



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 539**

51 Int. Cl.:

A61K 31/402 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

C07D 207/22 (2006.01)

C07D 211/72 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 453/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03709758 .1**

86 Fecha de presentación : **07.03.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1490056**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

54

Título: **N^o 4-(2-imino-pirrolidin-1-il)fenil)-acetamida y derivados correspondientes de piperidina como inhibidores del factor Xa para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.**

30

Prioridad: **04.04.2002 DE 102 14 832**

73

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

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

72

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

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

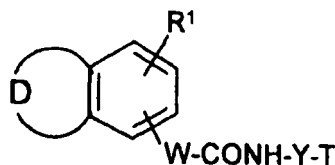
ES 2 271 539 T3

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

N¹-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)fenil)-acetamida y derivados correspondientes de piperidina como inhibidores del factor Xa para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



- D está ausente o significa
 -CH=N-CH=CH-, -NH-N=CH-, -O-N=CH- o
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 y pudiendo presentarse, en el caso en que D esté presente, una substitución simple, adicional, sobre D, por NH₂,
- R¹ significa H o CH₂NH₂,
- W significa -OC(R^{2a})₂- o -NR²C(R^{2a})₂-,
 R^{2a} significa H, A' o Ar',
 A' significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y pudiendo estar reemplazados 1 a 7 átomos de H por F,
 Ar' significa fenilo o bencilo insustituídos o substituidos una o dos veces por Hal,
 Y significa fenileno insustituído o substituido una o dos veces por A, Cl o F,
- T significa piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 2H-piridazin-2-ilo, azepan-1-ilo, 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-2-ilo monosubstituidos por =NR^{2b}, por =S o por =NOR^{2b},
- R^{2b} significa H, -CH₂CH₂NA'₂, OH u OA'',
 A'' significa metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo,

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

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

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

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

Se conocen derivados de amidina, aromáticos, con efecto antitrombótico, por ejemplo, por las publicaciones WO EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 o WO 00/71516. Las guanidinas cíclicas para el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas han sido descritas, por ejemplo, en la publicación WO 97/08165. Los heterociclos aromáticos con actividad inhibitora del factor Xa son conocidos, por ejemplo, por la publicación WO 96/10022. En la publicación WO 96/40679 se han descrito N-[(aminoiminometil)fenilalquil]-azaheterociclamidas substituidas como inhibidores del factor Xa.

Se conocen otros inhibidores del factor Xa, inhibidores de la coagulación, por las publicaciones DE 100 27 025 A1 y DE 101 02 322 A1. En la publicación US 4,556,674 se han descrito derivados de pirrolidina para el tratamiento de problemas cardiovasculares.

ES 2 271 539 T3

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

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

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

15 Por lo tanto puede impedirse una inhibición del factor Xa puesto que se forma trombina.

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

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

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

30 El factor de coagulación VIIa inicia, tras enlace sobre el factor Tissue (factor del tejido fino), la parte extrínseca de la cascada de la coagulación y contribuye a la activación del factor X para dar el factor Xa. Una inhibición del factor VIIa impide, por lo tanto, la formación del factor Xa y, por lo tanto, una formación subsiguiente de trombo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 271 539 T3

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

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

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

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

20 Los compuestos según la invención encuentran aplicación, además, para el tratamiento de migraña (F. Morales-Asin *et al.*, Headache, 40, 2000, 45-47).

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

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

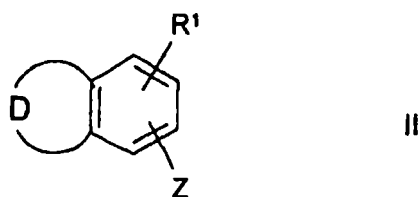
30 Los compuestos según la invención se emplearán también en combinación con los antagonistas del receptor de la glicoproteína de las plaquetas sanguíneas (IIb/IIIa), que inhiben la agregación de las plaquetas sanguíneas.

35 El objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I y por sus sales así como por un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-20, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, caracterizado porque

a) para la obtención de un compuesto de la fórmula I,

40 en la que W significa $-OC(R^2)_2-$ o $-NR^2C(R^2)_2-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



50

en la que

Z significa OH o NHR^2 , y

55 R^1 , R^2 y D tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con la condición de que, cuando esté presente otro grupo OH- y/o amino, éste esté protegido,

60 con un compuesto de la fórmula III



en la que

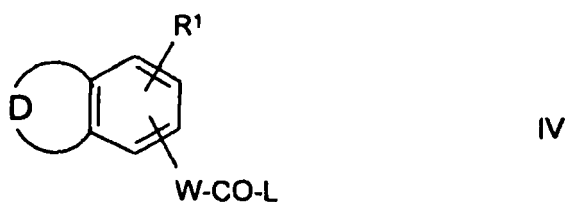
65

L significa Cl, Br o I y R^2 , Y y T tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y a continuación, en caso dado, se disocia un grupo protector,

ES 2 271 539 T3

b) para la obtención de un compuesto de la fórmula I,
se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que

15 L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivo, funcionalmente modificado, y
R¹, D y W tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
20 con la condición de que, cuando esté presente otro grupo OH- y/o amino, éste esté protegido,
con un compuesto de la fórmula V



25 en la que

Z' significa NHR² o NHR²C(R³)₂, y
30 R², Y y T tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
y a continuación, en caso dado, se disocia un grupo protector,

35 c) y/o porque se transforma, en un compuesto de la fórmula I, un resto T y/o R¹ en otro resto T y/o R¹,
transformándose, por ejemplo

40 i) un compuesto de sulfanilo en un compuesto de imino,

ii) disociándose un grupo protector de amino, y/o

transformándose una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

45 Del mismo modo, el objeto de la invención está constituido por las formas ópticamente activas (estereoisómeros),
los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se enten-
derán por solvatos de los compuestos las adiciones de moléculas de disolventes inertes sobre los compuestos, que se
forman debido a sus fuerzas de atracción mutua, por ejemplo monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

50 Se entenderá por derivados farmacéuticamente empleables, por ejemplo, las sales de los compuestos según la
invención así como también los compuestos denominados profármaco.

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

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

60 Igualmente, el objeto de la invención está constituido por mezclas de los compuestos de la fórmula I según la
invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100
o 1:1000.

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

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

ES 2 271 539 T3

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

De forma especialmente preferente D significa -CH=N-CH=CH-, -NH-N=CH-, -O-N=CH- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, pudiendo presentarse además sobre D una sustitución simple por NH₂, o D puede estar ausente.

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

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

Preferentemente Hal significa F, Cl o Br, pero también I.

Preferentemente R¹ significa H o CH₂NH₂.

De forma especialmente preferente W significa -OCHR^{2a}- o -NHCHR^{2a}-,

donde

R^{2a} significa A' o Ar',

A' significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y pudiendo estar reemplazados 1 a 7 átomos de H por F y

Ar' significa fenilo o bencilo insustituídos o sustituidos una o dos veces por Hal.

De forma especialmente preferente Y significa 1,4-fenileno insustituído o sustituido una vez por A, Cl o F.

Especialmente Y significa 1,3- o 1,4-fenileno insustituído o sustituido una vez por metilo, etilo, propilo, Cl o F.

