Ejemplo 2

De manera análoga a la del ejemplo 1 se obtienen los compuestos siguientes

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-amida} del ácido (2R)-4-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

ES 2 271 894 T3

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

Ejemplo 3

De manera análoga a la del ejemplo 1 se obtienen los compuestos siguientes

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(5-metil-pirazol-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(5-metil-pirazol-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(5-metil-pirazol-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(5-metil-pirazol-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

Ejemplo 4

De manera análoga a la del ejemplo 1 se obtienen los compuestos siguientes

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-1"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-2"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2S,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

ES 2 271 894 T3

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*S*,4*R*)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*S*,4*R*)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-3"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-etoxicarbonil-1*H*-indol-5-il]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metoxi-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-4"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-aliloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-5"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-aliloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-propargiloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-6"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-propargiloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-metil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*S*)-4-propargiloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-7"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(5-metil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-metoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-8"), F. 103°;

ES 2 271 894 T3

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[2-flúor-4-(3-metil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*S*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[2-flúor-4-(3-metil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(metoxietoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-9"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(metoxycarbonilmetoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-10"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(carboximetoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-11"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[4-(6-metil-3-oxo-2*H*-piridazin-2-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-12"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[2-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(metoxietoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(metoxietoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

Datos farmacológicos (afinidad con los receptores)

| Compuesto Nr. | FXa-IC ₅₀ [M] | TF/FVIIa-IC ₅₀ [M] |
|---------------|--------------------------|-------------------------------|
| "A1" | 1,3 x 10 ⁻⁹ | 1,9 x 10 ⁻⁹ |
| "A2" | 3,1 x 10 ⁻⁹ | 3,2 x 10 ⁻⁹ |
| "A4-1" | 3,0 x 10 ⁻⁹ | |
| "A4-2" | 1,9 x 10 ⁻⁹ | |
| "A4-3" | 2,6 x 10 ⁻⁶ | |
| "A4-4" | 2,8 x 10 ⁻⁹ | |
| "A4-5" | 3,1 x 10 ⁻⁹ | |
| "A4-6" | 1,3 x 10 ⁻⁹ | |
| "A4-7" | 3,1 x 10 ⁻⁹ | |
| "A4-8" | 1,1 x 10 ⁻⁶ | |
| "A4-9" | 3,3 x 10 ⁻⁹ | |
| "A4-10" | 4,2 x 10 ⁻⁹ | |
| "A4-11" | 4,8 x 10 ⁻⁹ | |
| "A4-12" | 2,1 x 10 ⁻⁶ | |

ES 2 271 894 T3

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A

5 *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

15 *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

20 *Solución*

Se prepara una solución a partir de 1 g de un producto activo de la fórmula I, de 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 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 se puede emplear en forma de colirio.

Ejemplo D

30 *Ungüentos*

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

Ejemplo E

35 *Tabletas*

Se prensa una mezcla de 1 kg de 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 modo habitual para dar tabletas, de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de producto activo.

Ejemplo F

Grageas

Se presan tabletas de manera análoga a la del ejemplo E, y a continuación se revisten, de modo habitual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G

50 *Cápsulas*

Se cargan 2 kg de inhibidor del producto activo de la fórmula I, de manera habitual, en cápsulas de gelatina dura, de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg de producto activo.

55 Ejemplo H

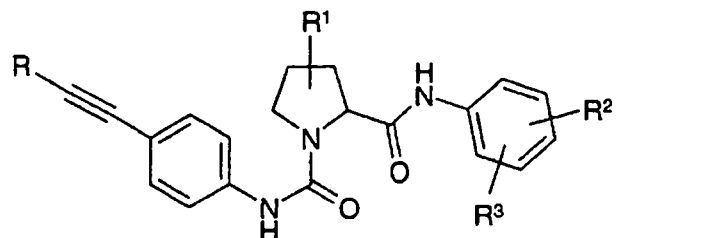
Ampollas

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 ampolla, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de producto activo.

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

R significa H, X, A, X-CO- o A-CO-,

R¹ significa H, =O, Hal, X, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CON(A)₂, O-alilo, O-propargilo, O-bencilo, =N-OH, =N-OA, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)ₘ-O-, -O(CH₂)ₘCOOH o -O(CH₂)ₘOA,

R² significa H, Hal o A,

R³ significa un heterociclo mononuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar insustituido o substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OA, por CN, por (CH₂)ₙOH, por NR⁴R⁵, por =NH, por =N-OH, por =N-OA, por COOA y/o por oxígeno de carbonilo (=O), o significa CONR⁴R⁵,

R² y R³ significan conjuntamente, también, -CH=CH-NH- o -CH₂-CH₂-NH, pudiendo estar reemplazado un átomo de H por A-CO- o por A-O-CO-,

