



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 303 606**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03792176 .4**

(86) Fecha de presentación : **04.07.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1558247**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

(54) Título: **Derivados de bencimidazol.**

(30) Prioridad: **20.08.2002 DE 102 38 002**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2008

(72) Inventor/es: **Dorsch, Dieter;**
Cezanne, Bertram;
Mederski, Werner;
Tsaklakidis, Christos;
Gleitz, Johannes y
Barnes,Christopher

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2008

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

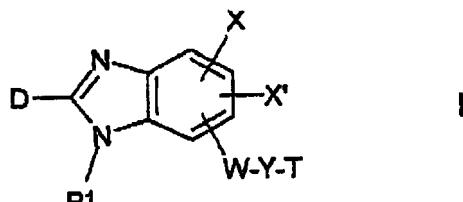
ES 2 303 606 T3

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 bencimidazol.

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

D significa fenilo, pirrol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, imidazol, oxazol, iso-
20 xazol, tiazol, isotiazol o triazina substituido una o varias veces por Hal,

X, X' significan H,

25 W significa $-[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]CONR^2[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,
 $-[C(R^2)_2]_nNR^2COO[C(R^2)_2]_n-$ o
 $-[C(R^2)_2]_nS(O)_m[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,

30 R² significa H, A o $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$,

40 Ar' significa fenilo,

m significa 0, 1 o 2,

45 n significa 0, 1 o 2,

Y significa fenileno o piperidin-diilo no substituido o substituido una o dos veces por A, por Br, por Cl o por F,

50 T significa 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 2,6-dioxopiperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2-oxo-pirazin-1-ilo, 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxo-azepan-1-il), 2-hidroxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-ilo, 2-metoxi-6-oxopiperazin-1-ilo, 5,6-dihidro-1*H*-pirimidin-2-oxo-1-ilo, 2-iminopiperidin-1-ilo, 2-imino-pirrolidin-1-ilo,

55 R¹ significa H,

A alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono no ramificado o ramificado, y 1 hasta 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

60 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 valiosas propiedades, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

65 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena compatibilidad. De manera especial presentan propiedades inhibidoras del factor Xa y, por lo tanto, pueden emplearse para la lucha y la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas tales como la trombosis, el infarto

ES 2 303 606 T3

de miocardio, la arteriosclerosis, las inflamaciones, la apoplejía, la Angina pectoris, la restenosis tras angioplastia y la Claudicatio intermittens.

5 Los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, pueden ser, además, inhibidores de los factores de la coagulación correspondientes al factor VIIa, factor IXa y a la trombina de la cascada de la coagulación de la sangre.

Se conocen derivados de amidina aromáticos con actividad antitrombótica, por ejemplo, por las publicaciones EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 10 00/71512, WO 00/71515 o WO 00/71516. Se han descrito guanidinas cíclicas para el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas, por ejemplo, en la publicación WO 97/08165. Se conocen heterociclos aromáticos con actividad inhibidora del factor Xa por ejemplo por la publicación WO 96/10022. Se han descrito N-[(aminoiminometil)-fenilalquil]-azaheterociclidilamidas substituidas como inhibidores del factor Xa en la publicación WO 96/40679. Se conocen derivados del pirazol por la publicación WO 01/29006 o por la publicación WO 02/24690.

15 15 Se conocen otros derivados de bencimidazol con actividad antiinflamatoria por la publicación European Journal Of Medicinal Chemistry, tomo 31, Nr. 7-8, 1996, 635-642 y por la publicación EP 0 419 210 A1.

20 20 Se han descrito además otros derivados de bencimidazol como antagonistas del receptor de la taquiquinina en la publicación EP 0 694 535 A1.

De igual modo, se han divulgado otros derivados de bencimidazol y de quinolina como inhibidores de la tirosinaquinasa para la lucha contra el cáncer en la publicación WO 02/22598 A1.

25 25 Se han descrito otros inhibidores heterocíclicos del factor Xa en la publicación WO 00/71508 A2.

De igual modo, se han divulgado otros derivados de bencimidazol como inhibidores de la tirosinaquinasa para la lucha contra el cáncer en la publicación WO 03/004488 A1.

30 30 El efecto antitrombótico y anticoagulante de los compuestos, de conformidad con la invención, se debe al efecto inhibidor frente a la proteasa de la coagulación activada, que se conoce bajo el nombre de factor Xa, o se debe a la inhibición de otras serinaproteasas activadas tales como el factor VIIa, el factor IXa o la trombina.

35 35 El factor Xa es una de las proteasas, que interviene en el proceso complejo de la coagulación de la sangre. El factor Xa cataliza la transformación de la protrombina en trombina. La trombina disocia el fibrinógeno en fibrina monómera, que contribuye de manera elemental a la formación del trombo tras la reticulación. Una activación de la trombina puede conducir a la aparición de enfermedades tromboembólicas. Sin embargo, una inhibición de la trombina puede inhibir la formación de la fibrina que interviene en la formación del trombo.

40 40 La medición 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.

De este modo una inhibición del factor Xa puede impedir la formación de la trombina.

45 45 Los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, así como sus sales intervienen en el proceso de la coagulación de la sangre mediante la inhibición del factor Xa y de este modo inhiben la formación de trombos.

50 50 La inhibición del factor Xa mediante los compuestos, de conformidad con la invención, y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica pueden determinarse según métodos *in vitro* o métodos *in vivo* usuales. Se describe un procedimiento adecuado, por ejemplo, por los autores J. Hauptmann *et al.* en Thrombosis and Haemostasis 1990, 63, 220-223.

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

55 55 El factor de coagulación VIIa inicia, tras enlace sobre el factor tisular, la parte extrínseca de la cascada de la coagulación y contribuye a la activación del factor X para dar el factor Xa. De este modo, una inhibición del factor VIIa impide la formación de factor Xa y, por lo tanto, una formación subsiguiente de trombina. La inhibición del factor VIIa mediante los compuestos, de conformidad con la invención, y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica pueden determinarse según los métodos *in vitro* o los métodos *in vivo* usuales. Un procedimiento usual para la medición de la inhibición del factor VIIa se describe, por ejemplo, por los autores H. F. Ronning *et al.* en Thrombosis Research 1996, 84, 73-81.

60 60 El factor de coagulación IXa se genera en la cascada intrínseca de la coagulación y participa, de igual modo, en la activación del factor X para dar el factor Xa. Por lo tanto una inhibición del factor IXa puede impedir, de otra manera, que se forme el factor Xa.