Especialmente T significa piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1 H-piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 2H-piridazin-2-ilo, azepan-1-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]-octan-2-ilo sustituidos una o dos veces por =NR², por =S o por =NOR².

De forma especialmente preferente T significa, además, por ejemplo 2-imino-piperidin-1-ilo, 2-imino-pirrolidin-1-ilo, 2-imino-1H-piridin-1-ilo, 3-imino-morfolin-4-ilo, 4-imino-1H-piridin-1-ilo, 2,6-diimino-piperidin-1-ilo, 2-imino-piperazin-1-ilo, 2,6-diimino-piperazin-1-ilo, 2,5-diimino-pirrolidin-1-ilo, 2-imino-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-imino-2H-piridazin-2-ilo, 2-imino-azepan-1-ilo, 2-hidroxi-6-iminopiperazin-1-ilo o 2-metoxi-6-imino-piperazin-1-ilo, de forma muy especialmente preferente es 2-imino-piperidin-1-ilo, así como los correspondientes derivados de hidroxiimino-, tioxo- y =N-(CH₂)₁₋₃NA'₂, significando A' alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

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

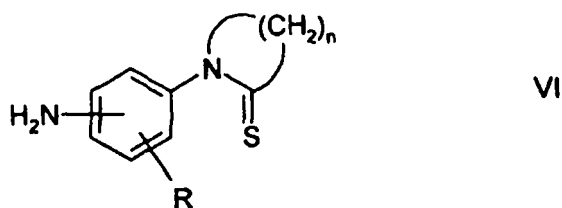
Los compuestos de la fórmula I y también los productos de partida y su obtención se prepararán, por lo demás, según métodos en sí conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)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

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

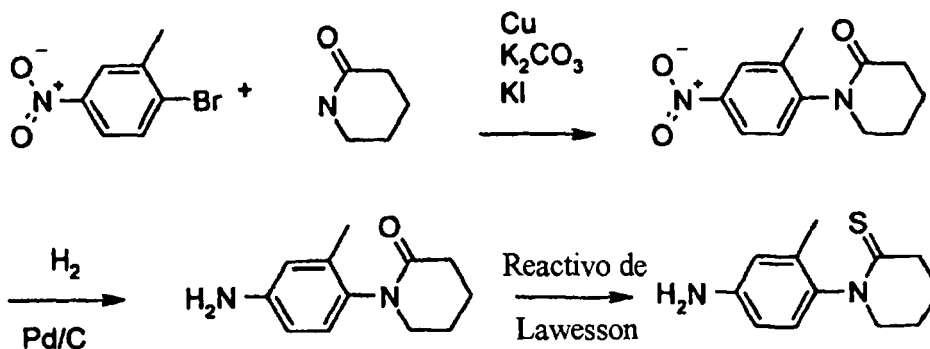
Los compuestos de partida de las fórmulas II, III, IV y V son conocidos por regla general. Cuando sean nuevos podrán prepararse sin embargo según procedimientos en sí conocidos.

Todos los compuestos de la fórmula VI (con R = H o metilo; n = 3, 4 o 5) pueden sintetizarse según el esquema siguiente.

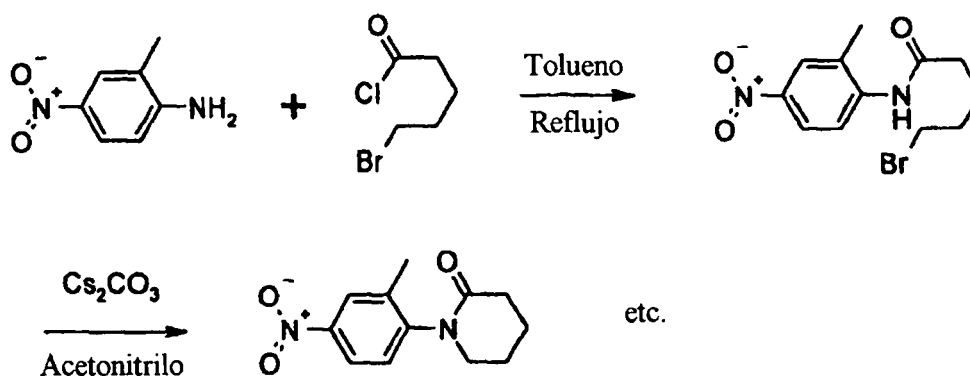
65



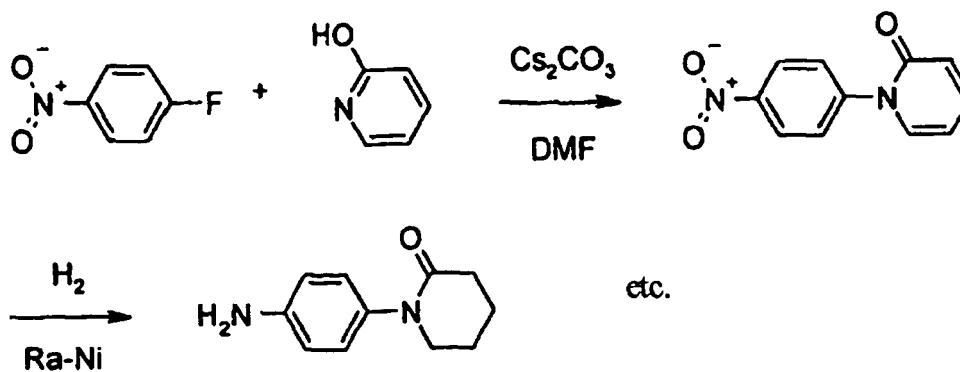
10 por ejemplo síntesis de la 1-(4-amino-2-metilfenil)-piperidin-2-tiona:



Síntesis alternativa:



Síntesis del componente constituido por la fenilpiperidin-tiona sin grupo metilo:



60 Del mismo modo, el objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula VI así como por sus sales.

65 Puede transformarse una base de la fórmula VI con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, a modo de ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de base y de ácido en un disolvente inerte, como etanol, y subsiguiente concentración por evaporación. De este modo se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos halogenados tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tal como ácido ortofosfórico, ácidos sulfamínicos, además ácidos orgánicos, en especial ácidos carboxíli-

ES 2 271 539 T3

cos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido etano-
5 disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalin-mono- y -disulfónico, ácido laurilsulfúrico.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, preferentemente, si se hacen reaccionar los compuestos de la
10 fórmula II con compuestos de la fórmula III.

La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte, en presencia de un agente aceptor de ácido
preferentemente de un hidróxido, de un carbonato o de un bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o
de otra sal con ácidos débiles de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, preferentemente del potasio,
15 del sodio, del calcio o del cesio. También es conveniente la adición de una base orgánica tal como la trietilamina, la
dimetilaminilina, la piridina o la quinolina o de un exceso del componente fenol de la fórmula II o bien del derivado para
la alquilación de la fórmula III. El tiempo de reacción se encuentra comprendido, según las condiciones empleadas,
entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida entre 0°C y 150°C, normalmente está
comprendida entre 20°C y 130°C.

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

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

La reacción tiene lugar por regla general en un disolvente inerte y bajo condiciones como las que se han indicado
precedentemente.

