



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 151**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01) **A61K 31/4535** (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06753510 .4**

96 Fecha de presentación : **06.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1888567**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Derivados de (sulfamoil alquil) amida del ácido heteroaril-carboxílico como inhibidores del factor Xa.**

30 Prioridad: **20.05.2005 EP 05010929**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2010

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

72 Inventor/es: **Wagner, Michael;**
Urmann, Matthias;
Wehner, Volkmar;
Lorenz, Martin;
Bauer, Armin;
Nazaré, Marc y
Matter, Hans

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

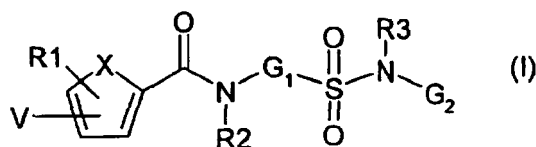
ES 2 338 151 T3

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 (sulfamoil alquil) amida del ácido heteroaril-carboxílico como inhibidores del factor Xa.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



en la que R1; R2; R3; V; G1 y G2 tienen los significados indicados a continuación. Los compuestos de la fórmula I son valiosos compuestos farmacológicamente activos. Presentan un fuerte efecto antitrombótico y son adecuados, por ejemplo, para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares tales como enfermedades tromboembólicas o reestenosis. Son inhibidores reversibles de las enzimas de coagulación de la sangre, el factor Xa (FXa) y en general se pueden aplicar en afecciones en las que se encuentra una actividad indeseada del factor Xa o para la cura o prevención en las que se desea la inhibición del factor Xa. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a preparaciones farmacéuticas que los comprenden.

La hemostasis normal es el resultado de un complejo equilibrio entre los procesos de iniciación, formación y disolución de los coágulos. Las complejas interacciones entre las células sanguíneas, proteínas específicas del plasma y la superficie celular mantienen la fluidez de la sangre salvo que se produzca daño y pérdida de sangre (documento EP-A-987274). Muchos estados patológicos significativos están relacionados con la hemostasis anormal. Por ejemplo, la formación de trombos locales debida a la rotura de la placa aterosclerótica es una causa importante de infarto de miocardio agudo y de angina inestable. El tratamiento de un trombo coronario oclusivo, ya sea con terapia trombolítica o mediante angioplastia percutánea, puede ir acompañado de una reobstrucción trombolítica aguda del vaso afectado.

Continúa existiendo la necesidad de anticoagulantes terapéuticos seguros y eficaces para limitar o prevenir la formación de trombos. Es más deseable desarrollar agentes que inhiban la coagulación sin inhibir directamente la trombina, sino que inhiban otras etapas en la cascada de coagulación tal como la actividad del factor Xa. Se cree ahora que los inhibidores del factor Xa presentan un riesgo de hemorragia inferior al de los inhibidores de trombina (A. E. P. Adang y J. B. M. Rewinkel, *Drugs of the Future* 2000, 25, 369-383).

Por ejemplo, en el documento WO-A-95/29189 se han descrito inhibidores de la coagulación sanguínea, de bajo peso molecular, que son específicos para el factor Xa pero que no causan efectos secundarios indeseados.

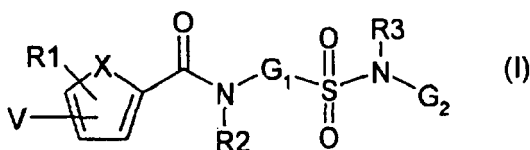
El documento WO 01/96303 describe inhibidores de la serin-proteasa factor Xa que son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares. El documento US 2005/0096309 se refiere a sulfonilaminovalerolactamas y a los derivados de las mismas que son inhibidores de enzimas serin-proteasas similares a tripsina, especialmente el factor Xa. El documento WO 2004/046138 describe inhibidores del factor Xa que son derivados de carboxamida. El documento EP 1 479 678 A1 describe derivados de pirazol como inhibidores del factor Xa. El documento WO 2004/101557 describe compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que son útiles en la inhibición de la coagulación sanguínea. El documento WO 2004/058709 describe naftileno sulfonamidas, que son inhibidores eficaces de la actividad de CCR8.

Sin embargo, además de ser inhibidores eficaces de la coagulación sanguínea específicos para el factor Xa, es deseable que dichos inhibidores tengan otras propiedades ventajosas, por ejemplo estabilidad plasmática y hepática, y selectividad frente a otras serin-proteasas cuya inhibición no se pretende, tales como la trombina. Existe una creciente necesidad de otros inhibidores de coagulación sanguínea específicos del factor Xa, que sean eficaces y que tengan además las ventajas ya mencionadas.

La presente invención satisface las necesidades anteriores proporcionando nuevos compuestos de fórmula I, que presentan una actividad inhibitoria del factor Xa mejor y son agentes favorables con alta biodisponibilidad.

ES 2 338 151 T3

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,



donde

15 X es azufre, nitrógeno, oxígeno o los restos -CH=CH- o -CH=N-,

V es un átomo de hidrógeno,

20 R1 es cloro, bromo o metilo,

R2 es un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄),

25 R3 es un átomo de hidrógeno, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -alquilen-(C₁-C₃)-S(O)-R10, -alquilen-(C₁-C₃)-S(O)₂-R10, -alquilen-(C₁-C₅)-S(O)₂-N(R4)-R5, -alquilen-(C₁-C₃)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilen-(C₀-C₅)-perfluoroalquilo (C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₈)-R23, -alquilo (C₁-C₄), donde el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8, -alquilen-(C₀-C₄)-arilo, en el que el arilo se selecciona del grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, en el que el arilo está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7, o alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se define a continuación y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

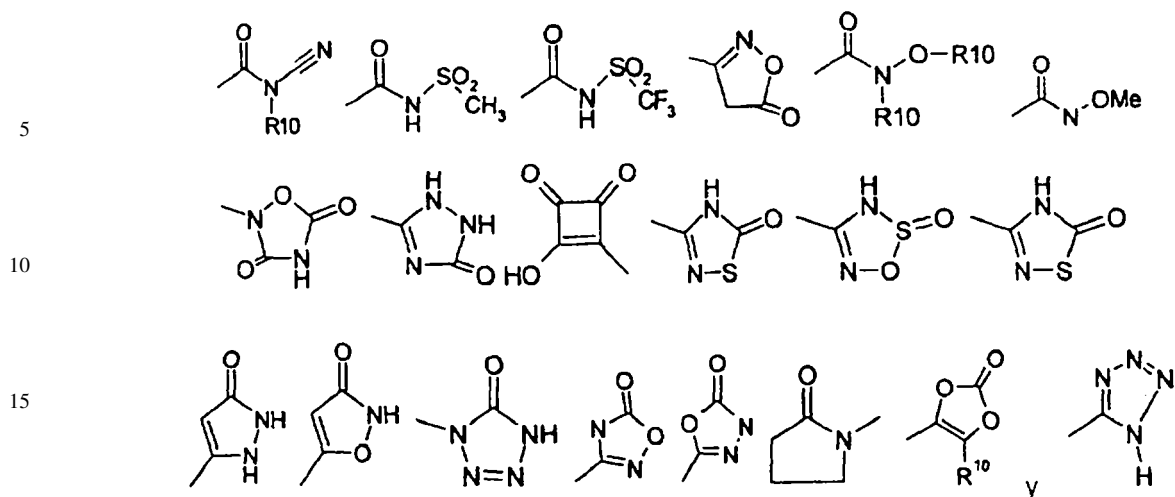
35 R6 es

1) un heterociclilo seleccionado del grupo de azabencimidazolilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinnolinilo, cromanilo, furanilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotienilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropiraniilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo o triazolilo, en el que dicho heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7 o

2) un arilo de 6 a 14 miembros seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, en el que el arilo está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

50 R7 es halógeno, carbamimidoilo, -NO₂, =O -CF₃, -C(O)-O-R10, -CN, -C(O)-NH₂, -OH, -NH₂, -O-CF₃, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -SO₂-CH₃ o -SO₂-CF₃,

60 R8 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -O-CF₃, -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquilen-(C₀-C₃)-O-R10, -Si-(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, en el que u es 1 ó 2, -S-R10, -SO_r-R10, en el que r es 1 ó 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, en el que v es 1 ó 2, -C(O)-R10, -alquilo (C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -perfluoroalquilo (C₁-C₃), -O-R9, -NH-C(O)-NH-R10, -NH-C(O)-NH-R6, -N(R21)-C(O)-R22, -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12, -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10, heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7, o un resto de la siguiente lista



en el que Me es metilo,

R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil-(C₀-C₄)-OH, alquil-(C₀-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), perfluoroalquilo (C₁-C₃), alquil-(C₀-C₅)-cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen-(C₀-C₂)-arilo, en el que el arilo es como se ha definido antes y el arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con alquilo (C₁-C₆), halógeno o cicloalquilo (C₃-C₈), o alquilen-(C₀-C₂)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con alquilo (C₁-C₆), halógeno o cicloalquilo (C₃-C₈),

R9 y R11 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, y

R12 es -alquilo (C₁-C₆), -alquil-(C₁-C₆)-OH, -alquil-(C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil-(C₁-C₆)-O-alquil-(C₁-C₈)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil-(C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈), en el que dicho anillo de cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C₁-C₄) o R10,

G₁ es alquilen (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en los que el alquilen (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆) no están sustituidos o están mono, di, tri o tetrasustituidos independientemente entre sí con R13,

R13 es

1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

3) alquilo (C₁-C₄) en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

4) perfluoroalquilo (C₁-C₃),

5) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

6) alquilen-(C₀-C₄)-O-R19, en el que R19 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) alquilo (C₁-C₄) en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

d) -CF₃,

e) -CHF₂, o

ES 2 338 151 T3

f) heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

7) -NO₂,

8) -CN,

9) -SO_s-R21, en el que s es 1 ó 2,

10) -SO_t-N(R21)-R22, en el que t es 1 ó 2,

11) alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R21,

12) alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22,

13) alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-R22,

14) -NR21-SO₂-R22,

15) -S-R10,

16) alquilen-(C₀-C₂)-C(O)-O-alquilen-(C₂-C₄)-O-C(O)-alquilo (C₁-C₄),

17) -C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12,

18) alquilen-(C₀-C₂)-C(O)-O-alquilen-(C₂-C₄)-O-C(O)-O-alquilo (C₁-C₆),

19) -C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12,

20) alquilen-(C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), en el que el arilo es como se ha definido antes y el alquilen y el arilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R8,

21) alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquilen y el heterociclilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R8,

22) alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), en el que el alquilen y el cicloalquilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R8,

23) alquilen-(C₁-C₄)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

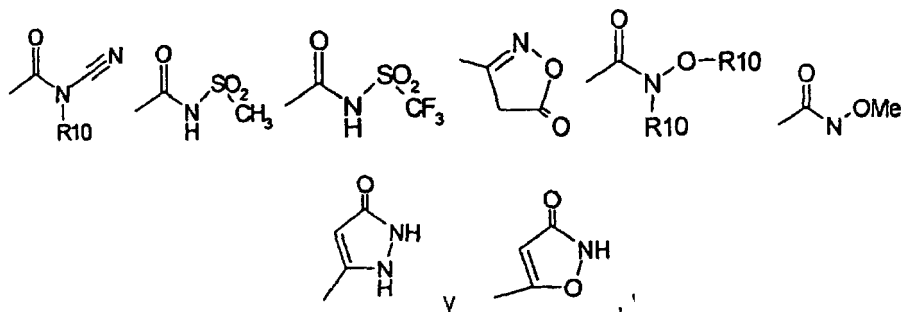
24) alquilen-(C₀-C₄)-O-CH₂-perfluoroalquilen-(C₁-C₃)-CH₂-O-alquilo (C₀-C₄),

25) -SO_w-N(R21)-R8, en el que w es 1 ó 2,

26) alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22,

27) alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-O-R22 o

28) un resto de la siguiente lista



en el que Me es metilo, o

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo de 1,3-dioxolano o un anillo de 2,3-dihidro-[1,4]dioxina, el cual está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R8, o

ES 2 338 151 T3

si dos R13 están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar juntos un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, o

si dos R13 están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, o

R13 y R3 junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo cíclico de 5 a 7 miembros, en el que uno de los átomos de carbono de dicho grupo cíclico puede estar sustituido por nitrógeno, oxígeno o azufre, seleccionado del grupo de 1,1-dióxido de isotiazolidina; 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-isotiazol; 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-isotiazol; 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano; 1,1-dióxido de 2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de 5,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de 3,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de [1,2]tiazepán; 1,1-dióxido de 2,5,6,7-tetrahidro-[1,2]tiazepina; 1,1-dióxido de 2,7-dihidro-[1,2]tiazepina; 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-[1,2]tiazepina; 1,1-dióxido de [1,2,4]tiadiazolidina; 1,1-dióxido de [1,2,3]tiadiazolidina; 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol; 3,3-dióxido de [1,3,4]oxatiazolidina; [1,3,2]oxatiazolidina; 1,1-dióxido de [1,4,2]ditiazolidina; 1,1-dióxido de [1,3,2]ditiazolidina; 1,1-dióxido de [1,2,5]tiadiazinano; 3,3-dióxido de [1,3,4]oxatiazinano; 4,4-dióxido de [1,4,3]oxatiazinano; 1,1-dióxido de [1,5,2]ditiazinano; 1,1-dióxido de [1,2,6]tiadiazepán; 3,3-dióxido de [1,3,4]oxatiazepán o 1,1-dióxido de [1,6,2]ditiazepán y en el que dicho grupo cíclico no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R7,

R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

1) un átomo de hidrógeno,

2) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

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

4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,

5) alquilen-(C₀-C₆)-arilo (C₆-C₁₄), en el que el arilo es como se ha definido antes y el alquilen y el arilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R7,

6) perfluoroalquilo (C₁-C₃),

7) -O-R12 o

8) alquilen-(C₀-C₆)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquilen y el heterociclilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R7, o

R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepán, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, N-metil-[1,4]diazepán, N-metil-piperazina, morfolina, [1,4]oxazepán, 1,4-oxazepina, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, -tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, en el que el anillo heterocíclico no está sustituido o está mono, di o trisustituido con R7,

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo (C₁-C₄),

G₂ es azetidina, pirrolidina, piperidina, azepán, piperazina, [1,3]diazepán o [1,4]diazepán,

en el que G₂ no está sustituido o está mono, di, tri o tetrasustituido independientemente entre sí con M o Y,

M es -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen-(C₀-C₂)-arilo, en el que el arilo se selecciona del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, -alquil-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), piridilo o piperidinilo, en el que el piperidinilo no está sustituido o está sustituido con -alquilo (C₁-C₆),

Y es un átomo de hidrógeno, halógeno, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen-(C₀-C₃)-O-R10, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), fenilo, -O-R9, perfluoroalquilo (C₁-C₃), -O-CF₃, alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12 o alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12,

en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

ES 2 338 151 T3

3) La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

- X es azufre, oxígeno o los restos -CH=CH- o -CH=N-,
- 5 V es un átomo de hidrógeno, R1 es cloro, bromo o metilo,
- R2 es un átomo de hidrógeno,
- 10 R3 es un átomo de hidrógeno, alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-N(R21)-R22, alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, alquilen-(C₁-C₃)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₄), alquilen-(C₁-C₃)-S(O)₂-fenilo, alquilen-(C₀-C₅)-perfluoroalquilo (C₁-C₃), alquilen-(C₀-C₅)-cicloalquil-(C₃-C₆)-R23, alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8, alquilen-(C₀-C₄)-fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8 o alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se define a continuación y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,
- 15 R6 es heterociclilo, en el que el heterociclilo se selecciona del grupo de azabencimidazolilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinnolinilo, cromanilo, furanilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotienilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo o triazolilo, y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,
- 20 R7 es halógeno, carbamimidoilo, -NO₂, =O, -CF₃, -C(O)-O-R10, -CN, -C(O)-NH₂, -OH, -NH₂, -O-CF₃, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, cicloalquilo (C₃-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -SO₂-CH₃ o -SO₂-CF₃,
- 30 R8 es halógeno, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen-(C₀-C₃)-O-R10, -N(R10)-S(O)_u-R10, en el que u es 1 ó 2, -S-R10, -SO_r-R10, en el que r es 1 ó 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, en el que v es 1 ó 2, -C(O)-R10, -alquilo (C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -perfluoroalquilo (C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12, -O-R9, -NH-C(O)-NH-R10, -N(R21)-C(O)-R22, -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12, -O-CF₃, -NH-C(O)-O-R10, o heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes, y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R7,
- 35 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil-(C₀-C₄)-OH, alquilen-(C₀-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄) o perfluoroalquilo (C₁-C₃) o alquilen-(C₀-C₅)-cicloalquilo (C₃-C₈),
- 45 R9 y R11 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, y
- 50 R12 es alquilo (C₁-C₆), alquil-(C₁-C₆)-OH, alquilen-(C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-O-alquilen-(C₁-C₈)-cicloalquilo (C₃-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆), en el que dicho anillo de cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C₁-C₄) o R10,
- 55 G₁ es alquilen (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en los que el alquilen (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆) no están sustituidos o están mono, di, tri o tetrasustituidos independientemente entre sí con R13,
- 60 R13 es un átomo de hidrógeno, flúor, -alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-O-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-OH, -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R21, -alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-O-R22, -alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8, -alquilen-(C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), en el que el -arilo (C₆-C₁₄) se selecciona del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo y el alquilen y el arilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R8, o -alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y alquilen, y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente con R8, si dos R13 están unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar juntos un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, o
- 65

ES 2 338 151 T3

R13 y R3 junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 1,1-dióxido de isotiazolidina, 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano o 4,4-dióxido de [1,4,3]oxatiazinano y en el que dicho grupo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R7,

5 R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

1) un átomo de hidrógeno,

10 2) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

3) alquilen- (C_0-C_3) -heterociclilo, en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

15 4) alquilen- (C_0-C_3) -cicloalquilo (C_3-C_6),

5) perfluoroalquilo (C_1-C_3), o

20 6) alquilen- (C_0-C_6) -fenilo, en el que fenilo es como se ha definido antes y en el que el alquilo y el fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R7,

R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepán, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, isotiazolina, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, N-metil-[1,4]diazepán, N-metil-piperazina, morfolina, [1,4]oxazepán, 1,4-oxazepina, piperazina, piperidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