ES 2 303 606 T3

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

5

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

Se ha mostrado una relación entre el factor tisular TF / factor VIIa y el desarrollo de diversos tipos de cáncer por 10 los autores 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:

15

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);

20

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

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

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

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

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

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

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

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

55 Los compuestos, de conformidad con la invención, se emplean en el caso del tratamiento de las enfermedades descritas, incluso en combinación con otros compuestos con actividad trombolítica, tales como, por ejemplo, con el activador plasminógeno tisular (“tissue plasminogen activator”) t-PA, el t-PA modificado, la estreptoquinasa o la uroquinasa. Los compuestos, de conformidad con la invención, se administrarán bien simultáneamente o antes o después que las otras substancias citadas.

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

60 Los compuestos, de conformidad con la invención, se utilizan incluso en combinación con los antagonistas (IIb/IIIa) del receptor de la glicoproteína de las plaquetas de la sangre, que inhiben la agregación de las plaquetas de la sangre.

65 El objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales así como un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I de conformidad con las reivindicaciones 1-2 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, caracterizado porque

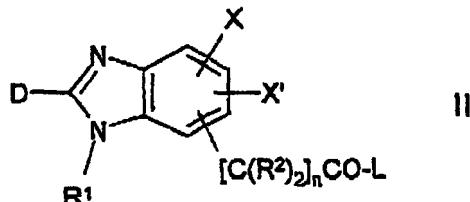
ES 2 303 606 T3

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

en la que

5 W significa $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

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

y

R¹, R², D, X, X' y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

25 con la condición de que, en el caso en que esté presente otro grupo OH y/o otro grupo amino, éste estará protegido,

con un compuesto de la fórmula III

30 Z' - Y - T

III

en la que

35 Z' significa $\text{NHR}^2\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_n-$

y R², Y, T y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

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

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

45 i) un compuesto sulfanilo en un compuesto imino,
ii) disociándose un grupo protector de amino,

y/o

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

El objeto de la invención está constituido también por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos los productos de adición de las moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los alcoholatos.

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

60 El objeto de la invención está constituido también por mezclas de los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, por ejemplo las mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción de 1:1, de 1:2, de 1:3, de 1:4, de 1:5, de 1:10, de 1:100 o de 1:1000.

65 En este caso se trata, de una manera especialmente preferente, de mezclas de compuestos estereoisómeros.

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

ES 2 303 606 T3

En lo que precede y a continuación los restos o bien los parámetros D, W, X, X', Y, T y R¹ tienen los significados indicados en el caso de la fórmula I, en tanto en cuanto no se diga expresamente otra cosa.

A continuación significan:

5	Ac	acetilo
10	BOC	terc.-butoxicarbonilo
15	CBZ o Z	benciloxicarbonilo
20	DCCl	diciclohexilcarbodiimida
25	DCM	diclorometano
30	DMF	dimetilformamida
35	EDCl	N-etil-N,N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida
40	EE	acetato de etilo
45	Et	etilo
50	Fmoc	9-flúorenilmethoxycarbonilo
55	HOt	1-hidroxibenzotriazol
60	Me	metilo
65	MBHA	4-metil-benzhidrilamina
70	Mtr	4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil-sulfonilo
75	HONSu	N-hidroxisuccinimida
80	OBut	éster de terc.-butilo
85	Oct	octanoilo
90	OMe	éster de metilo
95	OEt	éster de etilo
100	POA	fenoxyacetilo
105	TFA	ácido trifluoracético
110	Trt	tritilo (trifenilmetilo).

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

55 De manera muy especialmente preferente, A significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, de manera preferente significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.

60 De manera preferente, alcoxi significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, trifluormetoxi o ciclopentoxi.

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

65 De manera preferente, alquileno significa metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, además alquileno ramificado.

ES 2 303 606 T3

R¹ significa H.

COR² significa, por ejemplo, CHO o -COA.

5 De manera preferente, -COA (acilo) significa acetilo, propionilo, además también butirilo, pentanoilo, hexanoilo o, por ejemplo, benzoilo.

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

10 La expresión substituido “varias veces” significa substituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces.

De manera preferente, R² significa H, A o $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$; de manera especialmente preferente significa H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo o bencilo.

15 De manera muy especialmente preferente, Ar' significa fenilo.

En otra forma preferente de realización, D significa, de manera especialmente preferente, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol o triazina substituido una o varias veces por Hal.

20 De manera muy especialmente preferente, D significa fenilo, tiofeno o piridina substituido una o varias veces por Hal.

De manera particular, X, X' significan H.

25 En otra forma de realización, Y significa, de manera preferente, fenileno o piperidin-diilo no substituido o substituido una o dos veces por A, por Br, por Cl o por F.

30 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.

35 Así pues, constituyen el objeto de la invención, de manera especial, aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los restos citados tenga uno de los significados preferentes, que han sido dados más arriba. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden expresarse por medio de las fórmulas parciales Ia hasta g siguientes, que corresponden a la fórmula I y en las que los restos que no han sido designados con mayor detalle tienen el significado que ha sido indicado en el caso de la fórmula, en las que, sin embargo

en Ia

40 D significa fenilo, pirrol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol o triazina substituido una o varias veces por Hal;

en Ib

45 D significa fenilo, tiofeno o piridina substituido una o varias veces por Hal;

en Ic

50 X, X' significan H;

en Id

55 R² significa H, A o $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$;

en Ie

60 Y significa fenileno no substituido o substituido una o dos veces por A, por Br, por Cl o por F;

en If

65 T significa 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1H-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxopiperazin-1-ilo, 2-oxo-pirazin-1-ilo, 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo

ES 2 303 606 T3

(= 2-oxo-azepan-1-il), 2-hidroxi-6-oxopiperazin-1-il, 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-il, 2-metoxi-6-oxo-piperazin-1-il, 5,6-dihidro-1*H*-pirimidin-2-oxo-1-il, 2-imino-piperidin-1-il o 2-imino-pirrolidin-1-il;

- 5 en Ig
- D significa fenilo, pirrol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol o triazina substituido una o varias veces por Hal,
- 10 X, X' significan H,
- 15 W significa $-\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{CONR}^2\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n-$,
 $-\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{NR}^2\text{CO}\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n-$,
 $-\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{O}\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n-$,
20 $-\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{NR}^2\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n-$,
 $-\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{O}\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{CONR}^2\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n-$,
25 $-\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{NR}^2\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{CONR}^2\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n-$,
 $-\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{NR}^2\text{COO}\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n-$ o
 $-\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{S(O)}_m\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n\text{CONR}^2\left[\text{C}(\text{R}^2)_2\right]_n-$,
- 30 R² significa H, A o $-\left[\text{C}(\text{R}^1)_2\right]_n\text{-Ar}'$,
- 35 Ar' significa fenilo,
- Y significa fenileno o piperidin-diilo no substituido o substituido una o dos veces por A, por Br, por Cl o por F,
- 40 T significa 2-oxo-piperidin-1-il, 2-oxo-pirrolidin-1-il, 2-oxo-1*H*-piridin-1-il, 3-oxo-morfolin-4-il, 4-oxo-1*H*-piridin-1-il, 2,6-dioxo-piperidin-1-il, 2-oxo-piperazin-1-il, 2,6-dioxo-piperazin-1-il, 2-oxo-pirazin-1-il, 2,5-dioxopirrolidin-1-il, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-il, 2-caprolactam-1-il (= 2-oxo-azepan-1-il), 2-hidroxi 6-oxo-piperazin-1-il, 2-azabiciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-il, 2-metoxi-6-oxopiperazin-1-il, 5,6-dihidro-1*H*-pirimidin-2-oxo-1-il, 2-imino-piperidin-1-il, 2-imino-pirrolidin-1-il,
- 45 R¹ significa H,
- A significa alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono no ramificado o ramificado, y 1 hasta 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F;