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

En la literatura se han descrito restos de este tipo para la activación de grupos carboxilo en reacciones típicas de
acilación (por ejemplo en los manuales tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-
Verlag, Stuttgart).

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

La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte, en presencia de un agente aceptor de ácido,
preferentemente de una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina o de un exceso
50 del componente carboxi de la fórmula IV.

También puede ser adecuada la adición de un hidróxido, de un carbonato o de un bicarbonato de metal alcalino
o de metal alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos,
preferentemente del potasio, del sodio, del calcio o del cesio.

El tiempo de reacción se encuentra comprendido, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14
días, la temperatura de la reacción está comprendida entre aproximadamente -30°C y 140°C, normalmente está com-
prendida entre -10°C y 90°C, especialmente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 70°C.

60 Como disolventes inertes son adecuados los citados precedentemente.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, además, si se liberan los compuestos de la fórmula I a partir de
uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

Los productos de partida preferentes para la solvolisis o bien para la hidrogenólisis son aquellos que, corresponden
por lo demás a la fórmula I pero que contienen, en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxil libres, grupos
amino y/o hidroxil correspondientemente protegidos, preferentemente aquellos que portan, en lugar de un átomo de H,
que está enlazado con un átomo de N, un grupo protector de amino, especialmente aquellos que portan, en lugar de
65

ES 2 271 539 T3

un grupo HN, un grupo R'-N, donde R' significa un grupo protector de amino, y/o aquellos que portan, en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero que, sin embargo, portan en lugar de un grupo -COOH, un grupo -COOR", significando R" un grupo protector de hidroxilo.

5

Los productos de partida preferentes son también los derivados de oxadiazol, que pueden transformarse en los correspondientes compuestos de amidino.

10 También pueden estar presentes varios grupos amino y/o grupos hidroxilo protegidos en la molécula del producto de partida -iguales o diferentes-. Cuando los grupos protectores presentes sean diferentes entre sí, éstos podrán disociarse selectivamente en muchos casos.

15 La expresión "grupo protector de amino" es conocida en general y se refiere a los grupos que son adecuados para proteger (bloquear) a un grupo amino frente a las reacciones químicas, pero que, sin embargo, son fácilmente eliminables una vez que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otro punto de la molécula. Para tales grupos son típicos, especialmente, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo, especialmente insubstituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o de la serie de reacciones), su tipo y tamaño no son críticos por lo demás; sin embargo son preferentes aquellos con 1 hasta 20, especialmente con 1 hasta 8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" debe entenderse en el contexto del presente procedimiento y de los 20 compuestos presentes en el sentido más amplio de la palabra. Éste abarca los grupos acilo derivados de los ácidos carboxílicos o de los ácidos sulfónicos, alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos así como, especialmente, los grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y, ante todo, aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo tal como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo tal como fenilacetilo; aroilo tal como benzoilo o toluilo; ariloxialcanilo tal como POA; alcoxycarbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (terc.-butoxycarbonilo), 2-yodoetoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo tal como CBZ ("carbenezoxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo tal como Mtr. Los grupos protectores de amino preferentes, son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

30 La expresión "grupo protector de hidroxilo" es, también, conocida en general y se refiere a grupos que son capaces de proteger a un grupo hidroxilo frente a las reacciones químicas, pero que son fácilmente eliminables una vez que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en otra posición de la molécula. Los grupos típicos de este tipo son los grupos arilo, aralquilo, aroilo o acilo insubstituidos o substituidos, precedentemente citados. No son críticos ni la naturaleza ni el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo, puesto que son eliminados de nuevo una vez realizada la reacción o la serie de reacciones químicas deseadas; son preferentes los grupos que tengan desde 1 hasta 35 20, especialmente desde 1 hasta 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc.-butilo y acetilo, siendo especialmente preferentes bencilo y terc.-butilo.

40 La liberación de los compuestos de la fórmula I a partir de sus derivados funcionales se consigue -según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, así como, también, con otros ácidos inorgánicos fuertes, como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, los ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como el ácido tricloroacético, o los ácidos sulfónicos, tales como el ácido benceno- o p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de un disolvente inerte, adicional, pero no siempre necesaria. Como disolventes inertes son apropiados preferentemente los ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos carboxílicos, tal como el ácido acético, los 45 éteres, tal como el tetrahidrofurano o el dioxano, las amidas, tal como la DMF, hidrocarburos halogenados, tal como el diclorometano, además, también, los alcoholes, tales como el metanol, el etanol o el isopropanol, así como el agua. Además, entran en consideración mezclas de los citados disolventes. El TFA se emplea preferentemente en exceso, sin adición de otros disolventes, el ácido perclórico en forma de una mezcla formada por el ácido acético y el ácido perclórico al 70%, en proporción 9:1. Convenientemente, las temperaturas de reacción, para la disociación, 50 están comprendidas entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°C; preferentemente se trabaja entre 15 y 30°C (temperatura ambiente).

55 Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden ser eliminados, preferentemente, por ejemplo, con TFA en diclorometano, o con HCl aproximadamente 3 a 5 en dioxano, a 15 - 30°C, el grupo FMOC con una disolución aproximadamente desde el 5 hasta el 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15 - 30°C.

60 Los grupos protectores eliminables por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación de los grupos protectores de amino a partir de su derivado de oxadiazol) se pueden disociar, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, como paladio, convenientemente sobre un soporte, tal como carbón). En este caso son adecuados como disolventes los que han sido citados precedentemente, en especial, por ejemplo, los alcoholes, tales como el metanol o el etanol, o las amidas, tal como la DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, por regla general, a temperaturas comprendidas entre, aproximadamente, 0 y 100°C y a presiones comprendidas entre, aproximadamente, 1 y 200 bar, preferentemente a 20 - 30°C, y 1 - 10 bares. Se consigue una buena hidrogenólisis del grupo CBZ, por ejemplo, sobre Pd/C al 5 - 10% en metanol o con formiato 65 de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF, a 20 - 30°C.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetra-

ES 2 271 539 T3

cloruro de carbono, el trifluórometilbenceno, el cloroformo o el diclorometano; los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (el metilglicol o el etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (el diglimo); las cetonas, tales como la acetona o la butanona; las amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida, la N-metilpirrolidona (NMP) o la dimetilformamida (DMF); los nitrilos tal como el acetonitrilo; los sulfóxidos, tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenzeno; los ésteres tal como el acetato de etilo o las mezclas de los disolventes citados.

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

Además pueden acilarse los grupos amino libres de manera usual con un cloruro o anhídrido de ácido o pueden alquilarse con un halogenuro de alquilo insustituido o sustituido, o pueden hacerse reaccionar con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, convenientemente en un disolvente inerte tal como el diclorometano o el THF y/o en presencia de una base tal como la trietilamina o la piridina a temperaturas comprendidas entre -60°C y +30°C.

Puede transformarse una base de la fórmula I con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, a modo de ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de base y de ácido en un disolvente inerte, como el etanol, y subsiguiente concentración por evaporación. Para esta reacción entran en consideración especialmente ácidos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. De este modo se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, los ácidos fosfóricos, tal como el ácido ortofosfórico, los ácidos sulfamínicos, además los ácidos orgánicos, en especial los ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido pivalínico, el ácido dietilacético, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metano- o etanosulfónico, el ácido etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido naftalin-mono- y -disulfónico, el ácido laurilsulfúrico. Para el aislamiento y/o la elaboración de los compuestos de la fórmula general I pueden emplearse las sales con ácidos fisiológicamente no inocuos, por ejemplo los picratos.