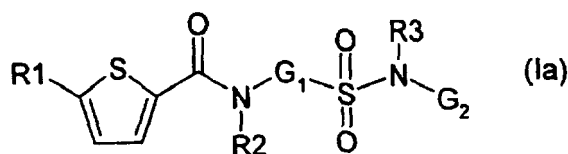
30 G_2 es azetidina, piperazina o piperidina,

en el que G_2 no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con M, y

M es alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, bencilo o piridilo,

35 en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

40 4) La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula Ia, en la que



50 R1 es cloro, bromo o metilo,

R2 es un átomo de hidrógeno,

55 R3 es un átomo de hidrógeno, alquilen- (C_0-C_3) -C(O)-NH-R6, alquilen- (C_0-C_3) -C(O)-N(R21)-R22, alquilen- (C_0-C_3) -C(O)-R10, alquilen- (C_0-C_3) -C(O)-O-R10, alquilen- (C_1-C_3) -S(O)₂-fenilo, alquilen- (C_0-C_5) -perfluoroalquilo (C_1-C_3), alquilen- (C_0-C_5) -cicloalquilo (C_3-C_6), alquilo (C_1-C_4), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8, alquilen- (C_0-C_4) -fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8, o alquilen- (C_0-C_4) -heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se define a continuación y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

60 R6 es heterociclilo, en el que el heterociclilo se selecciona del grupo de azabencimidazolilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, furanilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, nafiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotieno, 65 nilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo,

ES 2 338 151 T3

tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiraniilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo o triazolilo, y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

5 R7 es halógeno, =O, -CF₃, -C(O)-O-R10, -CN, -C(O)-NH₂, -OH, -NH₂, -O-CF₃, -C(=)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi,

10 R8 es halógeno, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen-(C₀-C₃)-O-R10, -alquilo (C₁-C₆), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -perfluoroalquilo (C₁-C₃), o heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R7,

15 G₁ es alquilen (C₂-C₄), en el que el alquilen (C₂-C₄) no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R13,

20 R13 es un átomo de hidrógeno, flúor, alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-R22, alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22, alquilen-(C₀-C₂)-O-R22, alquilen-(C₀-C₄)-OH, alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R21, o alquilo (C₁-C₄),

R13 y R3 junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 1,1-dióxido de isotiazolidina, 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano o 4,4-dióxido de [1,4,3]oxatiazinano y en el que dicho grupo no está sustituido o está sustituido una vez con R7,

25 R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

1) un átomo de hidrógeno,

30 2) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

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

35 4) perfluoroalquilo (C₁-C₃), o

5) alquilen-(C₀-C₆)-fenilo, en el que fenilo es como se ha definido antes y en el que el alquilen y el fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R7, o

40 R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de N-metil-piperazina o morfolina,

45 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil-(C₀-C₄)-OH, alquilen-(C₀-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄) o perfluoroalquilo (C₁-C₃) o alquilen-(C₀-C₃)-cicloalquilo (C₃-C₈),

R9 y R11 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, y

50 R12 es alquilo (C₁-C₆), alquil-(C₁-C₆)-OH, alquil-(C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-O-alquil-(C₁-C₈)-cicloalquilo (C₃-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆), en el que dicho anillo de cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C₁-C₄) o R10,

55 G₂ es azetidina, piperazina o piperidina,

en el que G₂ no está sustituido o está monosustituido con isopropilo, ciclopropilo, bencilo o piridilo,

en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

60

5) La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula Ia, en la que

65 R1 es bromo, metilo o cloro,

R2 es un átomo de hidrógeno,

ES 2 338 151 T3

- R3 es un átomo de hidrógeno, alquilen-(C₀-C₁)-C(O)-NH-R6, alquilen-(C₀-C₁)-C(O)-N(R21)-R22, alquilen-(C₀-C₂)-C(O)-R10, alquilen-(C₀-C₁)-perfluoroalquilo (C₁-C₂), alquilo (C₁-C₃), alquilen-(C₁-C₂)-S(O)₂-fenilo, alquilen-(C₁-C₃)-O-R10 o alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se define a continuación y no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R8,
- R6 es heterociclilo, en el que el heterociclilo se selecciona del grupo de bencisoxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo o tienilo, y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,
- R7 es cloro o =O,
- R8 es cicloalquilo (C₃-C₆), -NH₂, alquilo (C₁-C₄), o heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R7,
- R10 es un átomo de hidrógeno, alquilen-(C₀-C₂)-cicloalquilo (C₃-C₆) o alquilo (C₁-C₄),
- R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de N-metil-piperazina o morfolina,
- G₁ es alquilenilo (C₂-C₄), en el que el alquilenilo (C₂-C₄) no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R13,
- R13 es un átomo de hidrógeno, alquilen-(C₁-C₂)-O-R22, alquilen-(C₁-C₂)-OH, alquilen-(C₀-C₂)-C(O)-OH, alquilen-(C₀-C₁)-C(O)-N(R21)-R22, o alquilo (C₁-C₄), o
- R13 y R3 junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 1,1-dióxido de isotiazolidina, 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano o 4,4-dióxido de [1,4,3]oxatiazinano, y en el que dicho grupo no está sustituido o está sustituido una vez con =O,
- G₂ es azetidina, piperazina o piperidina,
- en el que G2 no está sustituido o está monosustituido con isopropilo, ciclopropilo, bencilo o piridilo,
- en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.
- 6) La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula I, que son
- [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- [2-(1-Ciclopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-metil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- [2-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- [2-(Azetidin-3-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- [2-(1-Isopropil-azetidin-3-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- [2-(4-Bencil-piperazin-1-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,
- [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico,
- [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico,
- 4-Cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida,
- [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico,

ES 2 338 151 T3

3-Cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida,

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2-metoxi-etil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

5 {2-[(2-Hidroxi-etil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[(3-Hidroxi-propil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

10 {2-[Dimetilcarbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

15 {2-[Carbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-1(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

20 {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-piridin-3-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

25 {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-propilaminocarbonil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[Acetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

30 [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[(S)-1-Hidroximetil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-1,1-dimetiletal]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

35 [3-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

Ácido 4-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico,

40 [2-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-1,1,3-trioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-5-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[[5-(5-Cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

45 {2-[(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico o

{2-[[5-Cloro-piridin-2-ilcarbamoil]-metil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico.

50

Tal como se usa en esta memoria, el término alquilo hay que entenderlo en su sentido más amplio como restos hidrocarbonados que pueden ser lineales, es decir de cadena lineal, o ramificados. Los ejemplos de “alquilo (C₁-C₈)” o “alquileo (C₁-C₈)” son los restos alquilo que contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, que son metilo, metileno, etilo, etileno, propilo, propileno, butilo, butileno, pentilo, pentileno, hexilo, heptilo u octilo, los n-isómeros de todos estos restos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, tBu, terc-pentilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. Las expresiones “alquilo (C₀-C₆)” o “alquileo (C₀-C₈)” son un resto alquilo que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. El término “-alquilo C₀” o “-alquileo C₀” es un enlace covalente.

60

Los restos alquilo insaturados son, por ejemplo, restos alqueno tales como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo, o restos alquino tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo.

65

Los ejemplos de restos -cicloalquilo (C₃-C₈) son restos cicloalquilo que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

ES 2 338 151 T3

Las expresiones “un arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 14 miembros” o “arilo (C₆-C₁₄)” se entiende que significan radicales hidrocarbonados aromáticos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de radicales arilo (C₆-C₁₄) son fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo y 2-naftilo, bifenililo, por ejemplo 2-bifenililo, 3-bifenililo y 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo. Los radicales bifenililo, los radicales naftilo y, en particular, los radicales fenilo, son los radicales arilo preferidos.

El término “heterociclilo” se refiere a un heterociclo en el que uno o más de los 4 a 15 átomos de carbono del anillo se sustituyen por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los ejemplos son acridinilo, azaindol (1H-pirrolpiridinilo), azabencimidazolilo, azaspirodecanilo, azepinilo, aze-
tidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo,
benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromani-
nilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolilino, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo,
1,3-dioxolenilo, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, fu-
razanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-
indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazo-
lidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naf-
tiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxa-
diazolilo, 1,2-oxatíepanilo, 1,2-oxatíolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazi-
nilo, oxazolidínilo, oxazolinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxocanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
fenoxatínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidi-
nilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, piridilo, piri-
midinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo,
quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrofuranilo, te-
trahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazo-
lilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-
tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietani-
lo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo,
1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

La expresión “R9 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros” se refiere a estructuras que pueden proceder de compuestos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

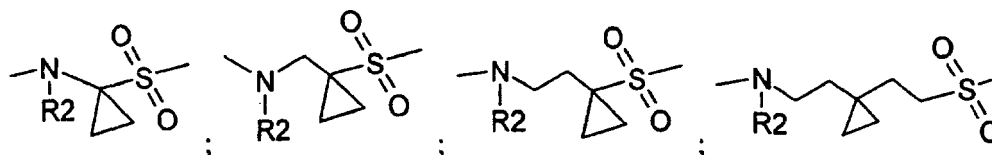
La expresión “R13 y R3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cíclico de 5 a 7 miembros, en el que uno de los átomos de carbono en dicho grupo cíclico se puede sustituir por nitrógeno, oxígeno o azufre” se refiere a estructuras que se pueden obtener de compuestos tales como 1,1-dióxido de isotiazolidina; 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-isotiazol; 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-isotiazol; 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano; 1,1-dióxido de 2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de 5,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de 3,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de [1,2]tiazepán; 1,1-dióxido de 2,5,6,7-tetrahidro-[1,2]tiazepina; 1,1-dióxido de 2,7-dihidro-[1,2]tiazepina; 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-[1,2]tiazepina; 1,1-dióxido de [1,2,4]tiadiazolidina; 1,1-dióxido de [1,2,3]tiadiazolidina; 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol; 3,3-dióxido de [1,3,4]oxatiazolidina; [1,3,2]oxatiazolidina; 1,1-dióxido de [1,4,2]ditiazolidina; 1,1-dióxido de [1,3,2]ditiazolidina; 1,1-dióxido de [1,2,5]tiadiazinano; 3,3-dióxido de [1,3,4]oxatiazinano; 4,4-dióxido de [1,4,3]oxatiazinano; 1,1-dióxido de [1,5,2]ditiazinano; 1,1-dióxido de [1,2,6]tiadiazepán; 3,3-dióxido de [1,3,4]oxatiazepán o 1,1-dióxido de [1,6,2]ditiazepán.

La expresión “R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 8 miembros que además del átomo de nitrógeno puede contener uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno” se refiere a estructuras que pueden proceder de compuestos tales como azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepán, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, cetotiomorfolina, morfolina, [1,4]oxazepán, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol.

Los términos “resto oxo” o “=O” se refieren a restos tales como carbonilo (-C(O)-), sulfinilo (-S(O)-) o nitroso (-N=O).

Los sistemas anulares en los que “X es azufre, nitrógeno, oxígeno o los restos -CH=CH- o -CH=N-” se refieren a restos tales como furanilo, fenilo, piridilo, pirrolilo o tiofenilo.

La expresión “si dos R13 están unidos al mismo átomo de carbono, juntos pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros” se refiere a restos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Estas estructuras anulares están integradas en los compuestos de fórmula I, p. ej., como se muestra en los siguientes restos de ciclopropilo:



El término “-perfluoroalquilo (C₁-C₃)” es un resto alquilo parcial o totalmente fluorado, que puede proceder de residuos tales como -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ o -CF₂-CF₂-CH₂F.

El término “-perfluoroalquileno (C₁-C₃)” es un resto alquileno parcial o totalmente fluorado, que puede proceder de residuos tales como -CF₂-, -CHF-, -CHF-CHF₂-, -CHF-CHF-, -CH₂-CF₂-, -CH₂-CHF-, -CF₂-CF₂-, -CF₂-CHF-, -CH₂-CHF-CF₂-, -CH₂-CHF-CHF-, -CH₂-CH₂-CF₂-, -CH₂-CH₂-CHF-, -CH₂-CF₂-CF₂-, -CH₂-CF₂-CHF-, -CHF-CHF-CF₂-, -CHF-CHF-CHF-, -CHF-CH₂-CF₂-, -CHF-CH₂-CHF-, -CHF-CF₂-CF₂-, -CHF-CF₂-CHF-, -CF₂-CHF-CF₂-, -CF₂-CHF-CHF-, -CF₂-CH₂-CF₂-, -CF₂-CH₂-CHF-, -CF₂-CF₂-CF₂-, o -CF₂-CF₂-CHF-.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, siendo particularmente preferible cloro o bromo.

Los átomos de carbono ópticamente activos presentes en los compuestos de las fórmulas I o Ia, pueden tener independientemente entre sí la configuración R o la configuración S. Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en forma de enantiómeros puros o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, por ejemplo, en forma de racematos. La presente invención se refiere a enantiómeros puros y mezclas de enantiómeros así como a diastereoisómeros puros y mezclas de diastereoisómeros. La invención comprende mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de las fórmulas I o Ia, y comprende todas las proporciones de los estereoisómeros en las mezclas. En caso de que los compuestos de la fórmula I puedan estar presentes en forma de isómeros E o isómeros Z (o isómeros cis o isómeros trans), la invención se refiere tanto a isómeros E puros y a isómeros Z puros como a mezclas E/Z en todas las proporciones. La invención comprende también todas las formas tautómeras de los compuestos de las fórmulas I o Ia.

Los diastereoisómeros, incluidos los isómeros E/Z, se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo, mediante cromatografía. Los racematos pueden separarse en los dos enantiómeros por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía sobre fases quirales o por resolución, por ejemplo por cristalización de sales diastereoisómeras obtenidas con ácidos o bases ópticamente activos. Los compuestos estereoquímicamente uniformes de fórmulas I o Ia también se pueden obtener usando materiales de partida estereoquímicamente uniformes o usando reacciones estereoselectivas.

Las sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de las fórmulas I o Ia, son sales atóxicas que son fisiológicamente aceptables, en particular sales utilizables farmacéuticamente. Dichas sales de los compuestos de las fórmulas I o Ia, que contienen grupos ácidos, por ejemplo un grupo carboxilo COOH, son, por ejemplo, sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio, y también sales con iones de amonio cuaternario fisiológicamente tolerables, tales como tetrametilamonio o tetraetilamonio, y sales de adición de ácidos con amoniaco y aminas orgánicas fisiológicamente tolerables, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, etanolamina o tris-(2-hidroxi-etil)amina. Los grupos básicos contenidos en los compuestos de las fórmulas I o Ia, por ejemplo, los grupos amino o grupos guanidino, forman sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos de las fórmulas I o Ia, que contienen un grupo básico y un grupo ácido simultáneamente, por ejemplo un grupo guanidino y un grupo carboxilo, también pueden estar presentes en forma de iones híbridos (betaínas), los cuales están igualmente incluidos en la presente invención.

Las sales de compuestos de las fórmulas I o Ia se pueden obtener por métodos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por combinación de un compuesto de las fórmulas I o Ia, con un ácido o una base inorgánicos u orgánicos en un disolvente o dispersante, o a partir de otras sales por intercambio catiónico o intercambio aniónico. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de las fórmulas I o Ia, que, debido a su baja tolerancia fisiológica, no son directamente adecuadas para usarlas en productos farmacéuticos, pero son adecuadas, por ejemplo, como productos intermedios para llevar a cabo más adelante modificaciones químicas de los compuestos de fórmula I, o como materiales de partida para preparar sales fisiológicamente tolerables.

La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de las fórmulas I o Ia, por ejemplo, hidratos o aductos con alcoholes.

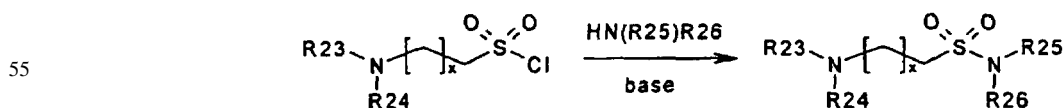
La invención incluye también derivados y modificaciones de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo profármacos, formas protegidas y otros derivados fisiológicamente tolerables, así como metabolitos activos de los compuestos de las fórmulas I o Ia. La invención se refiere en particular a profármacos y formas protegidas de los compuestos de las fórmulas I o Ia, que se pueden convertir en compuestos de fórmula I en condiciones fisiológicas. Los expertos en la técnica conocen los profármacos adecuados para los compuestos de las fórmulas I o Ia, es decir, los derivados químicamente modificados de los compuestos de fórmula I que tienen propiedades que se mejoran de una forma deseada, por ejemplo respecto a la solubilidad, biodisponibilidad o duración de la acción. Se encuentra información más detallada respecto a los profármacos en la bibliografía habitual, por ejemplo, en Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher *et al.*, Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; o en H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443, textos que se incorporan por entero en esta memoria como referencia. Los profármacos adecuados para los compuestos de las fórmulas I o Ia, son especialmente profármacos de acilo y profármacos de carbamato de grupos que contienen nitrógeno que se puede acilar, tal como grupos amino y el grupo guanidino, y también profármacos de ésteres y profármacos de amidas de grupos de ácido carboxílico que pueden estar presentes en los compuestos de las fórmulas I o Ia. En los profármacos de acilo y profármacos de carbamato, uno o más, por ejemplo uno o dos, átomos de hidrógeno en los átomos de nitrógeno en dichos grupos se sustituyen con un grupo acilo o un carbamato, preferiblemente un grupo alquiloxi-(C₁-C₆)-carbonilo. Los grupos acilo y grupos carbamato adecuados para los profármacos de acilo y profármacos de carbamato son, por ejemplo, los grupos R^{P1}-CO- y R^{P2}O-CO-, en los que R^{P1} es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil-(C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₄), heterociclilo, aril-(C₆-C₁₄)-alquilo (C₁-C₄) o heterociclil-alquilo (C₁-C₄) y en los que R^{P2} tiene el significado indicado para R^{P1} con la excepción de hidrógeno.

Los compuestos de las fórmulas I o Ia, se pueden preparar usando procedimientos y técnicas que son conocidas y apreciadas por sí mismas por los expertos en la técnica. Los materiales de partida o unidades estructurales para usar en los procedimientos sintéticos generales que se pueden aplicar en la preparación de los compuestos de las fórmulas I o Ia, están fácilmente disponibles para el experto en la técnica. En muchos casos, están disponibles en el comercio o se han descrito en la bibliografía. De no ser así, se pueden preparar a partir de compuestos precursores fácilmente disponibles de manera análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía, o mediante los procedimientos o de manera análoga a los procedimientos descritos en esta solicitud.