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

50 El objeto de la invención son, de manera particular, los siguientes compuestos de la fórmula I

la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

55 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida,

60 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida,

la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N-[3-metil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida,

65 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenil]-acetamida,

la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida,

la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida,

ES 2 303 606 T3

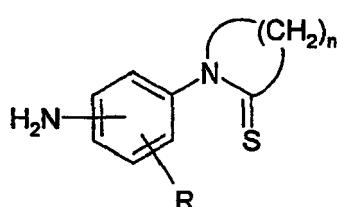
el 2-(5-clorotiofen-2-il)-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenoximetil]-1*H*-bencimidazol,
 el 2-(5-clorotiofen-2-il)-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenoxi]-1*H*-bencimidazol,
 5 el 2-(5-clorotiofen-2-il)-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilamino]-1*H*-bencimidazol,
 la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-valeriánico,
 10 la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-fenil-pro-
 piónico,
 la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
 15 la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
 la 2-[2-(5-cloro-piridin-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
 20 la 2-[2-(5-cloro-piridin-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida,
 25 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
 la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-valeriáni-
 co,
 30 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida,
 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencil]-acetamida,
 35 la 1-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-formamida,
 la *N*-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzamida,
 la *N*-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-amina,
 40 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas
 las proporciones.

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

Los productos de partida pueden formarse también *in situ*, en caso deseado, 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.

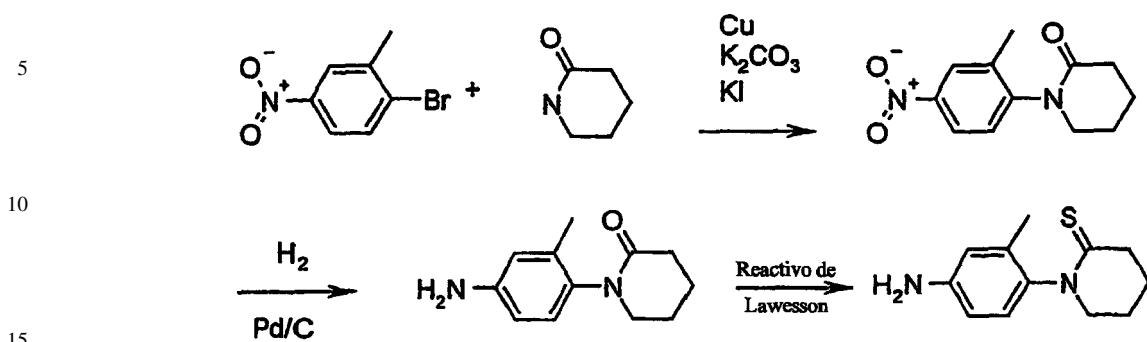
Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos por regla general. Sin embargo, cuando sean nuevos podrán prepararse según métodos en sí conocidos.

De conformidad con el esquema siguiente, pueden sinterizarse todos los compuestos de la fórmula VI siguiente (con R = H o metilo; n = 3, 4 o 5).

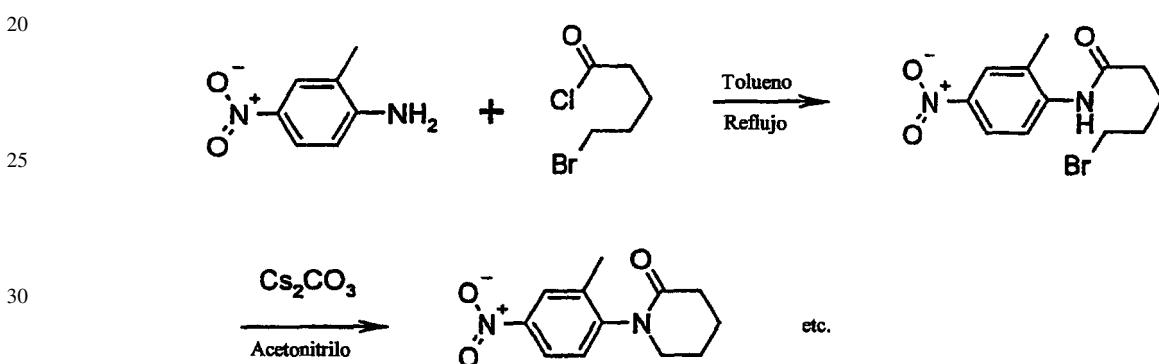


ES 2 303 606 T3

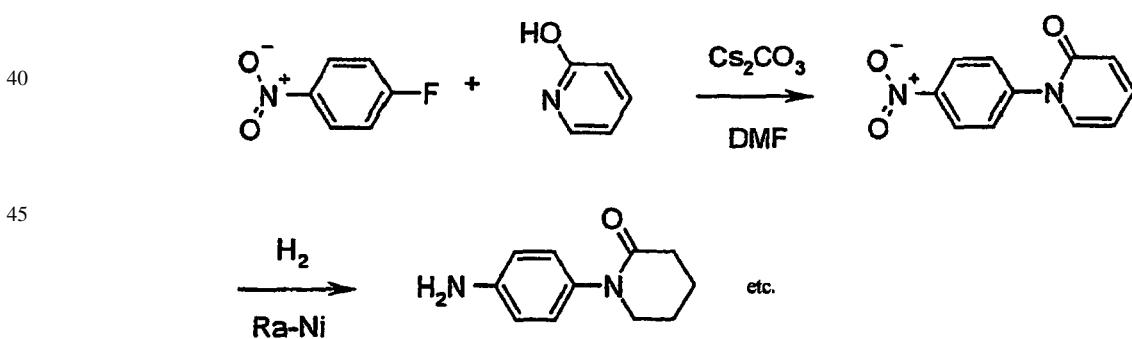
Por ejemplo la síntesis de la 1-(4-amino-2-metilfenil)-piperidin-2-tiona:



La síntesis alternativa:



35 La síntesis del componente de la fenilpiperidin-tiona sin grupo metilo:



De manera preferente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III.