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

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

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

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

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

El objeto de la invención es, además, el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la obtención de un medicamento (preparación farmacéutica), especialmente por vía no-química. En este caso pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar, sólido, líquido y/o semilíquido y, en caso dado, en combinación con uno o varios productos activos más.

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

ES 2 271 539 T3

Estas preparaciones pueden emplearse como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como productos de soporte entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para la aplicación enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionen con los nuevos compuestos, de manera ejemplificativa el agua, los aceites vegetales, los alcoholes bencílicos, los alquilenglicoles, los polietilenglicoles, el triacetato de glicerina, la gelatina, los hidratos de carbono, tales como la lactosa o los almidones, el estearato de magnesio, el talco, la vaselina. Para la aplicación oral sirven, especialmente, las tabletas, las píldoras, las grageas, las cápsulas, los polvos, los granulados, los jarabes, los zumos o las gotas, para la aplicación rectal sirven los supositorios, para la aplicación parenteral las disoluciones, preferentemente las disoluciones oleaginosas o acuosas, además, las suspensiones, las emulsiones o los implantes, para la aplicación tópica los ungüentos, las cremas o los polvos. Los nuevos compuestos pueden emplearse también liofilizados, y los liofilizados obtenidos pueden aplicarse, por ejemplo, para la obtención de preparaciones inyectables. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas, y/o pueden contener productos auxiliares, tales como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes, y/o humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saborizantes y/o varios productos activos adicionales, por ejemplo una o varias vitaminas.

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

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

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

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

- a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y
- b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

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

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

El objeto de la invención está constituido, además, por el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de la trombosis, del infarto de miocardio, de la arteriosclerosis, de las inflamaciones, de la apoplejía, de la Angina pectoris, de la restenosis tras angioplastia, de Claudicatio intermittens, de migraña, de tinitus, de tumores, de enfermedades tumorales y/o de metástasis tumorales, en combinación con, al menos, otro producto activo para medicamentos.

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

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por choque electrónico) M⁺

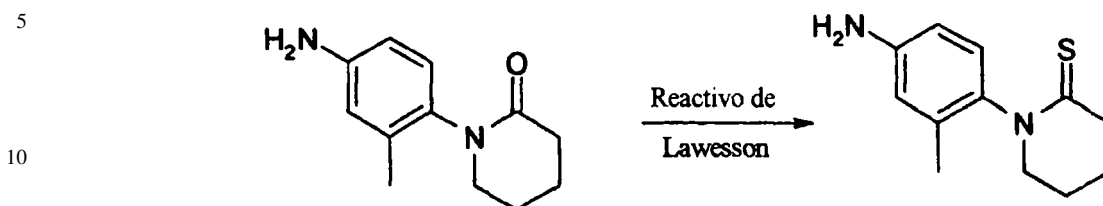
FAB (bombardeo atómico rápido) (M+H)⁺

ESI (ionización electrospray) (M+H)⁺ (cuando no se diga otra cosa)

ES 2 271 539 T3

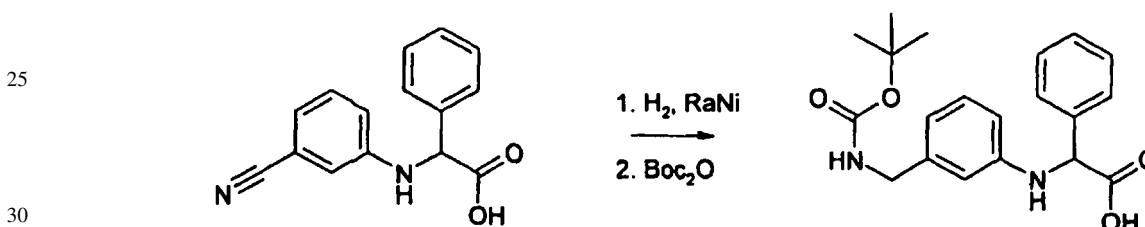
Ejemplo 1

Obtención de un componente aminico



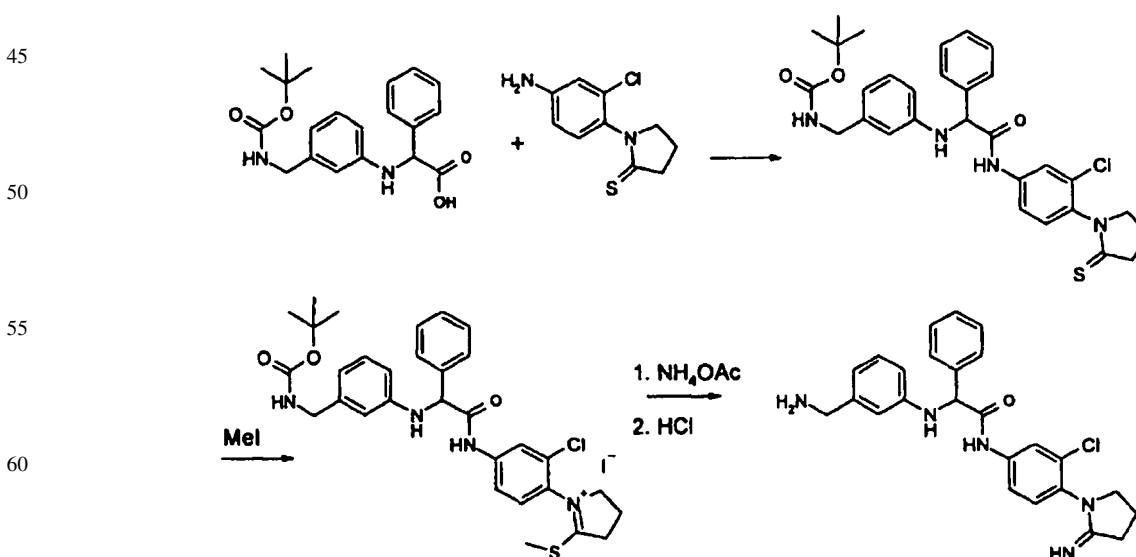
15 Se calientan a ebullición 10 g (48,95 mmoles) de la 1-(4-amino-2-metil-fenil)-piperidin-2-ona junto con 9,9 g (24,48 mmoles) del 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson) en 70 ml de tolueno anhidro. Al cabo de 40 min se elimina el disolvente y el residuo se recoge en diclorometano (DCM)/ácido clorhídrico acuoso 1M. Tras varios lavados con DCM se ajusta el valor del pH a 12 con lejía concentrada de hidróxido de sodio. La extracción con DCM, el secado sobre Na₂SO₄ y la concentración por evaporación del disolvente proporcionan 9,25 g (41,98 mmoles) de la 1-(4-amino-2-metil-fenil)-piperidin-2-tiona.