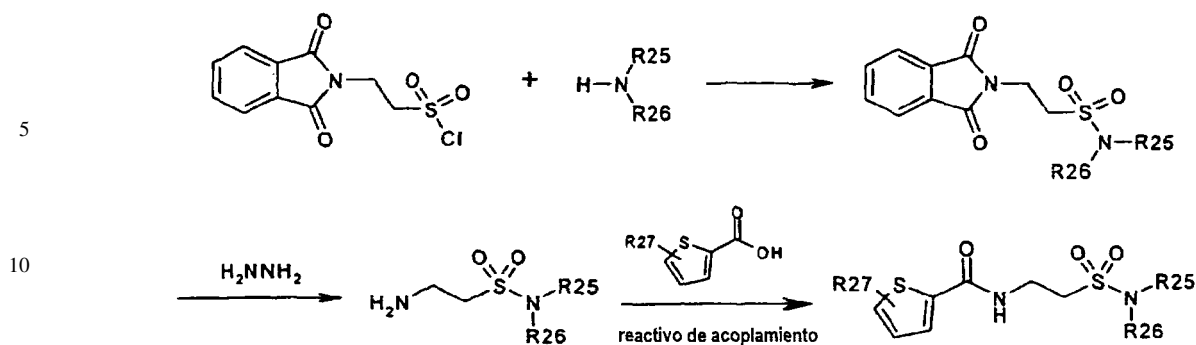
En general, los compuestos de las fórmulas I o Ia se pueden preparar, por ejemplo en el transcurso de una síntesis convergente, uniendo dos o más fragmentos que se pueden obtener por retrosíntesis a partir de la fórmula I. De forma más específica, se usan derivados de aminoalquilsulfonilo adecuadamente sustituidos de partida como unidades estructurales en la preparación de los compuestos de fórmula I. Si no están disponibles en el comercio, dichos derivados de aminoalquilsulfonilo se pueden preparar de acuerdo con procedimientos habituales conocidos para formar el sistema de aminoalquilsulfonilo. Mediante la elección de moléculas precursoras adecuadas, estas síntesis de aminoalquilsulfonamidas permiten introducir una variedad de sustituyentes en las diferentes posiciones del sistema de aminoalquilsulfonamida, que se pueden modificar químicamente con el fin de llegar finalmente a la molécula de fórmula I que tiene el modelo de sustituyente deseado.

A continuación se listan y se hace referencia brevemente a procedimientos de interés particular para la realización de esta invención, sin embargo, son procedimientos habituales que se han discutido ampliamente en la bibliografía, y son conocidos por el experto en la técnica. Aunque no se muestra siempre de forma explícita, en algunos casos se formarán isómeros durante la síntesis de las reacciones mencionadas a continuación. No obstante, dichas mezclas de isómeros se pueden separar por técnicas de separación modernas, tales como por ejemplo, HPLC preparativa.

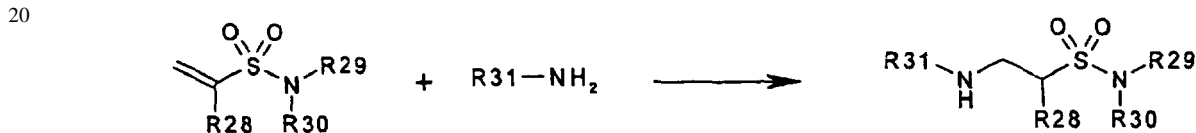
1) De forma típica, las aminoalquilsulfonamidas se preparan por reacción de cloruros de aminoalquilsulfonilo N-protectidos con diferentes aminas en presencia de una base.



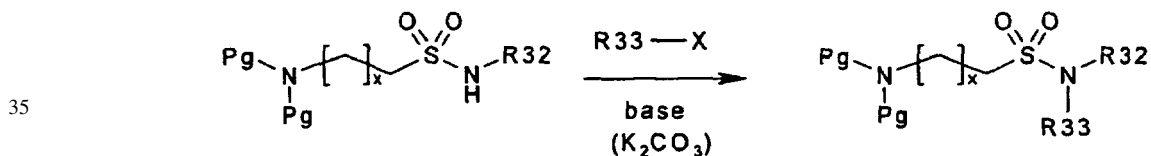
Si R23 y R24 son grupos protectores, estos grupos se pueden eliminar posteriormente y la amina resultante se puede acoplar con un ácido tioen-2-carboxílico en condiciones habituales de acoplamiento de péptidos. Por ejemplo, un cloruro de β -aminoetilsulfonilo protegido con ftaloilo, que está disponible en el comercio, se puede transformar en las correspondientes sulfonamidas. La posterior eliminación del grupo protector ftaloilo conduce a las β -aminoetilsulfonamidas con el N desprotegido, que posteriormente se pueden modificar por procedimientos habituales, por ejemplo, se pueden acilar con un ácido 2-tioen-carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento típico para dar compuestos de fórmula Ia, que tienen un interés particular en esta solicitud.



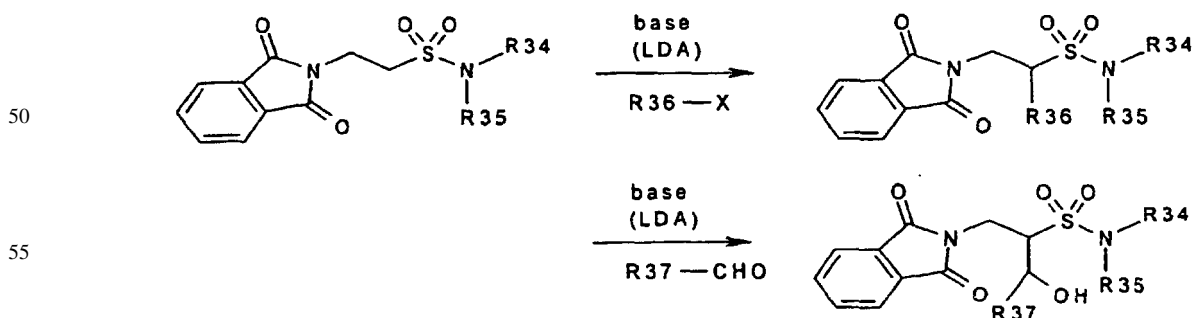
15 2) Los derivados de β -aminoetilsulfonilo sustituidos específicos que tienen un interés particular en esta solicitud, se pueden sintetizar por una adición de tipo Michael de aminas adecuadas a amidas de ácido etenosulfónico opcionalmente sustituidas. (Véase, por ejemplo, Vessiere, R. *et al.* *Synthesis* (1983) 816; Tsuge, H. *et al.* *Heterocyclic Communications* (1997) 3,19.)



30 3) Con el fin de obtener sulfonamidas secundarias sustituidas, se pueden sustituir selectivamente sulfonamidas primarias en el átomo de nitrógeno por reacción con electrófilos típicos R33-X (en el que X es un grupo lábil, tal como cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o tosilato) en presencia de una base, por ejemplo K_2CO_3 . (Véase, por ejemplo, Liskamp, R. M. *et al.* *J. Org. Chem.* (2000) 69, 11, 3662). Pg tiene el significado de un grupo protector.



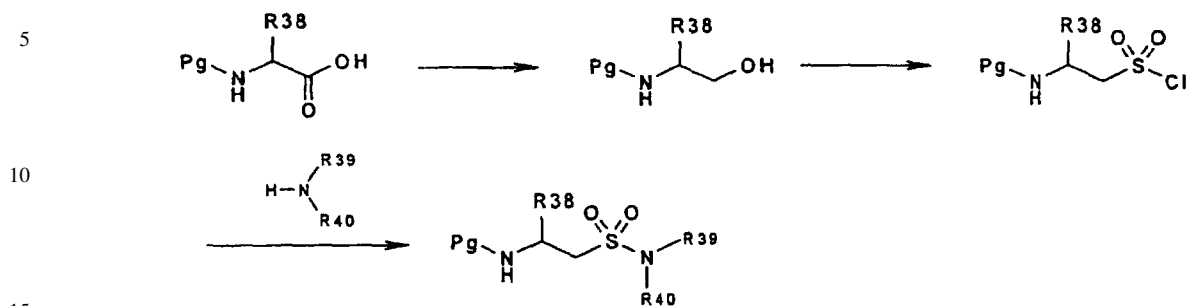
40 4) Las β -aminoetilsulfonamidas sustituidas en α se pueden preparar, por ejemplo, mediante desprotonación de β -aminoetilsulfonamidas con el N protegido (por ejemplo, protegido con ftaloilo) con una base tal como LDA o NaH y posterior reacción con electrófilos. (Para los ejemplos representativos véase: Liskamp, R. *et al.* *Tetrahedron* (1993) 49, 1133). Cuando se hace reaccionar la β -aminoetilsulfonamida desprotonada con un aldehído, se pueden obtener β -aminoetilsulfonamidas con una cadena lateral de hidroximetileno, que se pueden modificar posteriormente por procedimientos habituales.



60 5) Las β -aminoetilsulfonamidas sustituidas en β se pueden obtener partiendo de α -aminoácidos con el N protegido disponibles en el comercio. El tratamiento de un α -aminoácido protegido en el N con un agente de condensación (por ejemplo cloroformiato de isobutilo) en presencia de una base adecuada, seguido de reacción del anhídrido intermedio resultante con un agente reductor adecuado (por ejemplo $NaBH_4$) da un aminoetanol protegido en 2-N intermedio. El aminoetanol protegido en 2-N intermedio se puede hacer reaccionar con un haluro de alquilsulfonilo (por ejemplo cloruro de metanosulfonilo) en presencia de una base para proporcionar el correspondiente derivado de alquilsulfonilo. La posterior reacción con tiolacetato de cesio conduce a un tioéster el cual tras tratamiento con cloro gaseoso proporciona un cloruro de β -aminoetilsulfonilo sustituido en β y con N protegido. (Véase: Palmer, J. *et al.* documento WO 03/024923 o Liskamp, R. M. *et al.* *Synthesis* (2000) 1579). La reacción con aminas adecuadas proporciona β -ami-

65

noetilsulfonamidas sustituidas en β con el N protegido, que posteriormente se pueden modificar hasta las estructuras de fórmula I.



Además, con el fin de obtener los sustituyentes deseados en el sistema de aminoalquilsulfonamida en la fórmula I, los grupos funcionales introducidos durante la síntesis de la aminoalquilsulfonamida se pueden modificar químicamente. En especial los grupos presentes en el sistema de aminoalquilsulfonamida se pueden modificar por una variedad de reacciones y así se pueden obtener los restos R13 en G_1 deseados de la fórmula I. Los grupos hidroximetilo así como los grupos formilo unidos al sistema de aminoalquilsulfonamida se pueden transformar en una variedad de grupos funcionales, por ejemplo, en el correspondiente ácido carboxílico o éster carboxílico mediante muchas reacciones oxidantes conocidas por los expertos en la técnica. Además un grupo nitrilo unido a la aminoalquilsulfonamida se puede convertir fácilmente, por ejemplo, en el ácido deseado en condiciones ácidas, básicas o reductoras. Además, los grupos ácido carboxílico y los grupos ácido acético se pueden convertir en sus homólogos por reacciones habituales para el alargamiento de cadena de ácidos carboxílicos. Se pueden introducir átomos de halógeno en las cadenas laterales de los grupos aromáticos, por ejemplo de acuerdo con procedimientos tales como los siguientes descritos en la bibliografía. Para la fluoración el reactivo elegido es el triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* (1990) 112, 8563, véase también K. Manko *et al.*, *J. Fluorine Chem.* (1988) 39, 435; R. Storer *et al.* *Nucleosides Nucleotides* (1999) 18; 203), sin embargo, también se pueden usar otros reactivos de fluoración adecuados cuando sea adecuado. La cloración, bromación o yodación de cadenas laterales de los grupos aromáticos se puede llevar a cabo por la reacción con halógenos elementales o usando NCS, NBS o NIS, y otros muchos reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Dependiendo de las condiciones de reacción, el reactivo, la estequiometría y el modelo de sustitución, el halógeno se introduce en diferentes posiciones de una cadena lateral del grupo aromático de la β -aminoalquilsulfonamida. Mediante intercambio selectivo de halógeno/metal o por metalación por intercambio selectivo de hidrógeno/metal y posterior reacción con una amplia variedad de electrófilos, se pueden introducir diferentes sustituyentes en el núcleo aromático. (M. R. Grimmett, *Heterocycles* (1994) 37, 2087; V. D. Gardner *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1984) 21, 121; D. Butler *et al.*, *J. Org. Chem.* (1971) 36, 2542). Los halógenos o grupos hidroxilo (por sus triflatos o nonaflatos), o aminas primarias (por sus sales de diazonio) presentes en la cadena lateral de la aminoalquilsulfonamida, se pueden convertir directamente, o después de interconversión al correspondiente estannano o ácido borónico, en una variedad de grupos funcionales diferentes, como por ejemplo en grupos -CN, -CF₃, -C₂F₅, éteres, ácidos, amidas, aminas, alquilo o arilo, mediado por metales de transición, en particular catalizadores de paladio o níquel o sales de cobre y reactivos, por ejemplo, los indicados a continuación (F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; o M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* (1998) 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* (1999) 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1999) 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, *J. Med. Chem.* (1994) 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* (1998) 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* (1998) 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; F. Qing *et al.* *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1997) 3053; S. Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (2001) 123, 7727; S. Kang *et al.* *Synlett* (2002) 3, 427; S. Buchwald *et al.*, *Organic Lett.* (2002) 4, 581; T. Fuchikami *et al.*, *Tetrahedron Lett.* (1991) 32, 91; Q. Chen *et al.* *Tetrahedron Lett.* (1991) 32, 7689).

Por ejemplo, los grupos nitro se pueden reducir a grupos amino mediante diferentes agentes reductores, tales como sulfitos, ditionitas, hidruros complejos o por hidrogenación catalítica. Una reducción de un grupo nitro también se puede llevar a cabo en una etapa más tardía de la síntesis de un compuesto de la fórmula I, y también se puede producir una reducción de un grupo nitro en un grupo amino simultáneamente con una reacción realizada en otro grupo funcional, por ejemplo cuando se hace reaccionar un grupo tal como un grupo ciano con sulfuro de hidrógeno o cuando se hidrogena un grupo. Con el fin de introducir los restos R13 en G_1 de la fórmula I, los grupos amino después se pueden modificar de acuerdo con procedimientos habituales para la alquilación, por ejemplo, por reacción con halogenuros de alquilo (sustituidos) o por aminación reductora de compuestos carbonílicos, de acuerdo con procedimientos habituales para la acilación, por ejemplo, por reacción con derivados de ácido carboxílico activados, tales como cloruros de ácido, anhídridos, ésteres activados u otros, o por reacción con ácidos carboxílicos en presencia de un agente activante, o de acuerdo con procedimientos patrón para la sulfonilación, por ejemplo por reacción con cloruros de sulfonilo.

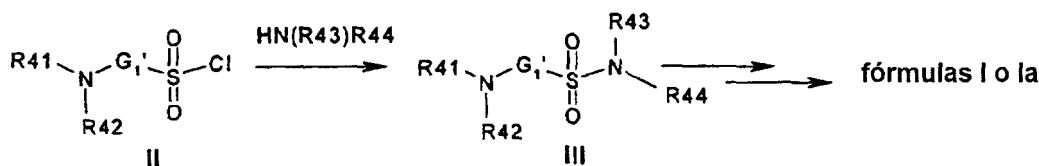
Los grupos éster presentes en la aminoalquilsulfonamida se pueden hidrolizar a los correspondientes ácidos carboxílicos, los cuales tras la activación se pueden hacer reaccionar con aminas o alcoholes en condiciones habituales

para dar amidas o ésteres, respectivamente. Los grupos éster presentes en la aminoalquilsulfonamida se pueden convertir en otros ésteres por transesterificación. Los ácidos carboxílicos unidos a una aminoalquilsulfonamida adecuada también se pueden alquilar para dar ésteres. Los grupos éster presentes en el derivado de aminoalquilsulfonamida, por ejemplo, grupos benciloxi u otros grupos éster fácilmente escindibles, se pueden escindir para dar grupos hidroxilo, los cuales después se pueden hacer reaccionar con una variedad de agentes, por ejemplo, agentes de eterificación o agentes activantes que permiten la sustitución del grupo hidroxilo por otros grupos. Los grupos que contienen azufre se pueden hacer reaccionar de forma análoga.

Las reacciones previamente mencionadas para la conversión de grupos funcionales están descritas además extensamente, en general, en libros de texto de química orgánica, tales como M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001 y en tratados tales como Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, u "Organic Reactions", John Wiley & Sons, Nueva York, o R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 2ª ed (1999), B. Trost, I. Fleming (eds.) *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, 1996) en los cuales se pueden encontrar detalles de las reacciones y bibliografía básica. Debido a que en el presente caso los grupos funcionales están unidos a un derivado de aminoalquilsulfonilo, en algunos casos puede ser necesario adaptar específicamente las condiciones de reacción o elegir reactivos específicos de una variedad de reactivos, que se puedan usar en principio en una reacción de conversión, o de lo contrario tomar medidas específicas para lograr la conversión deseada, por ejemplo, usar técnicas de grupo protector. Sin embargo, averiguar variantes de reacción y condiciones de reacción adecuadas en tales casos no supone ningún problema para un experto en la materia.

Los elementos estructurales presentes en los restos unidos a la aminoalquilsulfonamida en los compuestos de fórmula I se pueden introducir en el derivado de aminoalquilsulfonilo que se puede obtener como se ha señalado antes mediante etapas de reacción consecutivas usando metodologías de síntesis tales como las señaladas a continuación, usando procedimientos que son conocidos por sí mismos por el experto en la técnica.

La invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende condensar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula $\text{HN}(\text{R}^{43})\text{R}^{44}$ para dar un compuesto de fórmula 3 y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula 3 en un compuesto de fórmula I o Ia,

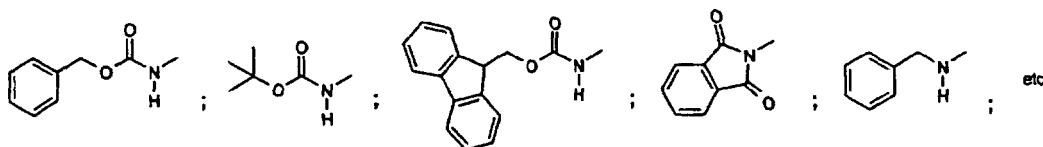


en el que el resto $\text{HN}(\text{R}^{43})\text{R}^{44}$ tiene el significado de $-\text{N}(\text{R}_3)\text{G}^2$ como se ha definido en la fórmula I,

donde

$-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ o bien tiene el significado de $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ -heterociclo, en el que el heterociclo es un resto del grupo seleccionado de furanilo, fenilo, piridilo, pirrolilo o tiofenilo, y está sustituido con R^1 y V , y en el que R^2 se define como en la fórmula I, u opcionalmente el resto $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ tiene el significado de un grupo precursor, que posteriormente se puede convertir en los restos

$-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ -heterociclo de fórmula I o Ia. Si $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ es un grupo precursor de $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ -heterociclo, R^{41} o R^{42} pueden tener el significado de un grupo protector adecuado para la protección del átomo de nitrógeno (véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991, o P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994), por ejemplo el resto $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ puede tener el significado de



Por lo tanto, el resto $-\text{N}(\text{R}^{43})\text{R}^{44}$ puede tener los significados de $-\text{N}(\text{R}^3)\text{G}_2$, respectivamente, dados antes, o además en los restos R^{43} y R^{44} puede haber presentes grupos funcionales en forma de grupos que posteriormente se pueden transformar en los grupos finales R^5 y G_2 , es decir, puede haber presentes grupos funcionales en forma de grupos precursores o derivados, por ejemplo en forma protegida. En el transcurso de la preparación de los compuestos de fórmulas I o Ia, en general puede ser ventajoso o necesario introducir grupos funcionales que reduzcan o prevengan reacciones no deseadas o reacciones secundarias en las respectivas etapas de síntesis, en forma de grupos precursores que más tarde se convierten en los grupos funcionales deseados, o para bloquear temporalmente los grupos funcionales mediante una estrategia de grupo protector adecuada para la síntesis problema. Los expertos en la técnica conocen bien dichas estrategias (véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991, o P.

Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994). Como ejemplos de grupos precursores se pueden mencionar los grupos ciano o grupos nitro. El grupo ciano en una etapa posterior se puede transformar en derivados de ácido carboxílico o en grupos aminometilo por reducción, o los grupos nitro se pueden transformar en grupos amino por reducción tal como por hidrogenación catalítica. Los grupos protectores también pueden tener el propósito de formar una fase sólida, manteniéndose la escisión en la fase sólida para la eliminación del grupo protector. Los expertos en la técnica conocen el uso de dichas técnicas (Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, Nueva York, Wiley, 2000).

El resto $-N(R^{41})R^{42}$ en los compuestos de las fórmulas 2 y 3 pueden indicar el grupo $-N(R^2)C(O)$ -heterociclo como se ha definido antes, que finalmente va a estar presente en la molécula objetivo deseada de fórmula I, o puede indicar un grupo que se puede transformar posteriormente en el grupo $-N(R^2)C(O)$ -heterociclo, por ejemplo un grupo precursor o un derivado del grupo $-N(R^2)C(O)$ -heterociclo en el que los grupos funcionales están presentes en forma protegida, o R^{41} y R^{42} pueden indicar independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el átomo de nitrógeno del derivado de aminoalquilsulfonilo. Igualmente, los restos $R^{13'}$, que están unidos a la cadena de alquilo en G_1' en las fórmulas 2 y 3, tienen las correspondientes definiciones de R_{13} en la fórmula I como se ha definido antes, sin embargo, para la síntesis de los compuestos de fórmula I estos restos en principio también pueden estar presentes en la etapa de condensación de un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula $HN(R^{43})R^{44}$ dando un compuesto de fórmula 3 en forma de grupos precursores o en forma protegida.

Los compuestos de fórmula 2 normalmente se pueden preparar por procedimientos habituales a partir de los correspondientes ácidos sulfónicos por tratamiento con fosgeno, cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo (en presencia de DMF catalítica) u otros reactivos habituales para la cloración de ácidos sulfónicos.

Si el resto $-C(O)$ -heterociclo- R^1 y R^2 presente en una aminoalquilsulfonamida de fórmula I o los restos R^{41} y R^{42} presentes en un derivado de aminoalquilsulfonilo de fórmula 2, o un resto en el que los grupos funcionales en los restos $-C(O)$ -heterociclo- R^1 , R^2 , R^{41} o R^{42} están presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, estos restos no sólo se han introducido durante una etapa precedente, por ejemplo durante una síntesis de la aminoalquilsulfonamida, si no que se pueden introducir, por ejemplo en el sistema de aminoalquilsulfonamida por procedimientos convencionales de la bibliografía para la N-alquilación, aminación reductora, N-arilación, N-acilación o N-sulfonilación de los átomos de nitrógeno del derivado de aminoalquilsulfonilo conocidos por el experto en la técnica. La N-acilación de un átomo de nitrógeno, por ejemplo con derivados de ácido tiofen-carboxílico sustituidos para producir al final los compuestos de las fórmulas I o Ia, se puede llevar a cabo, por ejemplo, en condiciones estándar mediante reactivos de acoplamiento comunes usados en la síntesis de péptidos. Dichos reactivos de acoplamiento son, por ejemplo, carbodiimidias como la diciclohexilcarbodiimida (DCC) o diisopropilcarbodiimida, carbonildiazoles como el carbonildiidiazol (CDI) y reactivos similares, anhídrido propilfosfónico, tetrafluoroborato de O-((ciano-(etoxicarbonil)-metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), cianuro de dietilfosforilo (DEPC) o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOP-Cl) y muchos otros. La N-acilación también se puede llevar a cabo por reacción con un cloruro, fluoruro o bromuro de ácido correspondiente o un anhídrido correspondiente.

Como se ha expuesto antes, los restos R^{13} en G_1 pueden estar presentes en la etapa del derivado de aminoalquilsulfonilo de fórmula 2, por ejemplo, mediante la síntesis nueva del sistema de aminoalquilsulfonilo como se ha indicado antes. De lo contrario, los restos $R^{13'}$ se pueden introducir en los derivados de sulfonamida de fórmula 3 por desprotonación con bases fuertes tales como LDA o NAH y posterior reacción con electrófilos. Los restos $R^{13'}$, que están unidos a G_1' en la fórmula 3, tienen las correspondientes definiciones de R^{13} en la fórmula I como se han definido antes, o pueden tener el significado de grupos precursores, que al final se pueden transformar en los restos R^{13} de la fórmula I.

Los métodos preferidos incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aquéllos descritos en los ejemplos.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de serina-proteasa, que inhiben la actividad de la enzima de coagulación de la sangre factor Xa. Son inhibidores específicos de la serin-proteasa, ya que no inhiben sustancialmente la actividad de otras proteasas cuya inhibición no se desea. La actividad de los compuestos de las fórmulas I o Ia se puede determinar, por ejemplo, en los ensayos descritos a continuación o en otros ensayos conocidos por los expertos en la técnica. Con respecto a la inhibición del factor Xa, una realización preferida de la invención comprende compuestos que tienen una $K_i < 1$ mM para la inhibición del factor Xa determinado en el ensayo descrito a continuación, con o sin inhibición concomitante del factor VIIa, y los cuales preferiblemente no inhiben sustancialmente la actividad de otras proteasas implicadas en la coagulación y fibrinólisis cuya inhibición no se desea (usando la misma concentración del inhibidor). Los compuestos de la invención inhiben la actividad catalítica del factor Xa, bien directamente dentro del complejo de protrombinasa o como una subunidad soluble, o bien indirectamente, inhibiendo el ensamblaje del factor Xa dentro del complejo de protrombinasa.

Como inhibidores del factor Xa en general los compuestos de las fórmulas I o Ia y sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos son adecuados para la terapia y profilaxis de afecciones en las que la actividad del factor Xa desempeña una función o tiene una extensión no deseada, o pueden influir de forma favorable en la inhibición del factor Xa o disminuir sus actividades, o para la prevención, alivio o cura en los que el médico desee una inhibición del factor Xa o una disminución de su actividad. Puesto que la inhibición del factor Xa influye en la coagulación de la sangre y en la fibrinólisis, los compuestos de fórmulas I o Ia y sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos, en general son adecuados para reducir la coagulación de la sangre, o para la terapia y profilaxis de afecciones en las que

la coagulación de la sangre desempeña una función o tiene una extensión no deseada, o pueden influir favorablemente en la reducción de la coagulación de la sangre, o para la prevención, alivio o cura en los que el médico desee una disminución de la actividad del sistema de coagulación de la sangre. Por lo tanto, un objeto específico de la presente invención es la reducción o inhibición de la coagulación de la sangre no deseada, en particular en un individuo, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente tolerable o un profármaco del mismo, así como preparaciones farmacéuticas de los mismos.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de las fórmulas I o Ia y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos para producir productos farmacéuticos para inhibir el factor Xa o para influir en la coagulación de la sangre, respuesta inflamatoria o fibrinólisis o para la terapia o profilaxis de las enfermedades mencionadas antes o a continuación, por ejemplo para producir productos farmacéuticos para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas o reestenosis. La invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmulas I o Ia y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos para inhibir el factor Xa o para influir en la coagulación de la sangre o fibrinólisis o para la terapia o profilaxis de las enfermedades mencionadas antes o a continuación, por ejemplo para usar en la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas o reestenosis, y a métodos de tratamiento dirigidos a dichos propósitos, incluyendo métodos para dichas terapias y profilaxis. La presente invención se refiere también a preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que contienen una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las fórmulas I o Ia, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos además de un vehículo habitual farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más vehículos o excipientes y/o sustancias auxiliares o aditivos farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también al tratamiento de estados patológicos tales como la formación anormal de trombos, infarto agudo de miocardio, angina inestable, tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica o angioplastia coronaria trasluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos transitorios, ictus, claudicación intermitente o injerto de derivación de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento de la luz de los vasos, reestenosis después de angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la abertura de acceso vascular en los pacientes de hemodiálisis a largo plazo, formación de trombos patológicos que se producen en las venas de las extremidades inferiores después de cirugía abdominal, de rodilla o de cadera, un riesgo de tromboembolia pulmonar, o coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se produce en sistemas vasculares durante el choque septicémico, algunas infecciones víricas o el cáncer.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar también para reducir una respuesta inflamatoria. Los ejemplos de trastornos específicos para el tratamiento o profilaxis de los cuales se pueden usar los compuestos de las fórmulas I o Ia, son enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, reestenosis vascular, por ejemplo reestenosis después de angioplastia tal como PTCA, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, fallo multiorgánico y trastorno de coagulación intravascular diseminada. Los ejemplos de complicaciones relacionadas asociadas con la cirugía son trombosis, como trombosis venosa profunda y venosa proximal, que pueden ocurrir después de una cirugía.

Los compuestos de las fórmulas I o Ia, y sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos se pueden administrar a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos como productos farmacéuticos para la terapia o profilaxis. Se pueden administrar solos o en mezclas con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas que permiten la administración enteral o parenteral.

Los productos farmacéuticos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, disoluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. Sin embargo, la administración también se puede realizar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, en forma de soluciones inyectables o soluciones para infiltración, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo, en forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

Las preparaciones farmacéuticas según la invención se preparan de manera conocida y familiar para el experto en la técnica, usándose vehículos orgánicos y/o inorgánicos inertes farmacéuticamente aceptables en adición al compuesto o compuestos de las fórmulas I o Ia, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina duras se puede usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los vehículos para cápsulas de gelatina blandas y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones, por ejemplo soluciones inyectables o emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, gliceroles, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros del ácido glicólico y del ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas normalmente contienen aproximadamente de un 0,5% a un 90% en peso de los compuestos de las fórmulas I o Ia, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos. La cantidad del principio activo de las fórmulas I o Ia, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos en las preparaciones farmacéuticas normalmente es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg.

Además de los principios activos de las fórmulas I o Ia, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos y de las sustancias vehículo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, agentes de carga, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de las fórmulas I o Ia, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos. En el caso de que una preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de las fórmulas I o Ia, la selección de los compuestos individuales se puede dirigir a un perfil farmacológico global específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de acción más corta se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de las fórmulas I o Ia, permite un gran control sobre las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los compuestos, y por lo tanto permite seleccionar los compuestos deseados. Además, en adición a al menos un compuesto de las fórmulas I o Ia, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos, las preparaciones farmacéuticas pueden contener también uno o más ingredientes terapéutica o profilácticamente activos.

Cuando se usan los compuestos de las fórmulas I o Ia, la dosis puede variar dentro de unos límites amplios, y como es habitual y conocido por el médico, debe ajustarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada, del modo y programa de administración, de si la afección tratada es una afección aguda o crónica o de si se realiza una profilaxis. Se puede establecer una dosificación apropiada empleando métodos clínicos bien conocidos en la técnica médica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pese aproximadamente 75 kg varía de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo en 2, 3 ó 4 administraciones separadas. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Un compuesto de las fórmulas I o Ia, también se puede usar de forma ventajosa como un anticoagulante fuera de un individuo. Por ejemplo, se puede poner una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en contacto con una muestra de sangre recientemente extraída, para prevenir la coagulación de dicha muestra. Además, un compuesto de las fórmulas I o Ia, o sus sales se puede usar para propósitos de diagnóstico, por ejemplo en diagnóstico *in vitro*, y como un agente auxiliar en investigaciones bioquímicas. Por ejemplo, un compuesto de las fórmulas I o Ia se puede usar en un ensayo para identificar la presencia del factor Xa o para aislar el factor Xa en forma sustancialmente pura. Un compuesto de la invención se puede marcar, por ejemplo, con un radioisótopo, y el compuesto marcado unido al factor Xa después se detecta usando un método rutinario útil para detectar la marca particular. Así, un compuesto de las fórmulas I o Ia o una sal del mismo, se puede usar como una sonda para detectar la situación o cantidad de actividad de factor Xa *in vivo*, *in vitro*, o *ex vivo*.

Además, los compuestos de las fórmulas I o Ia, se pueden usar como productos intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros principios activos farmacéuticos, que se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas I o Ia, por ejemplo, por la introducción de sustituyentes o por modificación de grupos funcionales.

Las secuencias sintéticas generales para preparar los compuestos útiles en la presente invención se indican en los ejemplos que se dan a continuación. Se describen tanto la explicación como el procedimiento real para los distintos aspectos de la presente invención, si procede. Los siguientes ejemplos tienen como fin solamente ilustrar la presente invención y no limitar la misma, ni en alcance ni en espíritu. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que se pueden utilizar variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos descritos en los ejemplos para sintetizar los compuestos de la presente invención.

Se ha de entender que los cambios que no afectan sustancialmente a la actividad de las distintas realizaciones de esta invención se incluyen dentro de la invención aquí descrita. Así, los siguientes ejemplos tienen como fin ilustrar pero no limitar la presente invención.

55

Ejemplos

Cuando en una etapa final de la síntesis de un compuesto se ha usado un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido acético, por ejemplo cuando se ha usado ácido trifluoroacético para eliminar un grupo tBu o cuando un compuesto se ha purificado por cromatografía usando un eluyente que contenía dicho ácido, en algunos casos, dependiendo del procedimiento de tratamiento, por ejemplo los detalles de un procedimiento de liofilización, el compuesto se ha obtenido parcial o completamente en forma de una sal del ácido usado, por ejemplo, en forma de la sal del ácido acético, sal del ácido fórmico o sal del ácido trifluoroacético o sal del ácido clorhídrico.

65

ES 2 338 151 T3

Abreviaturas utilizadas:

5	terc-Butilo	tBu
	2,2'-bis(difenilfosfino-1,1'-binaftilo)	Binaf
	Cloruro de Bis-(oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo	BOP-Cl
10	Dibencilidenacetona	dba
	Diclorometano	DCM
15	Diciclohexil-carbodiimida	DCC
	cianuro de dietilfosforilo	DEPC
20	Diisopropiletilamina	DIPEA
	4-Dimetaminopiridina	DMAP
25	N,N-Dimetilformamida	DMF
	Dimetilsulfóxido	DMSO
	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno	DPPF
30	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio	HATU
	Diisopropilamida de litio	LDA
35	N-Bromosuccinimida	NBS
	N-Clorosuccinimida	NCS
40	N-Yodosuccinimida	NIS
	N-Etilmorfolina	NEM
45	Metanol	MeOH
	Temperatura ambiente 20 °C a 25 °C	TA
	Saturado	sat.
50	Tetrahidrofurano	THF
	Ácido trifluoroacético	TFA
55	Tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilnamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio	TOTU

Ejemplo 1

60 *[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,*

i) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico*

65 Se disolvió 1,00 g (7,032 mmol) de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina (disponible en el comercio, o se puede obtener como se describe en el documento EP 1479676) en 100 ml de diclorometano. Posteriormente se añadieron 1,38 ml (1,1 equiv.) de diisopropiletilamina (DIPEA) y 2,12 g (1,1 equiv.) de cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo (disponible en el comercio). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Tras la conversión completa, la mezcla se diluyó con 100 ml de diclorometano y se lavó con 150 ml de agua. Después

ES 2 338 151 T3

la fase orgánica se lavó con 100 ml de una solución semisaturada de NaHCO_3 y finalmente con salmuera. El secado sobre MgSO_4 y separación del disolvente por evaporación a presión reducida dio la (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico bruta en forma de una espuma amarilla clara. Rendimiento: 2,48 g EM (ES^+): m/e = 380.

5

ii) (1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico

Se disolvieron 2,48 g (6,53 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico bruta en 100 ml de etanol. Se añadieron 65,3 ml (10 equiv.) de una solución de hidrazina 1 M en THF y 124 mg (0,1 equiv.) de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 72 h. El precipitado formado se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo resultante se codestiló tres veces con 200 ml de DMF para eliminar el exceso de hidrazina. La (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico bruta se obtuvo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,00 g EM (ES^+): m/e = 250.

10

15

iii) [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

A una solución de 1,87 g (1,75 equiv.) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 50 ml de DMF se añadieron 4,39 g (1,75 equiv.) de HATU y 3,35 ml (3 equiv.) de DIPEA. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió una solución de 1,64 g (6,58 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico y 1,11 ml (1 equiv.) de DIPEA en 20 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . Después, el producto se extrajo en la fase acuosa por tratamiento con una solución de HCl 0,1 N. La separación de la fase acuosa, después el ajuste del pH a ≈ 9 por tratamiento con una solución saturada de NaHCO_3 y la posterior reextracción con acetato de etilo devolvió el producto a la fase orgánica. La concentración a presión reducida proporcionó la [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico bruta. La purificación final se logró por RP-HPLC preparativa (gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + TFA al 0,1%). La liofilización y transformación en su hidrocloreuro dio el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. Rendimiento: 1,76 g EM (ES^+): m/e = 394, patrón de cloro.