55 La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte.

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

ES 2 303 606 T3

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

5

Tales restos, para la activación del grupo carboxi en reacciones típicas de acilación, han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

10 Los ésteres activados se forman, de manera conveniente, *in situ*, por ejemplo mediante la adición de HOBr o de N-hidroxisuccinimida.

15 Por regla general la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, en presencia de un agente aceptor de ácido, de manera preferente en presencia de una base orgánica tal como la DIPEA, la trietilamina, la dimetilanilina, la piridina, la N-metilmorfolina, o la quinolina o en presencia de un exceso del componente carboxi de la fórmula II.

20 También puede ser conveniente 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 alcalinotréreos, de manera preferente del potasio, del sodio, del calcio o del cesio.

25 El tiempo necesario para la reacción se encuentra, según las condiciones indicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción se encuentra entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente está comprendida entre -10° y 90°, de forma especial está comprendida entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

25

Como disolventes inertes son adecuados los que se han citado más arriba.

30 De igual modo, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse 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.

30

35 Los productos de partida preferentes para la solvolisis o bien para la hidrogenolisis son aquellos que correspondan por lo demás a la fórmula pero que contengan, en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxi libres, grupos amino y/o hidroxi correspondientemente protegidos, de manera preferente aquellos que porten un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H, que esté enlazado con un átomo de N, de manera especial aquellos que porten un grupo R'-N en lugar de un grupo HN, significando R' un grupo protector de amino, y/o aquellos que porten un grupo protector de hidroxi en lugar del átomo de H de un grupo hidroxi, por ejemplo aquellos que correspondan a la fórmula I, pero que, sin embargo, porten un grupo -COOR" en lugar de un grupo -COOH, significando R" un grupo protector de hidroxi.

40

Los compuestos de partida preferentes son también los derivados de oxadiazol, que puedan ser transformados en los correspondientes compuestos amidino.

45

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

50 La expresión "grupo protector de amino" es conocida en general y se refiere a los grupos que sean adecuados para proteger (para bloquear) un grupo amino frente a las reacciones químicas, pero que pueda eliminarse fácilmente una vez que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otro punto de la molécula. Son típicos para tales grupos, de manera especial, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no substituidos o substituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción (o serie de reacciones) deseada, en general no es crítico su tipo ni su tamaño; sin embargo serán preferentes aquellos con 1 hasta 20, de manera especial con 1 hasta 8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" debe interpretarse en el sentido más amplio de la palabra en relación con el procedimiento presente. Ésta abarca los grupos acilo derivados de los ácidos carboxílicos o de los ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, de manera especial, los grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, ante todo, los grupos araloxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanoilo tales como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo tal como fenilacetilo; aroilo tales como benzoilo o tolulo; ariloxialcanoilo tal como POA; alcóxicarbonilo tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc.-butiloxicarbonilo), 2-yodoetoxicarbonilo; aralquilocarbonilo tales como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo tal como Mtr. Los grupos protectores de amino preferentes son el BOC y el Mtr, además del CBZ, el Fmoc, el bencilo y el acetilo.

65

La expresión "grupo protector de hidroxi" es igualmente conocida en general y se refiere a aquellos grupos que sean adecuados para proteger a un grupo hidroxi frente a las reacciones químicas, pero que pueda ser eliminado fácilmente una vez que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otros puntos de la molécula. Son típicos para tales grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo no substituidos o substituidos, precedentemente citados, así como también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxi no son críticos, puesto que se eliminan de nuevo tras la reacción o la serie de reacciones químicas deseadas; son preferentes los grupos con 1 hasta 20, de

ES 2 303 606 T3

manera especial con 1 hasta 10 átomos de carbono. Son ejemplos de los grupos protectores de hidroxi, entre otros, el bencilo, el 4-metoxibencilo, el p-nitrobenzoilo, el p-toluenosulfonilo, el terc.-butilo y el acetilo, siendo especialmente preferentes el bencilo y el terc.-butilo.

- 5 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 con ácido perclórico, así como también con otros ácidos inorgánicos fuertes tales como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes tales como el ácido tricloroacético o los ácidos sulfónicos tales como el ácido bencenosulfónico o el ácido p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de un disolvente inerte adicional pero no es siempre obligatoria.
- 10 Como disolventes inertes son adecuados preferentemente los orgánicos, por ejemplo los ácidos carboxílicos tal como el ácido acético, los éteres tales como el tetrahidrofurano o el dioxano, las amidas tal como la DMF, los hidrocarburos halogenados tal como el diclorometano, así como también los alcoholes tales como el metanol, el etanol o el isopropanol, así como el agua. Además entran en consideración mezclas de los disolventes precedentemente citados. La TFA se empleará, de manera preferente, en exceso sin adición de otro disolvente, el ácido perclórico en forma de una mezcla
- 15 formada por ácido acético y ácido perclórico al 70% en la relación de 9:1. Las temperaturas de la reacción para la disociación se encuentran comprendidas, de manera conveniente, aproximadamente entre 0 y aproximadamente 50°, de manera preferente se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

20 Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden disociarse por ejemplo, de manera preferente, con TFA en diclorometano o aproximadamente con HCl entre 3 y 5 n en dioxano entre 15 y 30°, el grupo FMOC con una solución aproximadamente al 5 hasta el 50% de dimetilamina, de dietilamina o de piperidina en DMF entre 15-30°.

25 Los grupos protectores, que pueden eliminarse por hidrogenolisis (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación de los grupos amidino a partir de su derivado de oxadiazol) pueden disociarse por ejemplo mediante con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble tal como el paladio, de manera conveniente sobre un soporte tal como carbono). Como disolventes son adecuados en este caso los que se han indicado precedentemente, de manera especial por ejemplo los alcoholes tales como el metanol o el etanol o las amidas tal como la DMF. La hidrogenolisis se llevará a cabo, por regla general, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0 y 100° y a presiones comprendidas entre aproximadamente 1 y 200 bares, de manera preferente entre 20 y 30° y entre 1 y 30 10 bares. Se consigue una hidrogenolisis del grupo CBZ por ejemplo perfectamente sobre Pd/C al 5 hasta el 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF entre 20 y 30°.

35 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el trifluorometilbenceno, 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 dietileter, el diisopropileter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometileter o el etilenglicolmonoetileter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetileter (diglimo); las cetonas tales como la acetona o la butanona; las amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida, la N-metilpirrolidona (NMP) o la 40 dimetilformamida (DMF); los nitrilos tal como el acetonitrilo; los sulfóxidos tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenceno; los ésteres tal como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados.

45 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°.