Obtención de un componente ácido



35 Se hidrogenan 5 g (19,82 mmoles) del ácido (R,S)-[3-(terc.-butoxicarbonilamino-metil)-fenil-amino]-fenilacético en 50 ml de metanol amoniacal bajo presión, sobre níquel Raney, a 50°C hasta la conversión completa. Tras filtración se elimina el disolvente. El producto en bruto se disuelve en 80 ml de 1,4-dioxano/agua (1:1) y se combina con 3,4 g (32,08 mmoles) de Na₂CO₃. A continuación se añade a la mezcla de la reacción, gota a gota, bajo refrigeración en el baño de hielo, una solución de 3,5 g (16,04 mmoles) de dicarbonato de di-terc.-butilo en 40 ml de 1,4-dioxano. Al cabo de 19 horas se elimina el dioxano por destilación y la fase acuosa se ajusta a pH = 3,5 con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. Tras extracción con acetato de etilo, secado sobre Na₂SO₄ y concentración por evaporación de los extractos se obtienen 4,51 g (10,78 mmoles) del ácido (R,S)-[3-(terc.-butoxicarbonilamino-metil)-fenil-amino]-fenilacético.

Obtención de la 2-(3-aminometil-fenil-amino)-N-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil acetamida



65 1.1 Se disuelven 637 mg (2,81 mmoles) de la 1-(4-amino-2-metil-fenil)-piperidin-2-tiona y 1 g (2,81 mmoles) del ácido (R,S)-[3-(terc.-butoxicarbonilamino-metil)-fenil-amino]-fenilacético en 20 ml de DMF y se combinan, sucesivamente, con 592,6 mg (3,09 mmoles) del hidrocioruro de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida 473,4 mg

(2,81 mmoles) del hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, así como con 1,24 ml de (11,24 mmoles) de 4-metilmorfolina. Al cabo de 3 días se introduce bajo agitación la mezcla de la reacción en 100 ml de agua helada y el precipitado se separa por filtración. Tras secado se obtienen 1,17 g (2,07 mmoles) del (R,S)-[3-([3-cloro-4-(2-tioxi-pirrolidin-1-il)-fenilcarbamoil]-fenil-metil)-amino)-bencil]-carbamato de *terc.-butilo*, ESI: 565, 567.

5

1.2 Se disuelven 350 mg (0,62 mmoles) del (R,S)-[3-([3-cloro-4-(2-tioxi-pirrolidin-1-il)-fenilcarbamoil]-fenil-metil)-amino)-bencil]-carbamato de *terc.-butilo* en 10 ml de acetona anhidra y se combinan con 0,4 ml de (0,68 mmoles) de yodometano. Al cabo de 48 horas se concentra por evaporación hasta sequedad la mezcla de la reacción. Se obtienen 0,49 g del yoduro de (R,S)-1-(4-{2-[3-(*terc.-butoxi-carbonilamino-metil*)-fenilamino]-2-fenil-acetilamino}-2-clorofenil)-5-metil-sulfanil-3,4-dihidro-2*H*-pirrolium en forma de producto en bruto, ESI: 579, 581.

10

1.3 Se disuelven 490 mg (0,69 mmoles) del yoduro de (R,S)-1-(4-{2-[3-(*terc.-butoxicarbonilaminometil*)-fenilamino]-2-fenil-acetilamino}-2-cloro-fenil)-5-metil-sulfanil-3,4-dihidro-2*H*-pirrolium en 30 ml de etanol exento de cetona y se combinan con 266 mg (3,45 mmoles) de acetato de amonio y se calientan hasta ebullición. Al cabo de 1,5 horas se separa por filtración y se concentra por evaporación hasta sequedad. Tras cromatografía se obtienen 148 mg (0,27 mmoles) del [3-([3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenilcarbamoil]-fenil-metil)-amino)-bencil]-carbamato de *terc.-butilo*. Este se combina, a continuación, con 4 ml de HCl en éter. Al cabo de 1,5 horas se separa por filtración y se obtienen 117 mg (0,24 mmoles) de la (R,S)-2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida, hidrocloreto. ("AB"), ESI 448, 450.

20

De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-metil-4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

25

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-trifluórmetil-4-(2-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-imino-2-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

30

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-flúor-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-metil-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

35

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-metil-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-metil-4-(2-(2-dimetilamino-etilimino)-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida;

40

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-metil-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida;

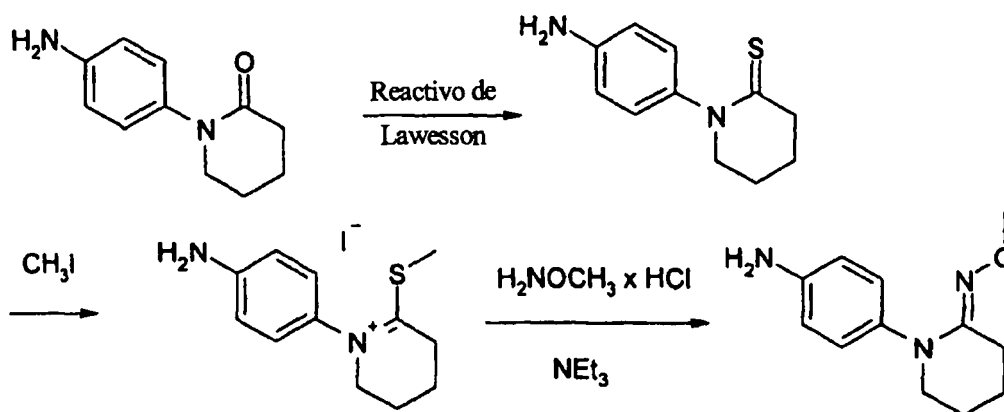
la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-trifluórmetil-4-(2-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-imino-2-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida.

45

Ejemplo 2

Obtención de un componente amínico

50



65

Se calientan a ebullición 15 g (78,8 mmoles) de la 1-(4-aminofenil)-piperidin-2-ona junto con 16,0 g (39,5 mmoles) del 2,4-disulfuro del 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson) en 100 ml de tolueno

ES 2 271 539 T3

anhidro. Al cabo de 45 minutos se elimina el disolvente por evaporación y el residuo se recoge en diclorometano y en HCl 2 N. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano y se ajusta a un valor del pH de 12 con NaOH concentrado. La extracción con diclorometano, el secado sobre sulfato de sodio y la concentración por evaporación del disolvente proporciona la 1-(4-aminofenil)-piperidin-2-tiona en forma de producto sólido incoloro, ESI 207.

5

Se combina una solución de 3,74 g (18,1 mmoles) de la 1-(4-aminofenil)-piperidin-2-tiona en 30 ml de acetona con 1,25 ml de (20,0 mmoles) de yodometano y se agita durante 48 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación: yoduro de 1-(4-aminofenil)-6-metilsulfanil-2,3,4,5-tetrahidropiridinium como producto sólido parduzco; ESI 221.