20

25

30

35

40

45

La [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico también se puede preparar haciendo reaccionar el cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo con la (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico: iv) [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico: Se suspendieron 8,2 g (50,4 mmol) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 26 ml (7 equiv.) de cloruro de tionilo, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se co-destiló tres veces con 150 ml de tolueno para proporcionar 9,64 g de cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo bruto. Se disolvieron los 9,64 g (38,7 mmol) del cloruro de 5-cloro-tiofen-2-carbonilo bruto obtenido antes en 300 ml de diclorometano absoluto y se enfrió a 4°C. A esta temperatura se añadieron 8,5 ml (1,3 equiv.) de DIPEA y una solución de 9,1 g (1,3 equiv.) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se lavó con 100 ml de una solución saturada de NaHCO_3 . Después de la separación de fase, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación final por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol) dio la [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico puro en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 8,5 g EM (ES^+): m/e = 394, patrón de cloro.

Para la [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se podían obtener varias sales cristalinas: por ejemplo, un hidrocloreuro, fumarato, maleato, citrato.

El fumarato cristalino se preparó como sigue:

50

v) Fumarato de la [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Se disolvieron 300 mg (0,76 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 1,5 ml de acetona. Se añadieron gota a gota 88,4 mg (1 equiv.) de ácido fumárico disuelto en una mezcla de 3 ml de acetona y 0,1 ml de agua. Después de 48 h el precipitado formado se filtró y se lavó con 3 ml de acetona fría. El residuo filtrado se secó a 35°C a vacío para dar el fumarato de la [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico.

55

Rendimiento: 226 mg.

60

65

ES 2 338 151 T3

Ejemplo 2

[2-(1-Ciclopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

5 i) *(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico*

La (1-ciclopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1 i) partiendo de 154 mg (1,1 mmol) de 1-ciclopropil-piperidin-4-ilamina (que se puede obtener como se describe en el documento EP 1479676) y 300 mg (1 equiv.) de cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo. Este producto se obtuvo en forma bruta como una espuma incolora.

Rendimiento: 396 mg EM (ES⁺): m/e = 378.

15 ii) *(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico*

La (1-ciclopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 ii) partiendo de 395 mg (1,05 mmol) de (1-ciclopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico bruto. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 429 mg EM (ES⁺): m/e = 248.

iii) *[2-(1-Ciclopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

La [2-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1 iii) partiendo de 339 mg (2 equiv.) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 258 mg (1,04 mmol) de (1-ciclopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la [2-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 148 mg EM (ES⁺): m/e = 392, patrón de cloro.

Ejemplo 3

[2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-metilsulfamoil]-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

35 i) *Éster de etilo del ácido (1-isopropil-piperidin-4-il)-carbámico*

A una solución de 5,00 g (23,2 mmol) de dihidrocloruro de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina y 12,88 ml (4 equiv.) de trietilamina en 100 ml de diclorometano se añadieron 2,22 ml (1 equiv.) de cloroformiato de etilo con control de la temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Tras la conversión completa, la mezcla se lavó con 50 ml de agua. La fase orgánica se concentró a vacío para dar el éster de etilo del ácido (1-isopropil-piperidin-4-il)-carbámico bruto en forma de un material incoloro y cristalino.

Rendimiento: 4,15 g EM (ES⁺): m/e = 215.

45 ii) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-metil-amina*

Se pusieron 100 ml de éter dietílico en un matraz de tres bocas seco equipado con un refrigerante. Se añadieron 4,35 g de LiAlH₄ (6 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Se añadieron cuidadosamente en porciones 4,10 g (19,13 mmol) de éster de etilo del ácido (1-isopropil-piperidin-4-il)-carbámico y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 h. Puesto que la conversión no se había completado, se añadió 1,00 g (≈ 1,4 equiv.) de LiAlH₄ y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron gota a gota cuidadosamente 14 ml de agua en un periodo de 20 minutos. La mezcla se diluyó con 40 ml de agua y 50 ml de éter dietílico. Se separaron las fases. La fase acuosa (suspensión) se trató con una solución de NaOH al 10% y se lavó dos veces con 100 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se obtuvo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,91 g EM (ES⁺): m/e = 157.

60 iii) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-metil-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico*

La (1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 i) partiendo de 171,3 mg (1,1 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amina y 300 mg (1 equiv.) de cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo. La (1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico se obtuvo en forma de una espuma amarilla clara. Rendimiento: 385 mg EM (ES⁺): m/e = 394.

ES 2 338 151 T3

iv) (1-Isopropil-piperidin-4-il)-metil-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico

La (1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 ii) partiendo de 385 mg (0,98 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico. El producto se obtuvo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 482 mg EM (ES⁺): m/e = 264.

v) {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-metil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

La {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 iii) partiendo de 318 mg (2 equiv.) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 258 mg (0,98 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico bruta. La purificación final se logró por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%). Después de liofilización y transformación en su hidrocloreto, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amorfo incoloro. Rendimiento: 103 mg EM (ES⁺): m/e = 408, patrón de cloro.

Ejemplo 4

20 {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

i) (1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico

A una suspensión de 448,2 mg (1,18 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico y 489,7 mg (3 equiv.) de K₂CO₃ en 6 ml de DMF se añadieron 603,0 mg (2,2 equiv.) de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 h (50% de conversión) la mezcla se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se lavó dos veces con 10 ml de agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación final se logró por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de trifluoroacetato. Rendimiento: 156 mg EM (ES⁺): m/e = 462.

ii) (1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico

Se disolvieron 156,0 mg (0,27 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico en 5 ml de MeOH. Se añadieron 2,98 ml (22 equiv.) de una solución de metilamina 2 M en MeOH y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar la (1-isopropil-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico bruta. Rendimiento: 90 mg EM (ES⁺): m/e = 332.

iii) {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoroetil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Se disolvieron 113,0 mg (0,34 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico bruta, 55,5 mg (1 equiv.) de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, 134,3 mg (1,2 equiv.) de TOTU y 113,4 µl (2,4 equiv.) de trietilamina en 3 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%). El producto se obtuvo como el trifluoroacetato en forma de un material amorfo blanco.

Rendimiento: 70 mg EM (ES⁺): m/e = 476, patrón de cloro.

Ejemplo 5

55 [2-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

i) (3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico

La (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 i) partiendo de 638 mg (3,6 mmol) de 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilamina y 985 mg (1 equiv.) de cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo. El producto se obtuvo en forma bruta como una espuma amarilla clara. Rendimiento: 860 mg EM (ES⁺): m/e = 415.

65

ES 2 338 151 T3

ii) (3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico

La (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 ii) partiendo de 860 mg (2,08 mmol) de la (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico bruta. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 590 mg EM (ES⁺): m/e = 285.

iii) [2-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

A una solución de 337 mg (1,0 equiv.) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 10 ml de DMF se añadieron 789 mg (1,0 equiv.) de HATU y 706 μ l (2 equiv.) de DIPEA. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió una solución de 590 mg (2,08 mmol) de (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico y 353 μ l (1 equiv.) de DIPEA en 5 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en 10 ml de diclorometano y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación final se logró por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%). El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 250 mg EM (ES⁺): m/e = 429, patrón de cloro.

Ejemplo 6

[2-(Azetidín-3-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

i) Éster de terc-butilo del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilamino]-azetidín-1-carboxílico

El éster de terc-butilo del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilamino]-azetidín-1-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 i) partiendo de 189 mg (1,1 mmol) del éster de terc-butilo del ácido 3-amino-azetidín-1-carboxílico y 300 mg (1 equiv.) de cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo. El producto se obtuvo en forma bruta como una espuma amarilla clara. Rendimiento: 480 mg EM (ES⁺): m/e = 410.

ii) Éster de terc-butilo del ácido 3-(2-amino-etanosulfonilamino)-azetidín-1-carboxílico

El éster de terc-butilo del ácido 3-(2-amino-etanosulfonilamino)-azetidín-1-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 ii) partiendo de 448 mg (1,1 mmol) del éster de terc-butilo del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilamino]-azetidín-1-carboxílico bruto. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 412 mg EM (ES⁺): m/e = 280.

iii) Éster de terc-butilo del ácido 3-{2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-etanosulfonilamino}-azetidín-1-carboxílico

El éster de terc-butilo del ácido 3-{2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-etanosulfonilamino}-azetidín-1-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 5 iii) partiendo de 240 mg (1,3 equiv.) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 308 mg (1,1 mmol) de éster de terc-butilo del ácido 3-(2-amino-etanosulfonilamino)-azetidín-1-carboxílico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio el éster de terc-butilo del ácido 3-{2-[(5-clorotiofen-2-carbonil)-amino]-etanosulfonilamino}-azetidín-1-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo en forma de un material amorfo incoloro.

Rendimiento: 200 mg EM (ES⁺): m/e = 424, patrón de cloro.

iv) [2-(Azetidín-3-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Se disolvieron 200 mg (0,47 mmol) del éster de terc-butilo del ácido 3-{2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-etanosulfonilamino}-azetidín-1-carboxílico en 10 ml de una solución de HCl 4 M en dioxano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disgregó con CH₃CN, se filtró y se lavó dos veces con CH₃CN. Después de secar a 40°C durante la noche, el compuesto del título se aisló como su hidrocloreto en forma de un material cristalino incoloro. Rendimiento: 138 mg EM (ES⁺): m/e = 324, patrón de cloro.

ES 2 338 151 T3

Ejemplo 7

[2-(1-Isopropil-azetidín-3-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

5 Se añadieron 85,3 mg (5 equiv.) de 2-bromo-propano a una mezcla de 50 mg (0,14 mmol) de hidrocloreuro de [2-(azetidín-3-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 38 mg (2 equiv.) de K₂CO₃ en 5 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70°C, después se diluyó con 15 ml de diclorometano y se lavó con 3 ml de solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la [2-(1-
10 isopropil-azetidín-3-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 8 mg EM (ES⁺): m/e = 366, patrón de cloro.

15 Ejemplo 8

[2-(4-Bencil-piperazín-1-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

20 i) *(4-Bencil-piperazín-1-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico*

La (4-bencil-piperazín-1-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 i) partiendo de 140 mg (0,73 mmol) de 4-bencil-piperazín-1-ilamina y 200 mg (1 equiv.) de cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo. El producto se obtuvo en forma bruta como una espuma amarilla clara.

25 Rendimiento: 323 mg EM (ES⁺): m/e = 429.

ii) *(4-Bencil-piperazín-1-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico*

30 La (4-bencil-piperazín-1-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 ii) partiendo de 313 mg (0,73 mmol) de la (4-bencil-piperazín-1-il)-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 183 mg EM (ES⁺): m/e = 299.

35 iii) *[2-(4-Bencil-piperazín-1-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

La [2-(4-bencil-piperazín-1-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 5 iii) partiendo de 100 mg (1 equiv.) del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 183 mg (0,61 mmol) de (4-bencil-piperazín-1-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la [2-(4-bencil-piperazín-1-ilsulfamoil)-etil]-
40 amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 41 mg EM (ES⁺): m/e = 443, patrón de cloro.

45 Ejemplo 9

[2-(1-Isopropil-piperidín-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

A una solución de 137 mg (1,1 equiv.) de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico en 3 ml de DMF se añadieron 251
50 mg (1,1 equiv.) de HATU y 306 µl (3 equiv.) de DIPEA. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió una solución de 150 mg (0,60 mmol) de (1-isopropil-piperidín-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico y 102 µl (1 equiv.) de DIPEA en 2 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en 10 ml de diclorometano y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre
55 MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación final se logró por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%). El producto se obtuvo en forma de trifluoroacetato.

Rendimiento: 152 mg EM (ES⁺): m/e = 438, patrón de bromo.

60 Ejemplo 10

[2-(1-Isopropil-piperidín-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico

65 La [2-(1-isopropil-piperidín-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 9, partiendo de 94 mg (1,1 equiv.) de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico y 150 mg (0,60 mmol) de (1-isopropil-piperidín-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la [2-(1-isopropil-piperidín-4-ilsulfa-

ES 2 338 151 T3

moil)-etil]-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro, que resultó ser higroscópico con el tiempo.

Rendimiento: 140 mg EM (ES⁺): m/e = 374.

Ejemplo 11

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico

La [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 9 partiendo de 126 mg (1,1 equiv.) de ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico y 150 mg (0,60 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 121 mg EM (ES⁺): m/e = 422, patrón de bromo.

Ejemplo 12

4-Cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida

La 4-cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 9 partiendo de 104 mg (1,1 equiv.) de ácido 4-clorobenzoico y 150 mg (0,60 mmol) de la (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la 4-cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 90 mg EM (ES⁺): m/e = 388, patrón de cloro.

Ejemplo 13

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico

La [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 9 partiendo de 104 mg (1,1 equiv.) de ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico y 150 mg (0,60 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 60 mg EM (ES⁺): m/e = 389, patrón de cloro.

Ejemplo 14

3-Cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida

La 3-cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 9 partiendo de 104 mg (1,1 equiv.) de ácido 3-cloro-benzoico y 150 mg (0,60 mmol) de la (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la 3-cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro.

Rendimiento: 133 mg EM (ES⁺): m/e = 388, patrón de cloro.

Ejemplo 15

[2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2-metoxietil)-sulfamoil]-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Se añadieron 215 μ l (1 equiv.) de 1-bromo-2-metoxi-etano a una mezcla de 900 mg (2,29 mol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 1,49 g (2 equiv.) de Cs₂CO₃ en 25 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 7 h a 80°C. Se añadieron 372 mg (0,5 equiv.) de Cs₂CO₃ y 107 μ l (0,5 equiv.) de 1-bromo-2-metoxi-etano más y la mezcla de reacción se agitó durante otras 7 h a 80°C. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la [2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-(2-metoxi-etil)-sulfamoil]-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura en forma de su trifluoroacetato. El producto se recogió en diclorometano y se trató con una solución saturada de NaHCO₃. Después de la separación de fases, la fase orgánica se

ES 2 338 151 T3

concentró y el residuo resultante se disolvió en agua que contenía 1 equiv. de ácido fumárico. La liofilización dio el compuesto del título como su fumarato en forma de un material amorfo incoloro.

Rendimiento: 800 mg EM (ES⁺): m/e = 452, patrón de cloro.

Ejemplo 16

{2-[(2-Hidroxi-etil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

i) *{2-[[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

La {2-[[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 2,3 ml (3,5 equiv.) de (2-bromo-etoxi)-terc-butil-dimetil-silano y 1,2 g (3,05 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. La {2-[[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se obtuvo en forma de material bruto el cual era suficientemente puro para posteriores transformaciones. Rendimiento: 1,65 g EM (ES⁺): m/e = 552, patrón de cloro.

ii) *{2-[(2-Hidroxi-etil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

Se disolvieron 1,65 g (2,99 mmol) de {2-[[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 50 ml de metanol. Se añadieron 6 ml de una solución acuosa 1 M de HCl y la mezcla resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[(2-hidroxi-etil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura en forma de su trifluoroacetato. El producto se recogió en diclorometano y se trató con una solución saturada de NaHCO₃. Después de la separación de fases, la fase orgánica se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua que contenía 1 equiv. de ácido fumárico. La liofilización dio el compuesto del título como su fumarato en forma de un material amorfo incoloro.

Rendimiento: 480 mg EM (ES⁺): m/e = 438, patrón de cloro.

Ejemplo 17

{2-[(3-Hidroxi-propil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

i) *(2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propil]-sulfamoil]-etil)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

La (2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propil]-sulfamoil]-etil)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 245 mg (1,5 equiv.) de 2-(3-cloro-propoxi)-tetrahydro-pirano y 360 mg (0,91 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + ácido fórmico al 0,05%) dio la (2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propil]-sulfamoil]-etil)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura en forma de su formiato.

Rendimiento: 220 mg EM (ES⁺): m/e = 536, patrón de cloro.

ii) *{2-[(3-Hidroxi-propil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

Se disolvieron 220 mg (0,38 mmol) de (2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propil]-sulfamoil]-etil)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en una mezcla de 4 ml de THF, 8 ml de ácido acético concentrado y 2 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante 8 h a 60°C, se concentró a presión reducida y se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%). El producto se recogió en diclorometano y se trató con una solución saturada de NaHCO₃. Después de la separación de fases, la fase orgánica se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua que contenía 1 equiv. de ácido fumárico. La liofilización dio el compuesto del título como su fumarato en forma de un material amorfo incoloro.

Rendimiento: 170 mg EM (ES⁺): m/e = 452, patrón de cloro.

ES 2 338 151 T3

Ejemplo 18

{2-[Dimetilcarbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

5 La {2-[dimetilcarbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 0,8 ml (2 equiv.) de 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida y 1,5 g (3,81 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-il-sulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[dimetilcarbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura en forma de su trifluoroacetato. El producto se recogió en diclorometano y se trató con una solución saturada de NaHCO₃. Después de la separación de fases, la fase orgánica se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua que contenía 1 equiv. de ácido fumárico. La liofilización dio el compuesto del título como su fumarato en forma de un material amorfo incoloro.

15 Rendimiento: 485 mg EM (ES⁺): m/e = 479, patrón de cloro.

Ejemplo 19

20 *{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

25 La {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 83 mg (2 equiv.) de 2-cloro-1-morfolin-4-il-etanona y 100 mg (0,25 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-il-sulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro, que resultó ser higroscópico con el tiempo.

30 Rendimiento: 70 mg EM (ES⁺): m/e = 521, patrón de cloro.

Ejemplo 20

35 *{2-[Carbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

40 La {2-[carbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 48 mg (2 equiv.) de 2-cloro-acetamida y 100 mg (0,25 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-il-sulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[carbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro.

45 Rendimiento: 38 mg EM (ES⁺): m/e = 451, patrón de cloro.

Ejemplo 21

50 *{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

55 La {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 67 mg (1 equiv.) de 3-clorometil-5-metil-isoxazol y 200 mg (0,50 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-il-sulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico (temperatura de reacción: 60°C). La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro.