R⁴, R⁵ significan, independientemente entre sí, H o A,

R⁴ y R⁵ significan conjuntamente, también, una cadena alquileo con 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar substituida, también, por A, por Hal, por OA y/o por oxígeno de carbonilo (=CO),

X significa arilo, arilalquilo, Het o Het-alquilo,

arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo insustituidos o substituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH,

Het significa un heterociclo mononuclear o binuclear saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar insustituido o substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por bencilo, por cicloalquilo, por OH, por NH₂, por NHCONH₂, por NO₂, por CN, por -CH₂-COOH, por -CH₂-CONH₂, por NHCOA, por NR³SO₂A, por CHO, por SO₂NH₂, por SO₂A y/o por oxígeno de carbonilo,

A significa alquilo no ramificado, ramificado o cíclico, con 1 a 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados, también, de 1 a 7 átomos de H por F y/o cloro,

Hal significa F, Cl, Br o I,

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

n significa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

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

2. Compuestos según la reivindicación 1, en la que

R significa H o A.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2,

en los que

- 5 R^3 significa un heterociclo mononuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar insustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OA, por =NH, por OH, por COOA y/o por oxígeno de carbonilo (=O),
o significa $CONR^4R^5$.

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3,

en los que

- 15 R^3 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, 2,6-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, 4 *H*-[1,4]oxazin-4-ilo,
20 furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo,
25 substituidos, en caso dado, una o dos veces por Hal, por OH, por COOA, por OA y/o por A,
o significa $CONR^4R^5$,

 R^4 , R^5 significan, independientemente entre sí, H o A,

- 30 R^4 y R^5 significan, conjuntamente, también, una cadena alquileo con 3, 4 o 5 átomos de carbono.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4

en los que

- 35 R significa H, X, A, X-CO- o A-CO-,
 R^1 significa H, =O, Hal, X, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N_3 , NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, CONH₂, CON(A)₂, O-alilo, O-propargilo, O-bencilo, =N-OH, =N-OA, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA,
40 R^2 significa H, Hal o A,
45 R^3 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, 2,6-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, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo,
50 substituidos, en caso dado, una o dos veces por Hal, por OA, por OH, por COOA y/o por A,
55 o significa $CONR^4R^5$,
 R^4 , R^5 significan, independientemente entre sí, H o A,
60 R^4 y R^5 significan, conjuntamente, también, una cadena alquileo con 3, 4 o 5 átomos de carbono,
 X significa arilo, arilalquilo, Het o Het-alquilo,
arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo insustituidos o substituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por NH_2 , por NO_2 , por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH,
65

ES 2 271 894 T3

- Het significa heterociclo mononuclear o binuclear saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar insustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por bencilo, por cicloalquilo, por OH, por NH₂, por NHCONH₂, por NO₂, por CN, por -CH₂-COOH, por -CH₂-CONH₂, por NHCOA, por NR³SO₂A, por CHO, por SO₂NH₂, por SO₂A y/o por oxígeno de carbonilo,
- 5 A significa alquilo no ramificado, ramificador o cíclico con 1 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados de 1 a 7 átomos de H por F,
- Hal significa F, Cl, Br o I.
- 10 6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5 en los que
- 15 R significa H o A,
- R¹ significa H, OH, OA, O-alilo, O-propargilo, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA,
- 20 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-oxo-piperazin-1-ilo, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo,
- 25 substituidos, en caso dado, una o dos veces por Hal, por OA, por OH, por COOA y/o por A, o significa CONR⁴R⁵,
- 30 R⁴ y R⁵ significan, conjuntamente, una cadena alquileo con 3, 4 o 5 átomos de carbono,
- A significa alquilo no ramificado, ramificador o cíclico con 1 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados de 1 hasta 7 átomos de H por F,
- 35 Hal significa F, Cl, Br o I.
7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 en los que
- R significa H, X, A, X-CO- o A-CO-,
- 45 R¹ significa H, =O, Hal, X, A, OH, OA, A-COO-, A-CONH-, A-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, CON(A)₂, O-alilo, O-propargilo, O-bencilo, =N-OH, =N-OA, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA,
- R² significa H, Hal o A,
- 50 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, 2,6-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,
- 55 X significa arilo, arilalquilo, Het o Het-alquilo,
- arilo significa fenilo, naftilo o bifenilo insustituidos o sustituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂, por SO₂A, por -CH₂-COOH o por -OCH₂-COOH,
- 60 Het significa un heterociclo mononuclear o binuclear saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O- y/o de S, que puede estar insustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por bencilo, por cicloalquilo, por OH, por NH₂, por NHCONH₂, por NO₂, por CN, por -CH₂-COOH, por -CH₂-CONH₂, por NHCOA, por NR³SO₂A, por CHO, por SO₂NH₂, por SO₂A y/o por oxígeno de carbonilo,
- 65