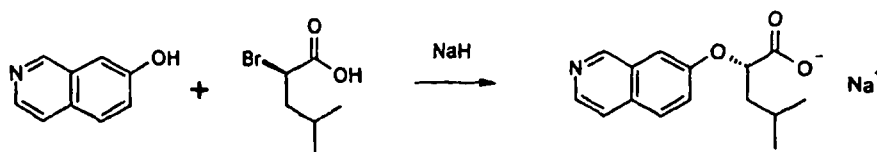
10

Se combina una solución de 2,68 g (12,1 mmoles) del yoduro de 1-(4-aminofenil)-6-metilsulfanil-2,3,4,5-tetrahidropiridinium y 1,01 g (12,1 mmoles) de cloruro de O-metilhidroxilamonio en 30 ml de etanol con 3,5 ml de (25 mmoles) de trietilamina y se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación, se recoge en agua y el precipitado formado se separa mediante filtración: 1-(4-aminofenil)-piperidin-2-on-O-metil-oxima en forma de producto sólido incoloro; ESI 220.

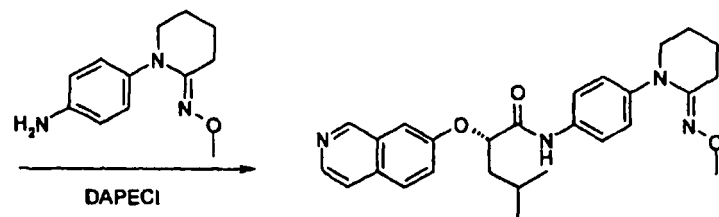
15

Obtención de la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-(4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico

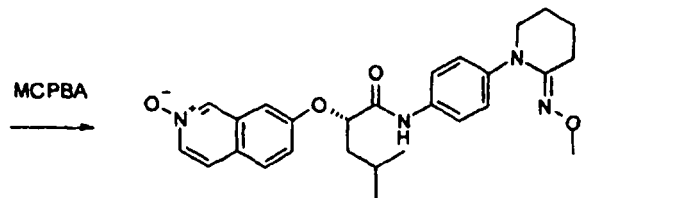
20



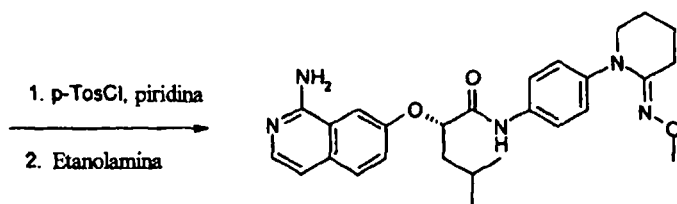
25



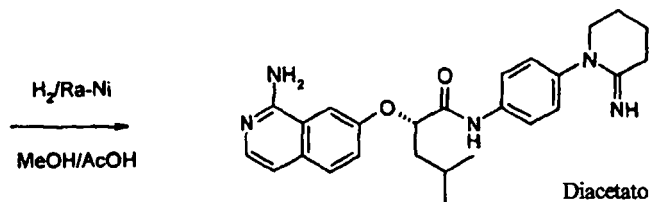
30



35



45



50

55

2.1 Se combina una solución de 5,00 g (34,4 mmoles) de 7-hidroxiisoquinolina y de 6,72 g (34,4 mmoles) del ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico en 50 ml de tetrahidrofurano con 2,76 g (68,9 mmoles) de hidruro de sodio, al 60% en aceite de parafina y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación y se digiere con acetonitrilo caliente. El precipitado se separa por filtración: (S)-2-(isoquinolin-7-iloxi)-4-metil-pentanoato de sodio, en bruto (que contiene todavía bromuro de sodio) en forma de producto sólido amarillento; ESI 260.

60

2.2 Se agita durante 18 horas, a temperatura ambiente, una solución de 384 mg (aproximadamente 1,00 mmoles) del (S)-2-(isoquinolin-7-iloxi)-4-metil-pentanoato de sodio, 219 mg (1,00 mmoles) de la 1-(4-aminofenil)-piperidin-2-on-O-metil-oxima, 249 mg (1,3 mmoles) del hidrocloreto de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI)

65

ES 2 271 539 T3

y 135 mg (1,00 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en 2 ml de DMF. La mezcla de la reacción se vierte sobre solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación: [4-(2-metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-2-(isoquinolin-7-iloxi)-4-metil-pentanoico en forma de producto sólido incoloro; ESI 461.

5

2.3 Se combina una solución de 360 mg (0,782 mmoles) de la [4-(2-metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-2-(isoquinolin-7-iloxi)-4-metil-pentanoico en 10 ml de diclorometano, con 173 mg (1,00 mmoles) del ácido 3-cloroperbenzoico y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se reparte entre diclorometano y solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se concentra por evaporación: [4-(2-metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-4-metil-2-(2-oxi-isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico en forma de producto sólido incoloro; ESI 477

10

2.4 Se combina una solución de 370 mg (0,777 mmoles) de la [4-(2-metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-2-(2-oxi-isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico en 1 ml de piridina, con 191 mg (1,00 mmoles) de cloruro de 4-toluenosulfonilo y se agita durante y 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina por destilación, el residuo se disuelve en 2 ml de etanolamina y se agita durante 42 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra por evaporación y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice: amida del ácido (S)-2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico ("BA") en forma de producto sólido incoloro; ESI 476.

20

2.5 Se combina una solución de 50 mg (0,105 mmoles) de la [4-(2-metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-4-metil-pentanoico en 10 ml de metanol, con 300 mg de níquel Raney y 5 mg de ácido acético y se hidrogena a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra por evaporación: amida del ácido (S)-2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico, diacetato ("BB") en forma de producto sólido incoloro; ESI 446.

25

De manera análoga se obtienen los compuestos

30

la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

35

la 2-(3-amino-benzo[d]-isoxazol-5-ilamino)-N-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida;

la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

40

la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

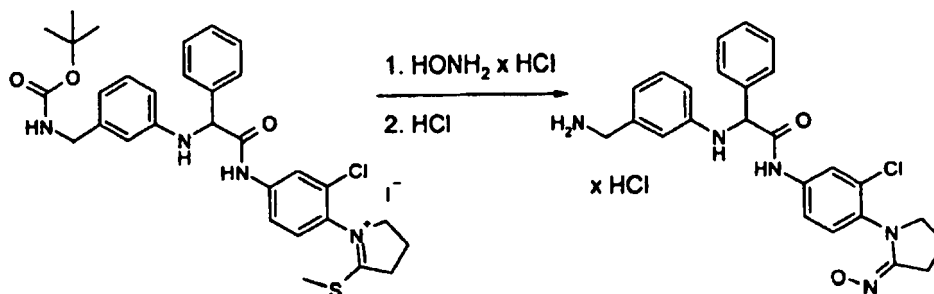
la 2-(3-amino-1H-indazol-5-ilamino)-N-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida.

Ejemplo 3

45

Obtención de la 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-cloro-4-(2-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida

50



55

60

Se disuelven 150 mg (0,21 mmoles) del yoduro de (R,S)-1-(4-{2-[3-(*terc.*-butoxicarbonilamino-metil)-fenilamino]-2-fenil-acetilamino}-2-cloro-fenil)-5-metil-sulfanil-3,4-dihidro-2H-pirrolidino en 10 ml de etanol exento de cetona y se combina con 14,59 mg (0,21 mmoles) de hidroxilamonió así como con 0,06 ml de (0,42 mmoles) de trietilamina. Al cabo de 20 horas se concentra por evaporación hasta sequedad, el residuo se introduce bajo agitación en agua y se separa por filtración. El producto en bruto se combina, tras el secado, con 20 ml de HCl en éter. Al cabo de 20 horas se elimina el disolvente en vacío y se agita con éter. Se obtienen 34 mg (0,07 mmoles) de la (R,S)-2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-cloro-4-(2-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida ("AA"), ESI 464.