50 De igual modo pueden acilarse los grupos amino libres de manera usual con un cloruro o con un anhídrido de ácido o pueden alquilarse con un halogenuro de alquilo no substituido o substituido, o pueden transformarse con CH₃-C(=NH)-OEt, de manera conveniente 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 y +30°.

55 Una base de la fórmula I puede transformarse con un ácido en la sal de adición con ácido correspondiente, por ejemplo mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte tal como el etanol y, a continuación, concentración por evaporación. Para la reacción entran en consideración, de manera especial, los ácidos, que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. De este modo pueden emplearse 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, el ácido sulfámico, además los ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralífáticos, aromáticos 60 o heterocíclicos, monobásicos o polibásicos, por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido piválico, el ácido dietilacético, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimelíco, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido mágico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metanosulfónico o el ácido etanosulfónico, el ácido etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, los ácidos 65 naftalin-monosulfónicos y los ácidos naftalin-disulfónicos, el ácido laurilsulfónico. Pueden emplearse sales con ácidos que no sean fisiológicamente aceptables, por ejemplo los picratos, para el aislamiento y/o para la purificación de los compuestos de la fórmula I.

ES 2 303 606 T3

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

5 De igual modo pueden emplearse las bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tal como por ejemplo la etanolamina.

10 Los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, pueden ser quirales como consecuencia de su estructura molecular y pueden presentarse, por lo tanto, en diversas formas enantiómeras. Éstos pueden presentarse, 15 por lo tanto, en forma racémica o en forma ópticamente activa.

15 Puesto que puede ser diferente la actividad farmacéutica de los racematos o bien de los estereoisómeros de los compuestos, de conformidad con la invención, puede ser deseable emplear los enantiómeros. En estos casos, puede separarse el producto final o pueden separarse también ya los productos intermedios en compuestos enantiómeros, con 20 ayuda de las medidas químicas o físicas conocidas por el técnico en la materia, o pueden emplearse ya como tales en la síntesis.

20 En el caso de las aminas racémicas se formarán a partir de la mezcla los diastereómeros mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y las formas S del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico, de los aminoácidos adecuadamente N-protégidos (por ejemplo la N-benzoilprolina o la N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos canfósulfónicos ópticamente activos. De igual modo es ventajosa, también, una separación de los enantiómeros por cromatografía 25 con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo la dinitrobenzoilfenilglicina, el triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de forma quiral fijados sobre gel de sílice). Como eluyentes son adecuados, con esta finalidad, las mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes tales como por ejemplo de hexano/isopropanol/acetonitrilo por ejemplo en la proporción de 82:15:3.

30 De igual modo constituye el objeto de la invención el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento (preparación farmacéutica), de manera especial por vía no química. En este caso pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar en estado sólido, líquido y/o semiliquido y, en caso dado, en combinación con uno o varios productos activos de otro tipo.

35 De igual modo, constituyen el objeto de la invención los medicamentos, que contengan 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/o productos auxiliares.

40 Estas preparaciones pueden emplearse como medicamentos en la medicina humana o en la medicina veterinaria. Como excipientes entran en consideración las substancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para la aplicación enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo el agua, los aceites vegetales, los alcoholos bencílicos, los alquilenglicos, los polietilenglicos, el triacetato de glicerina, las gelatinas, los hidratos de carbono tales como la lactosa o los almidones, el estearato de magnesio, el talco, la vaselina. Para la aplicación oral sirven, de manera especial, las tabletas, las píldoras, las grageas, las cápsulas, 45 los polvos, los granulados, los jarabes, los jugos o las gotas, para la aplicación rectal sirven los supositorios, para la aplicación parenteral sirven las soluciones, de manera preferente las oleaginosas o acuosas, además las suspensiones, las emulsiones o los implantes, para el empleo tópico sirven los ungüentos, las cremas o los polvos o incluso en forma de aerosol nasal. De igual modo, los nuevos compuestos pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden emplearse, por ejemplo, para la fabricación de preparados inyectables. Las preparaciones indicadas pueden ser esterilizadas y/o pueden contener productos auxiliares tales como agentes lubricantes, agentes para la conservación, 50 agentes estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, substancias tampón, colorantes, productos para mejorar el sabor y/o otros productos activos de otro tipo, por ejemplo una o varias vitaminas.

55 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, la Claudicatio intermittens, la migraña, los tumores, las enfermedades tumorales y/o las metástasis tumorales.

60 En este caso se administrarán las substancias, de conformidad con la invención, por regla general, de manera preferente, en dosificaciones comprendidas entre aproximadamente 1 y 500 mg, de manera especial entre 5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra comprendida, de manera preferente, entre aproximadamente 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente depende 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 del medicamento y de la gravedad de la enfermedad correspondiente a la cual va dirigida la terapia. La aplicación oral es preferente.

ES 2 303 606 T3

El objeto de la invención está constituido, de igual modo, por medicamentos que contengan, al menos, un compuesto de la fórmula I 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.

- 5 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 sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y
 10 (b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

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

15 y una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos disuelto 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 sales, solvatos y estereoisómeros, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,

20 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 la Claudicatio intermittens, de la migraña, de tumores, de enfermedades tumorales y/o de metástasis tumorales,

25 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, de conformidad con 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.

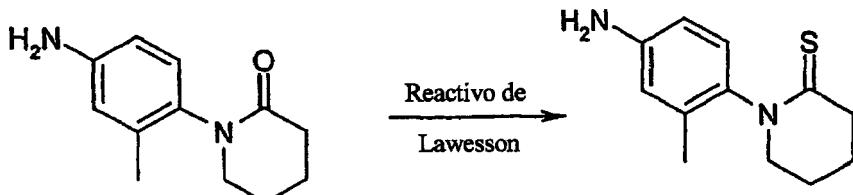
35	Espectrometría de masas (MS):	EI (ionización por choque electrónico) M^+
40		FAB (bombardeo atómico rápido) $(M+H)^+$
45		ESI (ionización por electropulverización) $(M+H)^+$ (cuando no se indique otra cosa)

50

Ejemplo 1

Obtención de un componente amínico

55



60 Se calientan hasta ebullición 10 g (48,95 mmol) de la 1-(4-amino-2-metil-fenol)-piperidin-2-ona, junto con 9,9 g (24,48 mmol) de 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson), en 70 ml de tolueno anhídrico. Al cabo de 40 minutos se elimina el disolvente y el residuo se recoge con diclorometano (DCM)/ácido clorhídrico acuoso 1 M. Tras varios lavados con DCM se ajusta con lejía de hidróxido de sodio concen-