60 Rendimiento: 148 mg EM (ES⁺): m/e = 489, patrón de cloro.

65

ES 2 338 151 T3

Ejemplo 22

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-piridin-3-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

5 La {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-piridin-3-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 83 mg (1 equiv.) de hidrocloreuro de 3-clorometil-piridina y 200 mg (0,50 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida el ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico (temperatura de reacción: 60°C). La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-piridin-3-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido
10 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo amarillo claro.

Rendimiento: 64 mg EM (ES⁺): m/e = 485, patrón de cloro.

15 Ejemplo 23

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

20 i) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-amina*

Se añadieron en atmósfera de argón 185 µl (1 equiv.) de tiazol-2-carbaldehído a una solución de 300 mg (2,10 mmol de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina en 30 ml de diclorometano absoluto. La solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadieron 60 µl (0,5 equiv.) de ácido acético concentrado y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura
25 ambiente. Después se añadieron 491 mg (1,1 equiv.) de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se añadieron unas gotas de agua y la mezcla se lavó con solución saturada de NaHCO₃. Después de separar las fases, la fase orgánica se concentró a presión reducida. El producto se obtuvo en forma bruta como un aceite amarillo.

30 Rendimiento: 217 mg EM (ES⁺): m/e = 240.

ii) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico*

35 La (1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 i) partiendo de 217 mg (0,91 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-amina y 250 mg (1 equiv.) de cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfonilo. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH) dio la (1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico pura
40 en forma de una espuma amarilla clara.

Rendimiento: 178 mg EM (ES⁺): m/e = 477.

45 iii) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico*

La (1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1 ii) partiendo de 178 mg (0,37 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-amida del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanosulfónico y 0,75 ml (2 equiv.) de una solución de hidrazina 1 M en THF. El producto se obtuvo en forma de un aceite marrón.

50 Rendimiento: 140 mg EM (ES⁺): m/e = 347.

iv) *{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-sulfamoil]-etil}amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

55 La {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 5 iii) partiendo de 61 mg (1 equiv.) ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 129 mg (0,37 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-amida del ácido 2-amino-etanosulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + ácido fórmico al 0,05%) dio la {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura.
60 El compuesto del título se obtuvo como su formiato en forma de un material amorfo marrón claro.

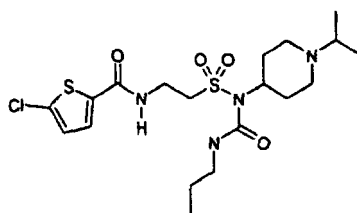
Rendimiento: 66 mg EM (ES⁺): m/e = 491, patrón de cloro.

65

ES 2 338 151 T3

Ejemplo 24

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-propilaminocarbonil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



A una solución de 200 mg (0,50 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 3 ml de diclorometano se añadieron 0,1 ml (2 equiv.) de 1-isocianato-propano y 6 mg de DMAP. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se añadieron 0,1 ml (2 equiv.) de 1-isocianato-propano y 6 mg de DMAP adicionales. Después de agitar durante 48 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con 3 ml de agua y se concentró a presión reducida. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-propilaminocarbonil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro.

Rendimiento: 12 mg EM (ES⁺): m/e = 479, patrón de cloro.

Ejemplo 25

{2-[Acetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

A una solución de 800 mg (2,03 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 20 ml de diclorometano se añadieron secuencialmente 1,0 ml (5 equiv.) de anhídrido acético, 0,8 ml (5 equiv.) de piridina y 50 mg de DMAP. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se añadieron 1,5 ml (7,5 equiv.) de anhídrido acético, 1,2 ml (7,5 equiv.) de piridina y 75 mg de DMAP adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a reflujo y durante 12 h más a temperatura ambiente. Después de completarse la conversión, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[acetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura en forma de su trifluoroacetato. El producto se recogió en diclorometano y se trató con una solución saturada de NaHCO₃. Después de la separación de fases, la fase orgánica se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua que contenía 1 equiv. de ácido fumárico. La liofilización dio el compuesto del título como su fumarato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 378 mg EM (ES⁺): m/e = 436, patrón de cloro.

Ejemplo 26

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

i) *Éster de 2-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-etilo del ácido metanosulfónico*

Se disolvieron 8,24 g (47,0 mmol) de éster de terc-butilo del ácido (2-hidroxi-propil)-carbámico en 100 ml de diclorometano. Se añadieron 7,8 ml (1,2 equiv.) de trietilamina y la mezcla se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadieron gota a gota 4,37 ml (1,2 equiv.) de cloruro de metanosulfonilo. Se dejó que la solución resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más. La mezcla se diluyó con 100 ml de diclorometano y se lavó secuencialmente con solución de KHSO₄ al 5%, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el éster de 2-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-etilo del ácido metanosulfónico. Rendimiento: 12,3 g EM (ES⁺): m/e = 254.

ii) *Éster de S-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-etilo) del ácido tioacético*

Se añadió una solución de 11,9 g (47,0 mmol) de éster de 2-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-etilo del ácido metanosulfónico en 100 ml de DMF a una mezcla de 5,0 g (1,4 equiv.) de ácido tioacético y 15,3 g (1,0 equiv.) de Cs₂CO₃ en 150 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80°C en atmósfera de argón y con protección frente a la luz. La mezcla se vertió en 300 ml de agua y se extrajo dos veces con 300 ml de acetato de etilo cada vez. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂) dio el éster de S-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-etilo) del ácido tioacético en forma de un aceite marrón. Rendimiento: 5,3 g EM (ES⁺): m/e = 234.

ES 2 338 151 T3

iii) *Ácido 1-amino-propano-2-sulfónico*

Se disolvieron 5,25 g (22,5 mmol) de éster de S-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-etilo) del ácido tioacético en 20 ml de ácido acético. Se añadieron gota a gota 19,3 ml de H₂O₂ (35% en agua) en 50 ml de ácido acético con protección frente a la luz. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de completarse la reacción, se burbujeó argón a través de la solución y se añadieron 112 mg de paladio sobre carbón (al 10%). Después de 90 minutos agitando a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celita. El filtrado se concentró a presión reducida y se codestiló tres veces con 150 ml de tolueno para dar el ácido 1-aminopropano-2-sulfónico bruto en forma de un aceite amarillo. (El grupo Boc se escindió durante la reacción). Rendimiento: 3,48 g EM (ES+); m/e = 140.

iv) *Ácido 1-benciloxicarbonilamino-propano-2-sulfónico*

Se añadieron a 0°C 1,16 ml (1,1 equiv.) de cloroformiato de bencilo a una suspensión de 1,0 g (7,19 mmol) de ácido 1-amino-propano-2-sulfónico en 7,2 ml (1 equiv.) de una solución acuosa de NaOH 1 M. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 h la reacción no se había completado. Se añadieron 3,6 ml (0,5 equiv.) de una solución acuosa de NaOH 1 M y 0,5 ml (0,5 equiv.) de cloroformiato de bencilo adicionales. Después de otras 5 h de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró. El residuo del filtro se recogió en acetato de etilo y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/MeOH) para dar el ácido 1-benciloxi-carbonilamino-propano-2-sulfónico puro en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 237 mg EM (ES+); m/e = 274.

v) *Éster de bencilo del ácido (2-clorosulfonil-propil)-carbámico*

Se suspendieron 230 mg (0,84 mmol) de ácido 1-benciloxi-carbonilamino-propano-2-sulfónico en 8 ml de diclorometano y 0,8 ml (1,8 equiv.) de una disolución de fosgeno al 20% en tolueno y se añadieron 0,1 ml de DMF gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el éster de bencilo del ácido (2-clorosulfonil-propil)-carbámico en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 289 mg.

vi) *Éster de bencilo del ácido [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-carbámico*

Se añadieron gota a gota 245 mg (0,84 mmol) de éster de bencilo del ácido (2-clorosulfonil-propil)-carbámico en 3 ml de diclorometano a una solución de 143 mg (1,2 equiv.) de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina y 214 µl de DIPEA en 3 ml de diclorometano. Después de agitar 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con 5 ml de una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el éster de bencilo del ácido [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-carbámico en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 258 mg EM (ES+); m/e = 398.

vii) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-amino-propano-2-sulfónico*

Se disolvieron 255 mg (0,64 mmol) de éster de bencilo del ácido [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-carbámico bruto en 10 ml de MeOH. La solución se vació y se aclaró con argón varias veces. Se añadieron 30 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y la mezcla se vació otra vez y se aclaró con argón varias veces. Finalmente se intercambió el argón por hidrógeno (balón llenado con hidrógeno) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre "Celita" y el residuo del filtro se lavó con 10 ml de MeOH. El filtrado se concentró a vacío para dar la (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-amino-propano-2-sulfónico en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 106 mg EM (ES+); m/e = 264.

viii) *[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

A una solución de 79 mg (1,2 equiv.) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 3 ml de DMF se añadieron 184 mg (1,2 equiv.) de HATU y 205 µl (3 equiv.) de DIPEA. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se añadieron una solución de 106 mg (0,40 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 1-amino-propano-2-sulfónico y 68 µl (1 equiv.) de DIPEA en 2 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo resultante se recogió en 10 ml de diclorometano y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación final se logró por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%). El producto racémico se obtuvo en forma de trifluoroacetato. La posterior transformación en el correspondiente acetato dio un sólido amorfo blanco.

Rendimiento: 46 mg EM (ES+); m/e = 408, patrón de cloro.

ES 2 338 151 T3

Ejemplo 27

[(S)-1-Hidroximetil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

5 i) *Ácido (S)-3-benciloxi-2-benciloxicarbonilamino-propano-1-sulfónico*

El ácido (S)-3-benciloxi-2-benciloxicarbonilamino-propano-1-sulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 iv) partiendo de 1,76 g (7,19 mmol) de ácido (S)-2-amino-3-benciloxi-propano-1-sulfónico y 1,16 ml (1,1 equiv.) de cloroformiato de bencilo. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio el ácido (S)-3-benciloxi-2-benciloxicarbonilamino-propano-1-sulfónico puro en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 380 mg EM (ES+): m/e = 380.

15 ii) *Éster de bencilo del ácido ((S)-1-benciloximetil-2-clorosulfonil-etil)-carbámico*

El éster de bencilo del ácido ((S)-1-benciloximetil-2-clorosulfonil-etil)-carbámico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 v) partiendo de 380 mg (1,0 mmol) de ácido (S)-3-benciloxi-2-benciloxicarbonilamino-propano-1-sulfónico. El éster de bencilo del ácido ((S)-1-benciloximetil-2-clorosulfonil-etil)-carbámico se obtuvo en forma bruta como un aceite incoloro. Rendimiento: 398 mg.

iii) *Éster de bencilo del ácido [(S)-1-benciloximetil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-carbámico*

25 El éster de bencilo del ácido [(S)-1-benciloximetil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-carbámico se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 26 vi) partiendo de 142 mg (1,0 equiv.) de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina y 398 mg (1,0 mmol) de éster de bencilo del ácido ((S)-1-benciloximetil-2-clorosulfonil-etil)-carbámico. El producto se obtuvo en forma bruta como una espuma amarilla clara. Rendimiento: 217 mg EM (ES+): m/e = 504.

30 iv) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propano-1-sulfónico*

Se disolvieron 80 mg (0,16 mmol) de éster de bencilo del ácido [(S)-1-benciloximetil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-carbámico en 3 ml de diclorometano. Se añadieron a 0°C, 0,32 ml de una solución de BBr₃ 1 M en diclorometano y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 h se añadieron una gotas de agua y 0,94 ml de solución acuosa de NaOH 1 M. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DMF y se filtró con el fin de eliminar las sales. El filtrado se concentró a vacío para dar la (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propano-1-sulfónico bruta, que estaba suficientemente puro para las posteriores transformaciones. Rendimiento: 65 mg EM (ES+): m/e = 280.

40 v) *[(S)-1-Hidroximetil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

La [(S)-1-hidroximetil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 viii) partiendo de 28 mg (1,1 equiv.) del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 44 mg (0,16 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-propano-1-sulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la [(S)-1-hidroximetil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro.

50 Rendimiento: 15 mg EM (ES+): m/e = 424, patrón de cloro.

Ejemplo 28

55 *[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

i) *Éster de 2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propil del ácido metanosulfónico*

60 El éster de 2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propilo del ácido metanosulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 i) partiendo de 4,95 g (15,9 mmol) de éster de 9H-fluoren-9-ilmtilo del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-carbámico y 1,5 ml (1,2 equiv.) de cloruro de metanosulfonilo. El éster de 2-(9H-fluoren-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propilo del ácido metanosulfónico se obtuvo en forma bruta como un aceite amarillo. Rendimiento: 7,0 g.

65 ii) *Éster de S-[2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propilo] del ácido tioacético*

El éster de S-[2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propilo] del ácido tioacético se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 ii) partiendo de 6,19 g (15,9 mmol) éster de 2-(9H-fluoren-9-ilmto-

ES 2 338 151 T3

xicarbonilamino)-2-metil-propilo del ácido metanosulfónico y 2,1 ml (1,8 equiv.) de ácido tioacético. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2) dio el éster de S-[2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propilo] del ácido tioacético en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 1,87 g EM (ES+): m/e = 370.

5 iii) *Ácido 2-(9H-Fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propano-1-sulfónico*

10 El ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propano-1-sulfónico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 iii) partiendo de 1,87 g (5,1 mmol) de éster de S-[2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propilo] del ácido tioacético y 4,3 ml de H_2O_2 (al 35% en agua) en 20 ml de ácido acético. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol) dio el ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propano-1-sulfónico puro en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 771 mg EM (ES+): m/e = 376.

15 iv) *Éster de 9H-fluoren-9-ilmtilo del ácido (2-clorosulfonil-1,1-dimetil-etil)-carbámico*

20 El éster de 9H-fluoren-9-ilmtilo del ácido (2-clorosulfonil-1,1-dimetil-etil)-carbámico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 v) partiendo de 457 mg (1,2 mmol) de ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-propano-1-sulfónico y 2,3 ml (3,6 equiv.) de fosgeno (al 20% en tolueno). El éster de 9H-fluoren-9-ilmtilo del ácido (2-clorosulfonil-1,1-dimetil-etil)-carbámico se obtuvo en forma bruta como un aceite incoloro. Rendimiento: 503 mg.

25 v) *Éster de 9H-fluoren-9-ilmtilo del ácido [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico*

30 El éster de 9H-fluoren-9-ilmtilo del ácido [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 vi) partiendo de 479 mg (1,2 mmol) de éster de 9H-fluoren-9-ilmtilo del ácido (2-clorosulfonil-1,1-dimetil-etil)-carbámico y 208 mg (1,2 equiv.) de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina. El producto se obtuvo en forma bruta como una espuma amarilla clara. Rendimiento: 678 mg EM (ES+): m/e = 500.

 vi) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-2-metil-propano-1-sulfónico*

35 Se disolvieron 607 mg (1,2 mmol) del éster de 9H-fluoren-9-ilmtilo del ácido [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-1,1-dimetil-etil]-carbámico en 6 ml de DMF. Se añadieron 1,5 ml de morfolina y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se codestiló tres veces con 20 ml de DMF para dar la (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-2-metil-propano-1-sulfónico en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 360 mg EM (ES+): m/e = 278.

40 vii) *[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico*

45 La [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 viii) partiendo de 195 mg (1 equiv.) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 332 mg (1,2 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-amino-2-metil-propano-1-sulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + TFA al 0,1%) dio la [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 173 mg EM (ES+): m/e = 422, patrón de cloro.

50 Ejemplo 29

[3-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

55 i) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-cloro-propano-1-sulfónico*

60 Se disolvieron 2,00 g (11,29 mmol) de cloruro de 3-cloro-propano-1-sulfonilo en 20 ml de diclorometano. Se añadieron a 0°C con una jeringuilla, una solución de 1,6 g (1 equiv.) de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0°C. El precipitado formado se filtró y se lavó una vez con 10 ml de diclorometano frío y dos veces con 10 ml de éter dietílico. El producto se obtuvo como su hidrocloreuro en forma de un material cristalino marrón claro. Rendimiento: 2,7 g EM (ES+): m/e = 283.

 ii) *(1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-azido-propano-1-sulfónico*

65 Se añadieron 183 mg (3 equiv.) de NaN_3 a una mezcla de 300 mg (0,94 mmol) de hidrocloreuro de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-cloro-propano-1-sulfónico y 519 mg de K_2CO_3 en 10 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 50°C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar la (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-

ES 2 338 151 T3

azido-propano-1-sulfónico bruta en forma de un aceite amarillo, que estaba suficientemente puro para las posteriores transformaciones.

Rendimiento: 250 mg.

iii) (1-Isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-amino-propano-1-sulfónico

Se disolvieron 250 mg (0,86 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-azido-propano-1-sulfónico bruta en 10 ml de MeOH. La solución se vació y se aclaró con argón varias veces. Se añadieron 30 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y la mezcla se vació otra vez y se aclaró con argón varias veces. Finalmente se intercambió el argón por hidrógeno (balón llenado con hidrógeno) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre "Celita" y el residuo del filtro se lavó con 10 ml de MeOH. El filtrado se concentró a vacío para dar la (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-amino-propano-1-sulfónico en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 200 mg EM (ES⁺): m/e = 264.

iv) [3-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

La [3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 5 iii) partiendo de 120 mg (1 equiv.) del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y 195 mg (0,74 mmol) de (1-isopropil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-amino-propano-1-sulfónico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la [3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 200 mg EM (ES⁺): m/e = 408, patrón de cloro.

Ejemplo 30

Ácido 4-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico

i) Éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico

A una mezcla de 5,0 g (19,7 mmol) de ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico y 6,36 g (1 equiv.) de bromuro de tetra-n-butil-amonio en 70 ml de diclorometano y 50 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ se añadieron 2,35 ml (1 equiv.) de bromuro de bencilo. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 72 h a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo) dio el éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico puro en forma de aceite incoloro.