65

ES 2 271 539 T3

De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-metil-4-(2-hidroxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

5 la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-cloro-4-(2-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-triflúormetil-4-(2-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-hidroxiimino-2-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

10 Ejemplo 4

Obtención de la 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-cloro-4-(2-tioxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida

De manera análoga a la del ejemplo 1 se obtiene, por reacción del componente tioxoamino con el componente carboxi, protegido con BOC, y subsiguiente disociación de los grupos protectores

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-cloro-4-(2-tioxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida;

y de manera análoga

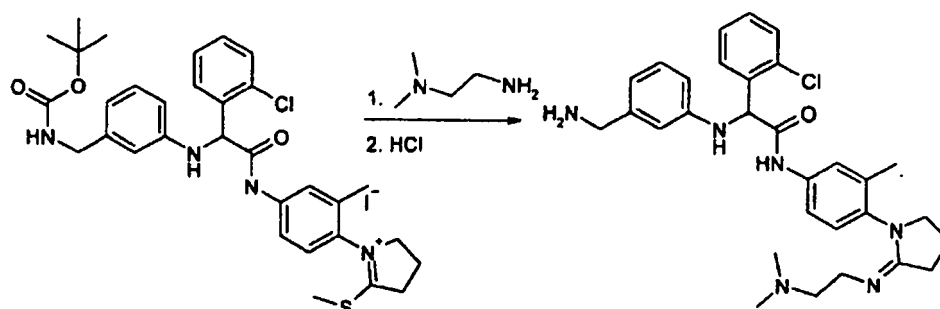
20 la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-metil-4-(2-tioxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-flúor-4-(2-tioxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida;

25 la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-flúor-4-(2-tioxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida.

Ejemplo 5

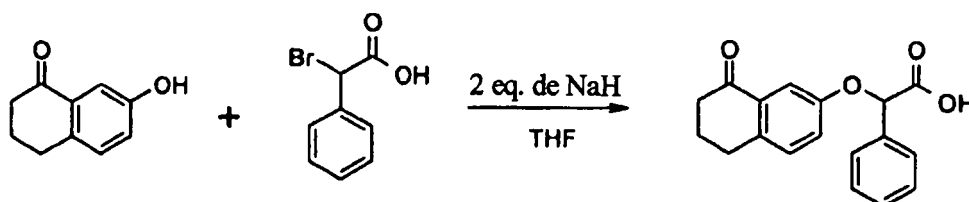
30 *Obtención de la 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-metil-4-(2-(2-dimetilamino-etilimino)-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-cloro)-fenil-acetamida ("DA")*

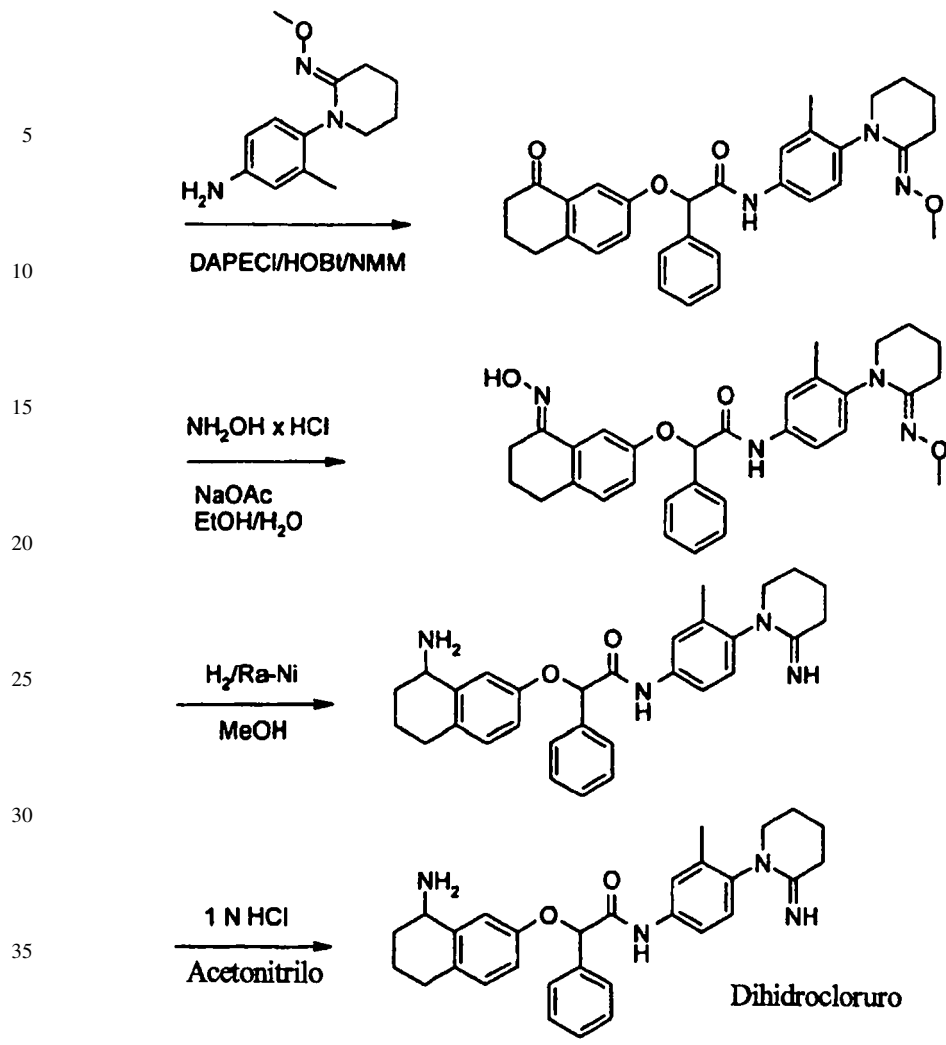


45 Se disuelven 52 mg (0,07 mmoles) del yoduro de (R,S)-1-(4-{2-[3-(*tert*.-butoxicarbonilamino-metil)-fenilamino]-2-(2-cloro-fenil)-acetilamino}-2-metil-fenil)-5-metilsulfanil-3,4-dihidro-2*H*-pirrolium en 10 ml de etanol exento de cetona y se combinan con 0,04 ml de (0,36 mmoles) de la *N,N*-dimetiletilendiamina y se calientan a ebullición. Al cabo de 2 horas se concentra por evaporación hasta sequedad, el residuo se recoge en 100 ml de acetato de etilo y se lava 2 veces con 30 ml, cada vez, de solución saturada de NaHCO₃. Tras el secado sobre NaSO₄ y eliminación por

55 Ejemplo 6

Se lleva a cabo la obtención de la 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-iloxi)-*N*-[4-(3-imino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida de manera análoga a la del esquema siguiente:





De manera análoga se obtiene el compuesto constituido por

la 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-iloxi)-2-(2-flúor-fenil)-N-[4-(3-imino-2-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-il)-3-metil-fenil]-acetamida.