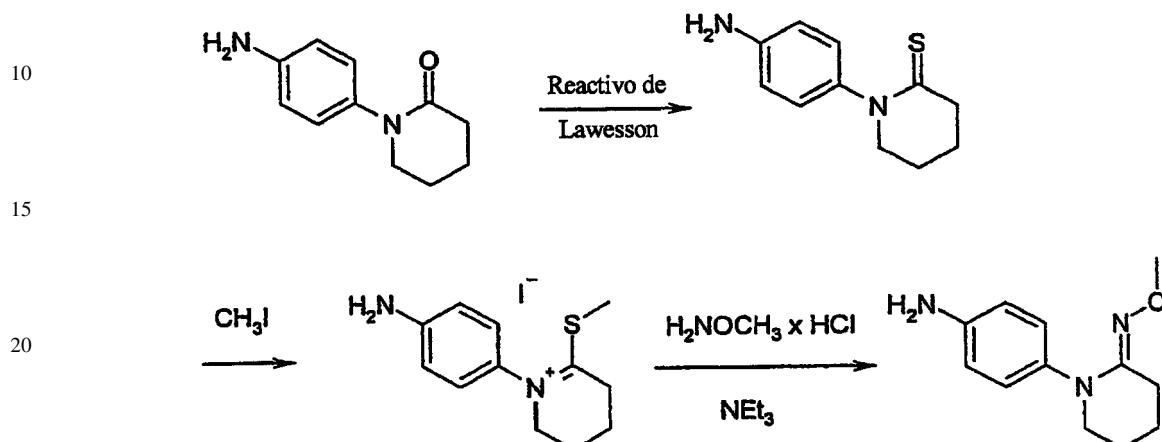
ES 2 303 606 T3

trada hasta un valor del pH de 12. La extracción con DCM, el secado sobre Na_2SO_4 y la concentración por evaporación del disolvente proporciona 9,25 g (41,98 mmoles) de la 1-(4-amino-2-metil-fenil)-piperidin-2-tiona.

Ejemplo 2

5

Obtención de un componente amínico



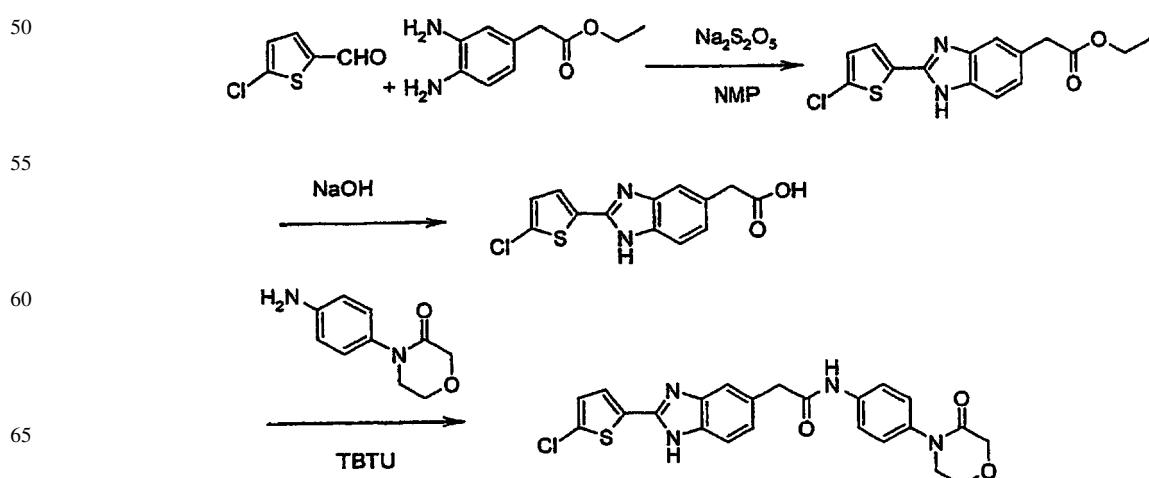
2.1 Se calientan a ebullición 15 g (78,8 mmoles) de la 1-(4-aminofenil)-piperidin-2-ona junto con 16,0 g (39,5 mmoles) del 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfeto (reactivo de Lawesson) en 100 ml de tolueno anhidro. Al cabo de 45 minutos se evapora el disolvente y el residuo se recoge en diclorometano y HCl 2 N. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano y se ajusta con NaOH concentrado hasta un valor del pH de 12. La extracción con diclorometano, el secado sobre sulfato de sodio y la concentración por evaporación del disolvente proporciona la 1-(4-amino-fenil)-piperidin-2-tiona en forma de producto sólido incoloro, ESI 207.

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

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

Ejemplo 3

Obtención de la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida ("AA")



ES 2 303 606 T3

3.1 Se combina una solución de 3,00 g (20,5 mmoles) del 2-clorotiofen-5-carbaldehído y 3,98 g (20,5 mmoles) del 3,4-diaminofenilacetato de etilo en 30 ml de 1-metilpirrolidona con 3,89 g (20,5 mmoles) de disulfito de sodio y se agita durante 18 horas a 110°C. La mezcla de la reacción se combina con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación: [2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-acetato de etilo en forma de aceite pardo (ESI 321), que se emplea sin otra purificación para la reacción siguiente.

3.2 Se combina una solución de 10,1 g (aproximadamente 20,5 mmoles) del [2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-acetato de etilo en 70 ml de metanol con 34,7 ml de lejía acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se agita durante 10 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación y el residuo se recoge en 25 ml de agua. Mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado se ajusta un pH de 4,5. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca: ácido [2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-acético como producto sólido amarillento; ESI 293.

3.3 Se combinan una solución de 100 mg (0,342 mmoles) del ácido [2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-acético y 65,7 mg (0,342 mmoles) de la 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona en 2 ml de dimetilformamida (DMF) con 139 mg (0,445 mmoles) del tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y se agita durante 18 horas temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se combina con solución acuosa de bicarbonato 20 de sodio, el precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca: 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida como producto sólido parduzco; ESI 467.

De manera análoga se obtiene
25 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida, ESI 465.

De manera análoga se obtienen, por medio de la reacción del ácido [2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-carboxílico
30

con la 4-(4-amino-2-metil-fenil)-morfolin-3-ona,

con la 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona,
35

los compuestos constituidos por

la *N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,
40 ESI 467;

la *N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico, ESI
453.

45 De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes
la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida, F. 250° (descomposición), ESI 511, 513;

50 la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida, F. 260° (descomposición), ESI 509, 511;

55 la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida, F. 250° (descomposición), ESI 505, 507;

la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida, F. 200° (descomposición), ESI 525, 527.