Rendimiento: 6,7 g EM (ES⁺): m/e = 344.

ii) Éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-metanosulfonilo-butírico

El éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-metanosulfonilo-butírico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 i) partiendo de 6,7 g (19,6 mmol) de éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico y 1,84 ml (1,2 equiv.) de cloruro de metanosulfonilo. El éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-metanosulfonilo-butírico se obtuvo en forma bruta como un aceite amarillo. Rendimiento: 8,5 g.

iii) Éster de bencilo del ácido 3-acetilsulfanil-4-benciloxicarbonilamino-butírico

A una solución de 250 mg (0,59 mmol) de éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-metanosulfonilo-butírico en 5 ml de DMF se añadieron de forma secuencial 68 mg (1,0 equiv.) de tioacetato potásico y 101 μ l (1,0 equiv.) de DIPEA. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80°C en atmósfera de argón y con protección frente a la luz. Se añadieron 68 mg (1,0 equiv.) de tioacetato potásico y 101 μ l (1,0 equiv.) de DIPEA adicionales. Después de agitar durante otras 2 h a 80°C, la mezcla se vertió en 10 ml de agua y se extrajo tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo) dio el éster de bencilo del ácido 3-acetilsulfanil-4-benciloxicarbonilamino-butírico puro en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 180 mg EM (ES⁺): m/e = 402.

iv) Éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-sulfo-butírico

El éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-sulfo-butírico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 iii) partiendo de 180 mg (0,45 mmol) de éster de bencilo del ácido 3-acetilsulfanil-4-benciloxicarbonilamino-butírico y 0,4 ml de H₂O₂ (al 35% en agua) en 5 ml de ácido acético. El producto se obtuvo en forma bruta como un aceite incoloro.

Rendimiento: 163 mg EM (ES⁺): m/e = 408.

ES 2 338 151 T3

v) Éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-clorosulfonil-butírico

Se codestilaron tres veces 163 mg (0,40 mmol) de éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-sulfobutírico bruto como se ha obtenido en iv) con 10 ml de tolueno. El residuo resultante se disolvió en 5 ml de diclorometano. Se añadieron gota a gota 0,4 ml (1,8 equiv.) de una solución de fosgeno al 20% en tolueno y 0,1 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-clorosulfonil-butírico en forma de aceite amarillo, que se usó sin más purificación para la siguiente reacción. Rendimiento: 170 mg.

vi) Éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico

El éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 26 vi) partiendo de 170 mg (0,40 mmol) de éster de bencilo del ácido 4-bencil-oxicarbonilamino-3-clorosulfonil-butírico y 57 mg (1,0 equiv.) de 1-isopropil-piperidin-4-ilamina. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio el éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico puro. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo marrón. Rendimiento: 26 mg EM (ES⁺): m/e = 532.

vii) Ácido 4-amino-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico

Se disolvieron 24 mg (0,04 mmol) de éster de bencilo del ácido 4-benciloxicarbonilamino-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico en 3 ml de diclorometano. Se añadieron a 0°C, 0,1 ml de una solución de BBr₃ 1 M en diclorometano y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 h se añadieron una gotas de agua y 0,3 ml de solución acuosa de NaOH 1 M. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DMF y se filtró con el fin de eliminar las sales. El filtrado se concentró a vacío para dar el ácido 4-amino-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico bruto, que estaba bastante puro para posteriores transformaciones. Rendimiento: 14 mg EM (ES⁺): m/e = 308.

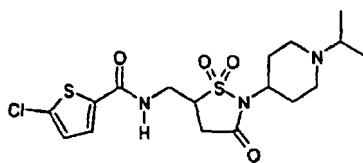
viii) Ácido 4-[5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico

A una solución de 10 mg (1,4 equiv.) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 2 ml de DMF se añadieron 24 mg (1,4 equiv.) de HATU y 23 µl (3 equiv.) de DIPEA. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió una solución de 14 mg (0,04 mmol) de ácido 4-amino-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico bruto en 2 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Después de este periodo de tiempo, se añadieron unas gotas de agua y la mezcla se purificó por RP-HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%). El producto racémico se obtuvo en forma de trifluoroacetato. Rendimiento: 5 mg EM (ES⁺): m/e = 452, patrón de cloro.

Ejemplo 31

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-1,1,3-trioxo-1λ⁶-isotiazolidin-5-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

45



50

A una solución de 10 mg (1,4 equiv.) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 2 ml de DMF se añadieron 24 mg (1,4 equiv.) de HATU y 23 µl (3 equiv.) de DIPEA. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió una solución de 14 mg (0,04 mmol) de ácido 4-amino-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico bruto en 2 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%). El producto racémico se obtuvo en forma de trifluoroacetato. Rendimiento: 9 mg EM (ES⁺): m/e = 434, patrón de cloro.

65

ES 2 338 151 T3

Ejemplo 32

{2-[[5-(5-Cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

5 La {2-[[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 141 mg (2 equiv.) de 3-bromometil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol y 100 mg (0,25 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 67 mg EM (ES⁺): m/e = 591, patrón de cloro.

15 Ejemplo 33

{2-[(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

20 La {2-[(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 89 mg (2 equiv.) de 2-clorometil-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol y 100 mg (0,25 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 42 mg EM (ES⁺): m/e = 532, patrón de cloro.

30 Ejemplo 34

{2-[[5-Cloro-piridin-2-ilcarbamoil]-metil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

35 La {2-[[5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil]-metil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se preparó por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 partiendo de 168 mg (2 equiv.) de 2-bromo-N-(5-cloro-piridin-2-il)-acetamida y 133 mg (0,34 mmol) de [2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico. La purificación final por RP-HPLC preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O + TFA al 0,1%) dio la {2-[[5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil]-metil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico pura. El compuesto del título se obtuvo como su trifluoroacetato en forma de un material amorfo incoloro. Rendimiento: 28 mg EM (ES⁺): m/e = 562, patrón de cloro.

De acuerdo con los ejemplos previos se pueden preparar los siguientes compuestos:

45 [3-Hidroxi-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-3-metoxipropil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

50 [4-Hidroxi-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-4-metoxi-butil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

55 [3-Carbamoil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[3-Dimetilcarbamoil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-4-morfolin-4-il-4-oxo-butil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

60 [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-butil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

(2-((1-Isopropil-piperidin-4-il)-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-sulfamoil)-etil)-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

65 {2-[Bencenosulfonilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

ES 2 338 151 T3

{2-[(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

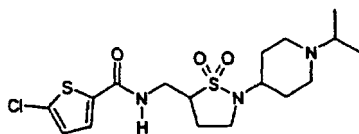
5 {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(5-metil-isoxazol-3-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(5-metil-tiazol-2-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

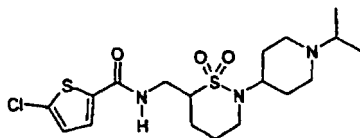
10 {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-piridin-2-il-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[Ciclopropanocarbonil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

15 [2-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-5-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,



25 [2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2]tiazinan-6-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,



30 [2-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-1,1,3-trioxo-1 λ^6 -[1,2]tiazinan-6-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,



o

45 [3-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-2,4,4-trioxo-4 λ^6 -[1,4,3]oxatiazinan-5-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico.



Pruebas farmacológicas

55 La capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir el factor Xa o factor VIIa u otras enzimas como la trombina, plasmina o tripsina, se puede evaluar determinando la concentración del compuesto de fórmula I que inhibe la actividad enzimática en un 50%, es decir el valor de CI_{50} , el cual se relacionó con la constante de inhibición K_i . En los ensayos cromogénicos se usaron enzimas purificadas. La concentración de inhibidor que produce un 50% de disminución de la velocidad de hidrólisis del sustrato se determinó por regresión lineal después de representación gráfica de las velocidades de hidrólisis relativas (comparadas con el control no inhibido) frente al log de la concentración del compuesto de fórmula I. Para calcular la constante de inhibición K_i , se corrigió el valor de CI_{50} para la competición con el sustrato usando la fórmula

65
$$K_i = CI_{50} / \{1 + (\text{concentración de sustrato}/K_m)\}$$

ES 2 338 151 T3

en la que Km es la constante de Michaelis-Menten (Chen y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973) 3099-3108; I. H. Segal, *Enzyme Kinetics*, 1975, John Wiley & Sons, Nueva York, 100-125).

a) Ensayo para el factor Xa

5

En el ensayo para determinar la inhibición de la actividad del factor Xa, se utilizó tampón TBS-PEG (Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 200 mM, PEG-8000 al 0,05% (p/v), NaN₃ al 0,02% (p/v)). El CI₅₀ se determinó combinando, en pocillos apropiados de una placa de microtitulación Costar de superficie mitad, 25 μ l de factor Xa humano (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) en TBS-PEG; 40 μ l de DMSO al 10% (v/v) en TBS-PEG (control sin inhibir) o diversas concentraciones del compuesto a ensayar, diluidos en DMSO al 10% (v/v) en TBS-PEG; y sustrato S-2765 (N(α)-benciloxycarbonil-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilida; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) en TBS-PEG. El ensayo se llevó a cabo mediante preincubación del compuesto de fórmula I o Ia, más la enzima durante 10 min. Después el ensayo se inició por adición de sustrato para obtener un volumen final de 100 μ l. La velocidad inicial de la hidrólisis del sustrato cromogénico se midió a través del cambio de absorbancia a 405 nm, usando una lectora de placas para cinética Bio-tek Instruments (Ceres UV900HDi) a 25°C durante la parte lineal del transcurso temporal (normalmente 1,5 minutos después de la adición del sustrato). La concentración de la enzima era 0,5 nM y la concentración de sustrato era 140 μ M.

20

b) Ensayo para el factor VIIa

La actividad inhibidora frente a la actividad del factor VIIa/factor tisular se determinó usando un ensayo cromogénico esencialmente como se ha descrito previamente (J. A. Ostrem *et al.*, *Biochemistry* 37 (1998) 1053-1059). Los ensayos de cinética se realizaron a 25°C en placas de microvaloración de área mitad (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts), utilizando una lectora de placas para cinética (Molecular Devices Spectramax 250). Un ensayo típico consistió en 25 μ l de factor VIIa humano y TF (5 nM y 10 nM, concentración final respectiva) combinados con 40 μ l de diluciones del inhibidor en DMSO al 10% en tampón TBS-PEG (Tris 50 mM, NaCl 15 mM, CaCl₂ 5 mM, PEG 8000 al 0,05%, pH 8,15). Después de un periodo de incubación de 15 minutos, el ensayo se inició por adición de 35 μ l del sustrato cromogénico S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-nitroanilida, Pharmacia Hepar Inc., concentración final 500 μ M).

30

Los resultados (constantes de inhibición Ki de FXa en micro M [μ M]) para la inhibición del factor Xa se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

35

Ejemplo	Ki (FXa) [μ M]	Ejemplo	Ki (FXa) [μ M]
1	0,010	20	0,003
2	0,167	21	0,004
3	0,007	22	0,008
4	0,015	23	0,006
5	0,066	24	0,004
6	20,477	25	0,003
7	7,254	26	0,013
8	1,103	27	1,254
9	0,006	28	3,387
10	0,259	29	0,399
11	3,153	31	0,032

65

ES 2 338 151 T3

Ejemplo	Ki (FXa) [μ M]	Ejemplo	Ki (FXa) [μ M]
12	0,572	32	0,006
13	4,467	33	0,006
14	19,592		
15	0,005		
16	0,004		
17	0,004		
18	0,005		
19	0,005		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

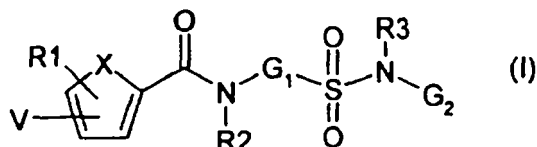
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



donde

X es azufre, nitrógeno, oxígeno o los restos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}=\text{N}-$,

V es un átomo de hidrógeno,

R1 es cloro, bromo o metilo,

R2 es un átomo de hidrógeno o $-\text{alquilo}$ (C_1-C_4),

R3 es un átomo de hidrógeno, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R6}$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R21})-\text{R22}$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{R10}$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{S}(\text{O})-\text{R10}$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R10}$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_1-\text{C}_5)-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R4})-\text{R5}$, $-\text{alquilen}-(\text{C}_1-\text{C}_3)-\text{O}-\text{alquilo}$ (C_1-C_4), $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_5)-\text{perfluoroalquilo}$ (C_1-C_3), $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_5)-\text{cicloalquil}-(\text{C}_3-\text{C}_8)-\text{R23}$, $-\text{alquilo}$ (C_1-C_4), donde el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8, $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{arilo}$, en el que el arilo se selecciona del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, en el que el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R7, o $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{heterociclilo}$, en el que el heterociclilo es como se define a continuación y no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R6 es

1) un heterociclilo seleccionado del grupo de azabencimidazolilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinnolinilo, cromanilo, furanilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotienilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo o triazolilo,

en el que dicho heterociclilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R7 o

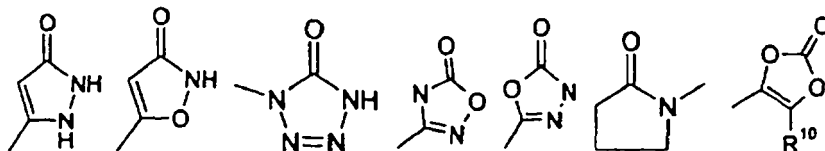
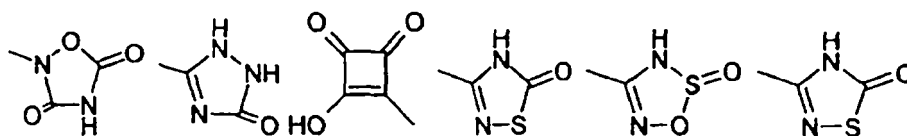
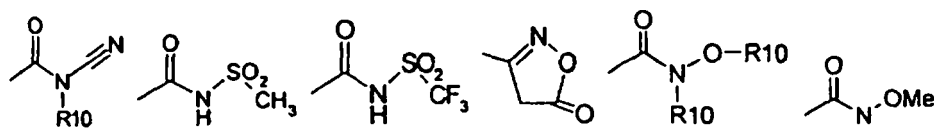
2) un arilo de 6 a 14 miembros seleccionado del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo,

antrilo o fluorenilo, en el que el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R7,

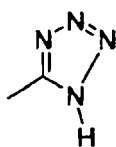
R7 es halógeno, carbamimidoilo, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R10})-\text{R20}$, $-\text{N}(\text{R10})-\text{R20}$, cicloalquilo (C_3-C_8), $-\text{O}-\text{alquilo}$ (C_1-C_8), en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2 , $-\text{OH}$ o un resto metoxi, o alquilo (C_1-C_8), en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2 , $-\text{OH}$ o un resto metoxi, o $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ o $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$,

R8 es halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R21})-\text{R22}$, $-\text{N}(\text{R21})-\text{R22}$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{cicloalquilo}$ (C_3-C_8), $-\text{alquilen}-(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{O}-\text{R10}$, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R10})-\text{S}(\text{O})_v-\text{R10}$, en el que u es 1 ó 2, $-\text{S}-\text{R10}$, $-\text{SO}_v-\text{R10}$, en el que v es 1 ó 2, $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R10})-\text{R20}$, en el que v es 1 ó 2, $-\text{C}(\text{O})-\text{R10}$, $-\text{alquilo}$ (C_1-C_8), $-\text{alcoxi}$ (C_1-C_8), fenilo, feniloxi-, $-\text{perfluoroalquilo}$ (C_1-C_3), $-\text{O}-\text{R9}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R10}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R6}$, $-\text{N}(\text{R21})-\text{C}(\text{O})-\text{R22}$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R9}, \text{R11})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R12}$, $-\text{alquil}-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R9}, \text{R11})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R12}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R10}$, heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R7, o un resto de la siguiente lista

ES 2 338 151 T3



y



en el que Me es metilo, R10 y R20 son iguales o diferentes, y son independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, -alquilo (C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -alquil-(C₀-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -perfluoroalquilo (C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₅)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquilen-(C₀-C₂)-arilo, en el que el arilo es como se ha definido antes, y el arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo (C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo (C₃-C₈), o -alquilen-(C₀-C₂)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes, y el heterociclilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo (C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo (C₃-C₈), R9 y R11 son iguales o diferentes, y son independientemente entre sí hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, y R12 es -alquilo (C₁-C₆), -alquil-(C₁-C₆)-OH, -alquil-(C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil-(C₁-C₆)-O-alquil-(C₁-C₈)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil-(C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈), en el que dicho anillo de cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C₁-C₄) o R10, G₁ es -alquilen (C₂-C₄) o -cicloalquilo (C₃-C₆), en el que -alquilen (C₂-C₄) o -cicloalquilo (C₃-C₆) no están sustituidos o están mono, di, tri o tetrasustituidos independientemente entre sí con R13,

R13 es

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) halógeno,
- 3) alquilo (C₁-C₄) en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,
- 4) perfluoroalquilo (C₁-C₃),
- 5) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,
- 6) alquilen-(C₀-C₄)-O-R19, en el que R19 es
 - a) un átomo de hidrógeno,
 - b) alquilo (C₁-C₄) en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8, o
 - c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

ES 2 338 151 T3

d) $-\text{CF}_3$,

e) $-\text{CHF}_2$, o

f) heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

7) $-\text{NO}_2$,

8) $-\text{CN}$,

9) $-\text{SO}_s\text{-R21}$, en el que s es 1 ó 2,

10) $-\text{SO}_t\text{-N(R21)-R22}$, en el que t es 1 ó 2,

11) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_4$)- C(O)-O-R21 ,

12) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_4$)- C(O)-N(R21)-R22 ,

13) -alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_4$)- N(R2)-R22 ,

14) $-\text{NR21-SO}_2\text{-R22}$,

15) $-\text{S-R10}$,

16) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_2$)- $\text{C(O)-O-alquilen-(C}_2\text{-C}_4\text{)-O-C(O)-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$,

17) $-\text{C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12}$,

18) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_2$)- $\text{C(O)-O-alquilen-(C}_2\text{-C}_4\text{)-O-C(O)-O-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$,

19) $-\text{C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12}$,

20) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_4$)-arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$), en el que el arilo es como se ha definido antes y el alquilen y el arilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R8,

21) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_4$)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquilen y el heterociclilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R8,

22) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_4$)-cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), en el que el alquilen y el cicloalquilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R8,

23) alquilen-($\text{C}_1\text{-C}_4$)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