ES 2 271 894 T3

- A significa alquilo no ramificado, ramificador o cíclico con 1 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados de 1 hasta 7 átomos de H por F,
- Hal significa F, Cl, Br o I.
8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 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-oxo-piperazin-1-ilo o 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo.
9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8 en los que
- R¹ significa H, OH, OA, O-alilo, O-propargilo, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA;
10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 en los que
- A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1 hasta 6 átomos de carbono.
11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10 en los que
- R significa H o A,
- R¹ significa H, OH, OA, O-alilo, O-propargilo, OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH o -O(CH₂)_mOA,
- 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-oxo-piperazin-1-ilo o 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo, substituidos, en caso dado, una vez por A, por OH, por COOA,
- A significa alquilo no ramificador, ramificador o cíclico con 1 hasta 10 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados de 1 hasta 7 átomos de H por F,
- Hal significa F, Cl, Br o I.
12. Compuestos según la reivindicación 1, constituidos por
- la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,
- la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A2"),
- la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A3"),
- la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,
- la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,
- la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,
- la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

ES 2 271 894 T3

lidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, F. 191-192°;

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-1*H*-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-1"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-flúor-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-2"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2S,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2S,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2S,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-amida} del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

ES 2 271 894 T3

din-1,2-dicarboxílico ("A4-3"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-etoxicarbonil-1*H*-indol-5-il]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metoxi-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-4"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-aliloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-5"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-aliloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-propargiloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-6"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-propargiloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-metil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*S*)-4-propargiloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-7"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(5-metil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(2-metoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-8"), F. 103°;

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-metil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*S*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-flúor-4-(3-metil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(metoxietoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-9"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(metoxicarbonilmetoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-10"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(carboximetoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-11"),

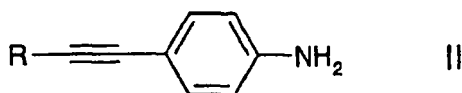
la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[4-(6-metil-3-oxo-2*H*-piridazin-2-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ("A4-12"),

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-{[2-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2*R*,4*R*)-4-(metoxietoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico,

la 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (2R,4R)-4-(metoxietoxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

13. Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

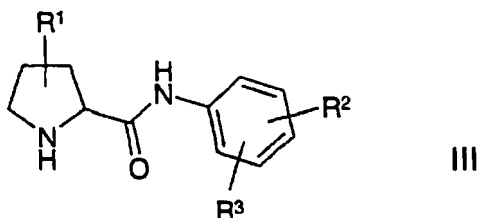


en la que

R tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un derivado de cloroformiato para dar un derivado de carbamato intermedio,

que se hace reaccionar, a continuación, con un compuesto de la fórmula III



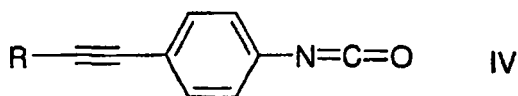
en la que

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

o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III

con un compuesto de la fórmula IV

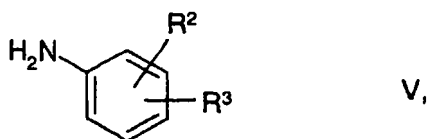


en la que

R tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

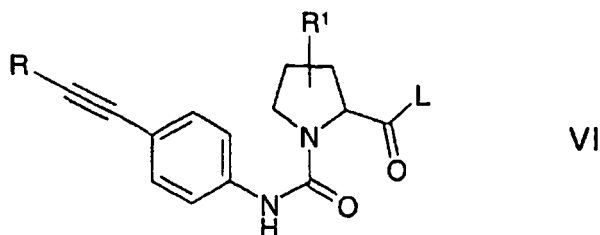
o

c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V



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

con un compuesto de la fórmula VI



en la que

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

R y R¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

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

14. Compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 como inhibidores del factor de coagulación Xa.

15. Compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 como inhibidores del factor de la coagulación VIIa.

16. Medicamento, que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 y/o sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

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

18. Empleo de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la obtención de un medicamento para el tratamiento de trombosis, infarto de miocardio, arteriosclerosis, inflamaciones, apoplejía, *Angina pectoris*, restenosis tras angioplastia, *Claudicatio intermittens*, migraña, tinnitus, tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales.

19. Estuche (kit), constituido por envases separados de

(a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y

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

20. Empleo de los compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de trombosis, de infarto de miocardio, de arteriosclerosis, de inflamaciones, de apoplejía, de *Angina pectoris*, de restenosis tras angioplastia, de *Claudicatio intermittens*, de migraña, de tinnitus, de tumores, de enfermedades tumorales y/o de metástasis tumorales,

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