60 Ejemplo 4
4.1 De manera análoga a la del ejemplo 3 se obtienen, mediante reacción
65 del ácido 2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-acético con
la 4-(4-amino-2-metil-fenil)-morfolin-3-ona,

ES 2 303 606 T3

la 1-(4-amino-fenil)-piridin-2-ona,
la 1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-2-ona,
5 la 1-(4-amino-2-metil-fenil)-pirrolidin-2-ona,
la 1-(4-amino-fenil)-pirazin-2-ona,
10 la 1-(4-amino-fenil)-2-imino-pirrolidina,
la 1-(4-amino-fenil)-2-imino-piperidina,
la 4-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencilamina,
15 la 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencilamina,

los compuestos siguientes

20 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida (“AB”),
ESI 481;
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida (“AC”), ESI 461;
25 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida, ESI 451;
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[3-metil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida, ESI 465;
30 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenil]-acetamida, ESI 462;
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-N-[4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida, formiato, ESI
35 450;
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida, formiato, ESI
464;
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencil]-acetamida, ESI 481;
40 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida.
“AX” se transforma en el hidrocloruro con HCl en propanol, de conformidad con los procedimientos usuales.

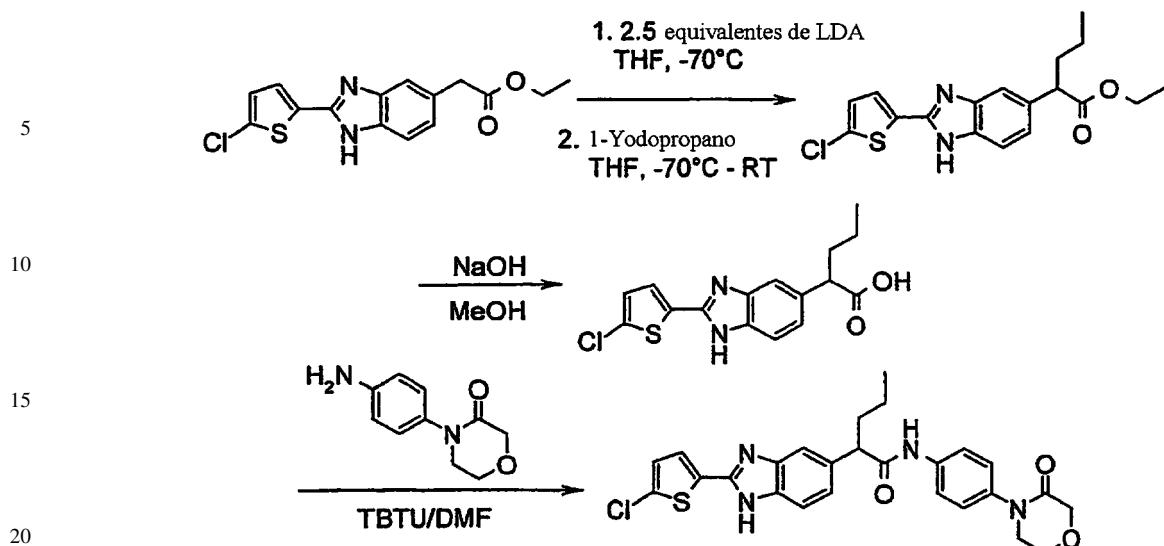
45 4.2 De manera análoga a la del esquema de reacción siguiente se obtiene, mediante reacción
del ácido 2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-valeriánico con
la 4-(4-amino-fenil)-morfolin-3-ona,
50 el compuesto constituido por
la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-valeriánico,
ESI 509,

55

60

65

ES 2 303 606 T3



4.3 De manera análoga a la del ejemplo 3 se obtiene, mediante reacción
25 del ácido 2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-3-fenil-propiónico
con la 4-(4-amino-fenil)-morfolin-3-ona,

30 el compuesto constituido por

la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-fenil-propiónico, ESI 557.

4.4 De manera análoga se obtiene, mediante reacción del ácido 2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-valeriánico con la 1-(4-amino-fenil)-2-imino-piperidina el compuesto constituido por la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-valeriánico, formato, ESI 506.

40 4.5 De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

45 la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida, F, 200° (descomposición), ESI 523, 525.

Ejemplo 5

50 5.1 De manera análoga a la del ejemplo 3 se obtienen, mediante reacción
del ácido 2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-acético con
la 4-(4-amino-fenil)-morfolin-3-ona,
la 4-(4-amino-2-metil-fenil)-morfolin-3-ona,

55 los compuestos constituidos por

60 la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida, ESI 461;
la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida.

65 5.2 De manera análoga a la del ejemplo 3 se obtienen, mediante reacción
del ácido 2-(5-cloropiridin-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-acético con

ES 2 303 606 T3

la 4-(4-amino-fenil)-morfolin-3-ona,

la 4-(4-amino-2-metil-fenil)-morfolin-3-ona,

5 los compuestos constituidos por

la 2-[2-(5-cloro-piridin-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

10 la 2-[2-(5-cloro-piridin-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida.

Ejemplo 6

15 6.1 De manera análoga a la del ejemplo 3 se obtienen, mediante reacción del ácido 2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-acético con

la 1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-2-on-*O*-metil-oxima,

20 la 1-(4-amino-2-metil-fenil)-pirrolidin-2-on-*O*-metil-oxima,

los compuestos constituidos por

25 la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(*N*-metoxi-2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida,

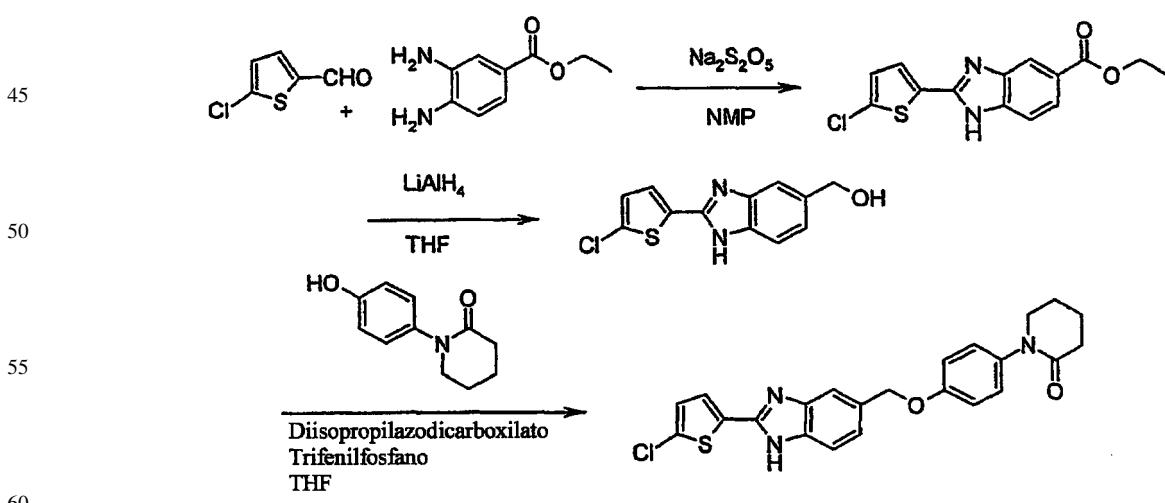
la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(*N*-metoxi-2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida.