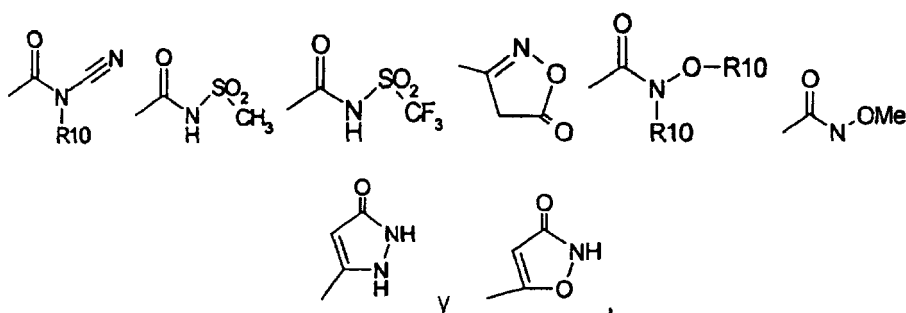
24) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_4$)- $\text{O-CH}_2\text{-perfluoroalquilen-(C}_1\text{-C}_3\text{)-CH}_2\text{-O-alquilo (C}_0\text{-C}_4\text{)}$,

25) $-\text{SO}_w\text{-N(R21)-R8}$, en el que w es 1 ó 2,

26) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_4$)- N(R21)-C(O)-R22 ,

27) alquilen-($\text{C}_0\text{-C}_4$)- N(R21)-C(O)-O-R22 o

28) un resto de la siguiente lista



en el que Me es metilo, o

ES 2 338 151 T3

si dos restos -OR19 están unidos a átomos adyacentes pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo de 1,3-dioxolano o un anillo de 2,3-dihidro-[1,4]dioxina, el cual está sustituido una, dos, tres o cuatro veces con R8, o

5 si dos R13 están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar juntos un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, o

si dos R13 están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, o

10 R13 y R3 junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo cíclico de 5 a 7 miembros, en el que uno de los átomos de carbono de dicho grupo cíclico puede estar sustituido por nitrógeno, oxígeno o azufre, seleccionado del grupo de 1,1-dióxido de isotiazolidina; 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-isotiazol; 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-isotiazol; 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano; 1,1-dióxido de 2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de 5,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de 3,6-dihidro-2H-[1,2]tiazina; 1,1-dióxido de [1,2]tiazepán; 1,1-dióxido de 2,5,6,7-tetrahidro-[1,2]tiazepina; 1,1-dióxido de 2,7-dihidro-[1,2]tiazepina; 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-[1,2]tiazepina; 1,1-dióxido de [1,2,4]tiadiazolidina; 1,1-dióxido de [1,2,3]tiadiazolidina; 1,1-dióxido de 2,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol; 3,3-dióxido de [1,3,4]oxatiazolidina; [1,3,2]oxatiazolidina; 1,1-dióxido de [1,4,2]ditiazolidina; 1,1-dióxido de [1,3,2]ditiazolidina; 1,1-dióxido de [1,2,5]tiadiazinano; 3,3-dióxido de [1,3,4]oxatiazinano; 4,4-dióxido de [1,4,3]oxatiazinano; 1,1-dióxido de [1,5,2]ditiazinano; 1,1-dióxido de [1,2,6]tiadiazepán; 3,3-dióxido de [1,3,4]oxatiazepán o 1,1-dióxido de [1,6,2]ditiazepán y en el que dicho grupo cíclico no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R7,

R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

- 25 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,
- 30 3) alquilen-(C₀-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆),
- 4) -SOt-R10, en el que t es 1 ó 2,
- 35 5) alquilen-(C₀-C₆)-arilo (C₆-C₁₄), en el que el arilo es como se ha definido antes y el alquilen y el arilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R7,
- 6) perfluoroalquilo (C₁-C₃),
- 7) -O-R12 o
- 40 8) alquilen-(C₀-C₆)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquilen y el heterociclilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R7, o

R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepán, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, N-metil-[1,4]diazepán, N-metil-piperazina, morfolina, [1,4]oxazepán, 1,4-oxazepina, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, en el que el anillo heterocíclico no está sustituido o está mono, di o trisustituido con R7,

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo (C₁-C₄),

G₂ es azetidina, pirrolidina, piperidina, azepán, piperazina, [1,3]diazepán o [1,4]diazepán,

55 en el que G₂ no está sustituido o está mono, di, tri o tetrasustituido independientemente entre sí con M o Y,

M es -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆), -alquino (C₂-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen-(C₀-C₂)-arilo, en el que el arilo se selecciona del grupo de fenilo, nafilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, -alquil-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), piridilo o piperidinilo, en el que el piperidinilo no está sustituido o está sustituido con -alquilo (C₁-C₆),

65 Y es un átomo de hidrógeno, halógeno, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquilen-(C₀-C₃)-O-R10, -alquilo (C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, -O-R9, -perfluoroalquilo (C₁-C₃), -O-CF₃, -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12 o -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12, en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

ES 2 338 151 T3

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la cual

X es azufre, oxígeno o los restos -CH=CH- o -CH=N-,

5 V es un átomo de hidrógeno,

R1 es cloro, bromo o metilo,

10 R2 es un átomo de hidrógeno,

R3 es un átomo de hidrógeno, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -alquilen-(C₁-C₃)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₄), -alquilen-(C₁-C₃)-S(O)₂-fenilo, -alquilen-(C₀-C₅)-perfluoroalquilo (C₁-C₃), -alquilen-(C₀-C₃)-cicloalquil-(C₃-C₆)-R23, -alquilo (C₁-C₄),
15 C₄)-fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8 o -alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

R6 es heterociclilo, en el que el heterociclilo se selecciona del grupo de azabencimidazolilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, furanilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotienilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirroli-
20 lo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropirano, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo o triazolilo, y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

R7 es halógeno, carbamimidoilo, -NO₂, =O, -CF₃, -C(O)-O-R10, -CN, -C(O)-NH₂, -OH, -NH₂, -O-CF₃, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -SO₂-CH₃ o -SO₂-CF₃,

R8 es halógeno, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen-(C₀-C₃)-O-R10, -N(R10)-S(O)_u-R10, en el que u es 1 ó 2, -S-R10, -SO_rR10, en el que r es 1 ó 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, en el que v es 1 ó 2, -C(O)-R10, -alquilo (C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -perfluoroalquilo (C₁-C₃), -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12, -O-R9, -NH-C(O)-NH-R10, -N(R21)-C(O)-R22, -alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12, -O-CF₃, -NH-C(O)-O-R10, o heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R7,

R10 y R20 son iguales o diferentes, y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo (C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -alquilen-(C₀-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄) o -perfluoroalquilo (C₁-C₃) o -alquilen-(C₀-C₃)-cicloalquilo (C₃-C₈),

R9 y R11 son iguales o diferentes, y son independientemente entre sí hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆), o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, y R12 es -alquilo (C₁-C₆), -alquil-(C₁-C₆)-OH, -alquilen-(C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen-(C₁-C₆)-O-alquilen-(C₁-C₈)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen-(C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆), en el que dicho anillo de cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo (C₁-C₄) o R10,

G1 es alquileno (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), en los que el alquileno (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆) no están sustituidos o están mono, di, tri o tetrasustituidos independientemente entre sí con R13,

R13 es un átomo de hidrógeno, flúor, -alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-O-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-OH, -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R21, -alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-O-R22, -alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8, alquilen-(C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), en el que el arilo (C₆-C₁₄) se selecciona del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, y el alquileno y el arilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R8, o alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y en el que el alquileno y el heterociclilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R8, si dos R13 están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar juntos un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros, que no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R10, o

ES 2 338 151 T3

R13 y R3 junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 1,1-dióxido de isotiazolidina, 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano o 4,4-dióxido de [1,4,3]oxatiazinano y en el que dicho grupo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R7,

5 R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

1) un átomo de hidrógeno,

10 2) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

3) alquilen- (C_0-C_3) -heterociclilo, en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

15 4) alquilen- (C_0-C_3) -cicloalquilo (C_3-C_6),

5) perfluoroalquilo (C_1-C_3), o

20 6) alquilen- (C_0-C_6) -fenilo, en el que fenilo es como se ha definido antes y en el que el alquilo y el fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R7,

25 R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de azepina, azetidina, 1,4-diazepán, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, isotiazolina, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetomorfolina, cetopiperazina, N-metil-[1,4]diazepán, N-metil-piperazina, morfolina, [1,4]oxazepán, 1,4-oxazepina, piperazina, piperidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

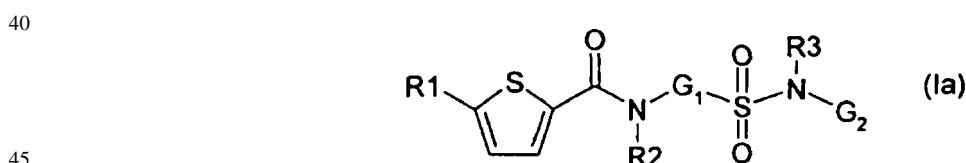
G₂ es azetidina, piperazina o piperidina,

30 en el que G₂ no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con M, y

M es alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, bencilo o piridilo,

35 en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

3. Un compuesto de fórmula Ia según las reivindicaciones 1 ó 2,



donde

50 R1 es cloro, bromo o metilo,

R2 es un átomo de hidrógeno,

55 R3 es un átomo de hidrógeno, -alquilen- (C_0-C_3) -C(O)-NH-R6, -alquilen- (C_0-C_3) -C(O)-N(R21)-R22, -alquilen- (C_0-C_3) -C(O)-R10, -alquilen- (C_0-C_3) -C(O)-O-R10, -alquilen- (C_1-C_3) -S(O)₂-fenilo, -alquilen- (C_0-C_5) -perfluoroalquilo (C_1-C_3), -alquilen- (C_0-C_5) -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquilo (C_1-C_4), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8, -alquilen- (C_0-C_4) -fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8, o -alquilen- (C_0-C_4) -heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se define a continuación y no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R8,

60 R6 es heterociclilo, en el que el heterociclilo se selecciona del grupo de azabencimidazolilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, cromanilo, furanilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotienilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiraniilo, 1,4,5,6-tetrahidro-

ES 2 338 151 T3

piridazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo o triazolilo, y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

5 R7 es halógeno, =O, -CF₃, -C(O)-O-R10, -CN, -C(O)-NH₂, -OH, -NH₂, -O-CF₃, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi,

10 R8 es halógeno, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilen-(C₀-C₃)-O-R10, -alquilo (C₁-C₆), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -perfluoroalquilo (C₁-C₃), o heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R7, G₁ es -alquilen-(C₂-C₄), en el que el -alquilen-(C₂-C₄) no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R13,

15 R13 es un átomo de hidrógeno, flúor, -alquilen-(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-(C₀-C₂)-O-R22, -alquilen-(C₀-C₄)-OH, -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R21 o -alquilo (C₁-C₄).

20 R13 y R3 junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 1,1-dióxido de isotiazolidina, 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano o 4,4-dióxido de [1,4,3]oxatiazinano y en el que dicho grupo no está sustituido o está sustituido una vez con R7,

R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

- 25 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,
- 3) alquilen-(C₀-C₃)-cicloalquilo (C₃-C₆),
- 30 4) perfluoroalquilo (C₁-C₃), o
- 5) alquilen-(C₀-C₆)-fenilo, en el que fenilo es como se ha definido antes y en el que el alquilen y el fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente entre sí con R7, o

35 R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo N-metil-piperazina o morfolina, R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo (C₁-C₆), -alquil-(C₀-C₄)-OH, -alquilen-(C₀-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -perfluoroalquilo (C₁-C₃) o -alquilen-(C₀-C₃)-cicloalquilo (C₃-C₈), G₂ es azetidina, piperazina o piperidina,

40 en el que G₂ no está sustituido o está monosustituido con isopropilo, ciclopropilo, bencilo o piridilo,

en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

45 4. Un compuesto de fórmula la según la reivindicación 3, en el que

R1 es bromo, metilo o cloro,

50 R2 es un átomo de hidrógeno,

R3 es un átomo de hidrógeno, -alquilen-(C₀-C₁)-C(O)-NH-R6, -alquilen-(C₀-C₁)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-(C₀-C₂)-C(O)-R10, -alquilen-(C₀-C₁)-perfluoroalquilo (C₁-C₂), -alquilo (C₁-C₃), -alquilen-(C₁-C₂)-S(O)₂-fenilo, -alquilen-(C₁-C₃)-O-R10 o -alquilen-(C₀-C₄)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se define a continuación y no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R8, R6 es heterociclilo, en el que el heterociclilo se selecciona del grupo de bencisoxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo o tienilo, y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente entre sí con R7,

60 R7 es cloro o =O,

R8 es cicloalquilo (C₃-C₆), -NH₂, alquilo (C₁-C₄), o heterociclilo, en el que el heterociclilo es como se ha definido antes y en el que el heterociclilo no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R7,

65 R10 es un átomo de hidrógeno, -alquilen-(C₀-C₂)-cicloalquilo (C₃-C₆) o -alquilo (C₁-C₄), R21 y R22 son idénticos o diferentes y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄),

ES 2 338 151 T3

R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico del grupo de N-metil-piperazina o morfolina,

5 G₁ es alquileo (C₂-C₄), en el que el alquileo (C₂-C₄) no está sustituido o está mono o disustituido independientemente entre sí con R13,

R13 es un átomo de hidrógeno, alquilen-(C₁-C₂)-O-R22, alquilen-(C₁-C₂)-OH, alquilen-(C₀-C₂)-C(O)-OH, alquilen-(C₀-C₁)-C(O)-N(R21)-R22, o alquilo (C₁-C₄), o

10 R13 y R3 junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 1,1-dióxido de isotiazolidina, 1,1-dióxido de [1,2]tiazinano o 4,4-dióxido de [1,4,3]oxatiazinano y en el que dicho grupo no está sustituido o está sustituido una vez con =O,

G₂ es azetidina, piperazina o piperidina,

15 en el que G₂ no está sustituido o está monosustituido con isopropilo, ciclopropilo, bencilo o piridilo,

en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

20 5. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de fórmula I es

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

25 [2-(1-Ciclopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-metil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

30 {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[2-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[2-(Azetidin-3-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

35 [2-(1-Isopropil-azetidin-3-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[2-(4-Bencil-piperazin-1-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

40 [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico,

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico,

45 4-Cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida,

[2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico,

50 3-Cloro-N-[2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-benzamida,

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2-metoxi-etil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[(2-Hidroxi-etil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

55 {2-[(3-Hidroxi-propil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[Dimetilcarbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

60 {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[Carbamoilmetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

65 {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

ES 2 338 151 T3

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-piridin-3-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ilmetil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

5 {2-[(1-Isopropil-piperidin-4-il)-propilaminocarbonil-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[Acetil-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

10 [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[(S)-1-Hidroximetil-2-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

15 [2-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

[3-(1-Isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

Ácido 4-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-(1-isopropil-piperidin-4-ilsulfamoil)-butírico,

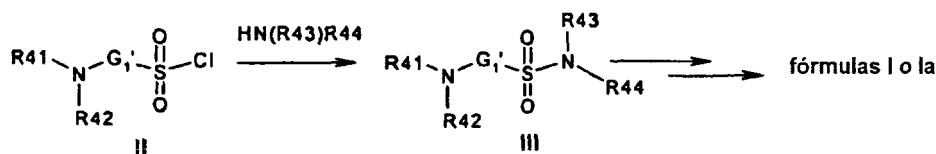
20 [2-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-1,1,3-trioxo-1λ⁶-isotiazolidin-5-ilmetil]-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

{2-[[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

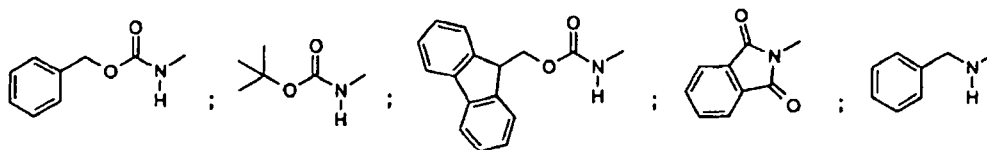
25 {2-[(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico o

30 {2-[[5-Cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-(1-isopropil-piperidin-4-il)-sulfamoil]-etilamida del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico.

6. Un procedimiento para preparar un compuesto de las fórmulas I o Ia según las reivindicaciones 1 a 5, que comprende condensar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula $\text{HN}(\text{R}^{43})\text{R}^{44}$ para dar un compuesto de fórmula 3, y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula 3 en un compuesto de las fórmulas I o Ia,



45 en las que el resto $\text{HN}(\text{R}^{43})\text{R}^{44}$ tiene el significado de $-\text{N}(\text{R}^3)\text{G}_2$ como se ha definido en la fórmula I, en las que $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ tiene el significado o bien de $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ -heterociclo, en el que el heterociclo es un resto seleccionado del grupo de furanilo, fenilo, piridilo, pirrolilo o tiofenilo, y está sustituido con R^1 y V , y en el que R^2 es como se ha definido en la fórmula I, u opcionalmente el resto $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ tiene el significado de un grupo precursor, que posteriormente se puede convertir en los restos $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ -heterociclo de las fórmulas I o Ia; si $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ es un grupo precursor de $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ -heterociclo, R^{41} o R^{42} pueden tener el significado de un grupo protector adecuado para la protección del átomo de nitrógeno, por ejemplo, el resto $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{R}^{42}$ puede tener el significado de las siguientes estructuras



65 7. Una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción y/o sus sales fisiológicamente tolerables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 338 151 T3

8. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción y/o sus sales fisiológicamente tolerables para producir productos farmacéuticos para inhibir el factor Xa o para influir en la coagulación de la sangre o la fibrinólisis.

5

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, para la formación de trombos anómala, infarto agudo de miocardio, trastornos cardiovasculares, angina inestable, tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos transitorios, apoplejía, claudicación intermitente, injerto de derivación de las arterias coronaria y periférica, estrechamiento de la luz de los vasos, reestenosis después de angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la abertura de acceso vascular en los pacientes de hemodiálisis a largo plazo, formación de trombo patológico que se produce en las venas de las extremidades inferiores después de cirugía abdominal, de la rodilla o la cadera, un riesgo de tromboembolia pulmonar, o coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se produce en sistemas vasculares durante el choque séptico, infecciones víricas o cáncer, o reducción de una respuesta inflamatoria, fibrinólisis o tratamiento de enfermedad coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, reestenosis vascular, por ejemplo reestenosis después de angioplastia de tipo PTCA, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, fallo multiorgánico y trastorno de coagulación intravascular diseminada, trombosis de vena profunda y vena proximal, que se puede producir después de cirugía.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65