Datos farmacológicos

Afinidad con los receptores

TABLA 1

Compuesto Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"AB"	5,8 x 10 ⁻⁸	9,9 x 10 ⁻⁸
"BA"	6,8 x 10 ⁻⁷	4,9 x 10 ⁻⁷
"BB"	2,7 x 10 ⁻⁶	2,0 x 10 ⁻⁶
"AA"	2,2 x 10 ⁻⁷	2,9 x 10 ⁻⁷
"DA"	6,6 x 10 ⁻⁸	1,3 x 10 ⁻⁷

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas:

ES 2 271 539 T3

Ejemplo A

Viales para inyección

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

10 Ejemplo B

Supositorios

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

Ejemplo C

Solución

20 Se prepara una solución a partir de 1 g de un producto activo de la fórmula I, de 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro, y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de colirio.

25 Ejemplo D

Ungüentos

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

Ejemplo E

Tabletas

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

Ejemplo F

Grageas

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

Ejemplo G

Cápsulas

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

Ejemplo H

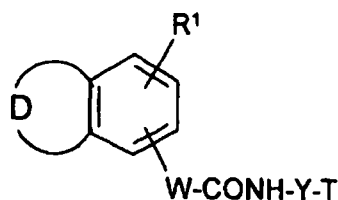
Ampollas

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

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

D está ausente o significa

-CH=N-CH=CH-, -NH-N=CH-, -O-N=CH- o

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

y pudiendo presentarse, en el caso en que D esté presente, una substitución simple, adicional, sobre D, por NH₂,

R¹ significa H o CH₂NH₂,

W significa -OC(R^{2a})₂- o -NR^{2c}C(R^{2a})₂-,

R^{2a} significa H, A' o Ar',

A' significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y pudiendo estar reemplazados 1 a 7 átomos de H por F,

Ar' significa fenilo o bencilo insustituídos o substituidos una o dos veces por Hal,

Y significa fenileno insustituído o substituido una o dos veces por A, Cl o F,

T significa piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1*H*-piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 2*H*-piridazin-2-ilo, azepan-1-ilo, 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-2-ilo monosustituídos por =NR^{2b}, por =S o por =NOR^{2b},

R^{2b} significa H, -CH₂CH₂NA'₂, OH u OA'',

A'' significa metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo,

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

2. Compuestos según la reivindicación 1 elegidos del grupo formado por

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-cloro-4-(2-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida;

la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-*N*-[4-(2-metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-metil-4-(2-hidroxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-metil-4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-cloro-4-(2-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-*N*-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-*N*-[3-metil-4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

ES 2 271 539 T3

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-trifluórmetil-4-(2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-imino-2-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

5 la 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-trifluórmetil-4-(2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-hidroxiimino-2-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-metoxi-imino-piperidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

10 la 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-flúor-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida;

la 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-metil-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-flúorfenil)-acetamida;

15 la 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida;

la 2-(3-amino-benzo[d]-isoxazol-5-ilamino)-N-[3-cloro-4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida;

la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

20 la amida del ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-metil-valeriánico;

25 la 2-(3-aminometil)-fenilamino)-N-[3-metil-4-(2-(2-dimetilamino-etilimino)-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-cloro)-fenil-acetamida,

la 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-iloxi)-N-[4-(3-imino-2-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,

30 la 2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-iloxi)-2-(2-flúorfenil)-N-[4-(3-imino-2-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-il)-3-metilfenil]-acetamida,

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

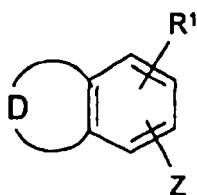
35 3. Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, **caracterizado** porque

a) para la obtención de un compuesto de la formula I,

40 en la que W significa $-OC(R^{2a})_2-$ o $-NR^{2a}C(R^{2a})_2-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

45



II

50

en la que

55

Z significa OH o NHR^{2a} , y

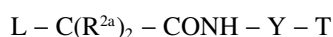
R^1 , R^{2a} y D tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

60

con la condición de que, cuando esté presente otro grupo OH- y/o amino, éste estará protegido,

con un compuesto de la fórmula III

65



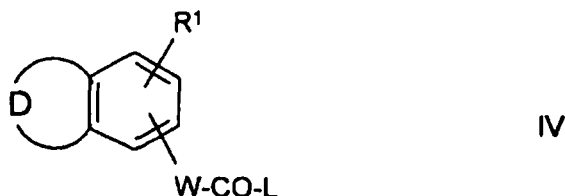
III

en la que

ES 2 271 539 T3

L significa Cl, Br o I y R^{2a}, Y y T tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y a continuación, en caso dado, se disocia un grupo protector,

b) para la obtención de un compuesto de la fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que

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

R¹, D y W tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con la condición de que, cuando esté presente otro grupo OH- y/o amino, éste estará protegido,

con un compuesto de la fórmula V



V

en la que

Z' significa NH₂, e

Y y T tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y a continuación se disocia, en caso dado, un grupo protector,

c) y/o porque se transforma, en un compuesto de la fórmula I, un resto T y/o R¹ en otro resto T y/o R¹, transformándose, por ejemplo

i) un compuesto de sulfanilo en un compuesto de imino,

ii) disociándose un grupo protector de amino, y/o

transformándose una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

4. Compuestos de la fórmula I, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, como inhibidores del factor de coagulación Xa.

5. Compuestos de la fórmula I, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, como inhibidores del factor de coagulación VIIa.

6. Medicamento, que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de las mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

7. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro producto activo para medicamentos.

8. Empleo de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2 y/o de sus sales y solvatos farmacéuticamente empleables para la obtención de un medicamento para el tratamiento de trombosis, de infarto de miocardio, de arteriosclerosis, de inflamaciones, de apoplejía, de Angina pectoris, de restenosis tras angioplastia, de Claudicatio intermittens, de migraña, de tumores, de enfermedades tumorales y/o de metástasis tumorales.

9. Escuche (kit), constituido por envases separados de

ES 2 271 539 T3

(a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y

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

10 Empleo de compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,

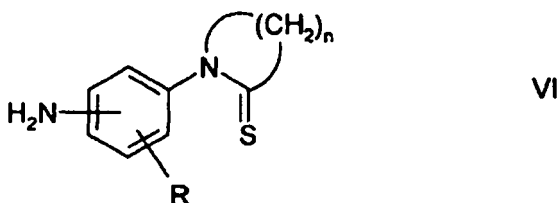
10 para la obtención de un medicamento para el tratamiento de trombosis, de infarto de miocardio, de arteriosclerosis, de inflamaciones, de apoplejía, de Angina pectoris, de restenosis tras angioplastia, de Claudicatio intermittens, de migraña, de tumores, de enfermedades tumorales y/o de metástasis tumorales,

15 en combinación con al menos otro productivo activo para medicamentos.

15

11. Productos intermedios de la fórmula VI

20



25

en la que

R significa H, F, Cl o A',

30

A' significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados de 1 a 7 átomos de H por F,

n significa 3, 4 o 5,

35 así como sus sales.

40

45

50

55

60

65