30 6.2 Se combina una solución de 50 mg de la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(*N*-metoxi-2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida en 10 ml de metanol con 300 mg de níquel Raney y con 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. Se obtiene la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida.

Ejemplo 7

La obtención del 2-(5-clorotiofen-2-il)-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenoximetil]-1*H*-bencimidazol se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:

40

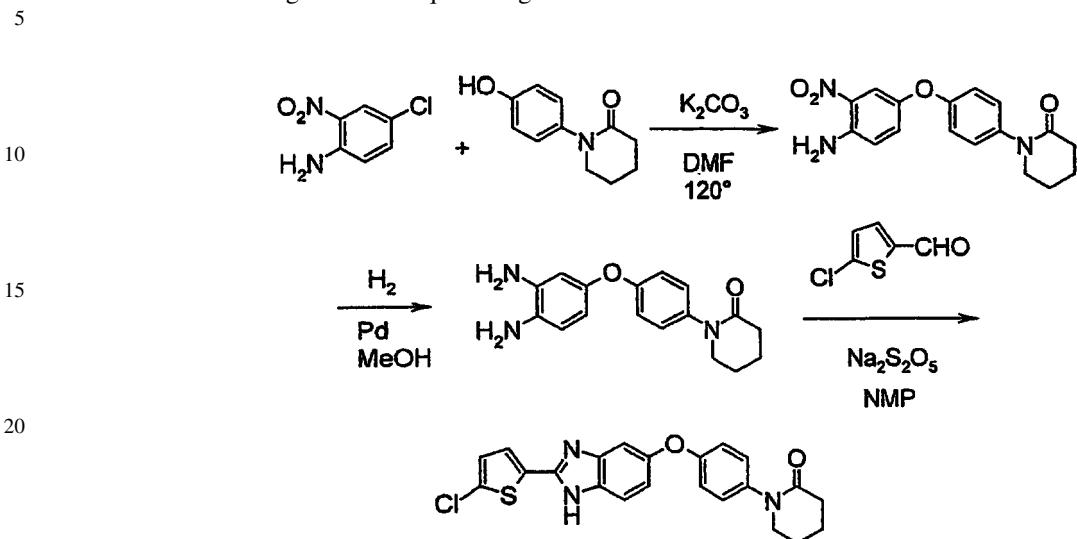


65

ES 2 303 606 T3

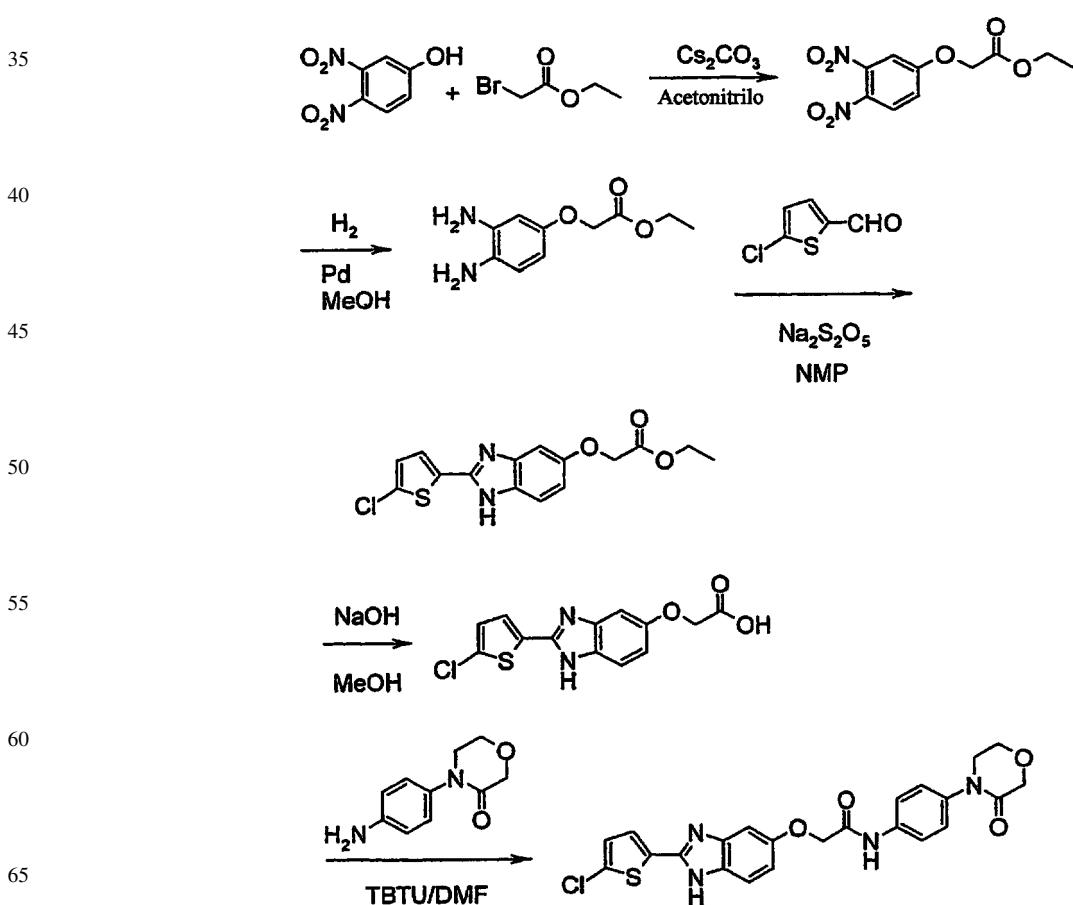
Ejemplo 8

La obtención del 2-(5-clorotiofen-2-il)-5-[(4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenoxi]-1*H*-bencimidazol, ESI 424, se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:



Ejemplo 9

La obtención de la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-(4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil)-acetamida, ESI 483, se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:

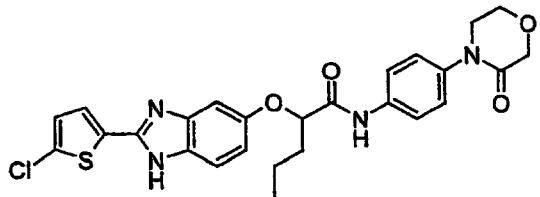


ES 2 303 606 T3

De manera análoga se obtienen los compuestos constituidos por

la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-valeriánico, ESI 525

5

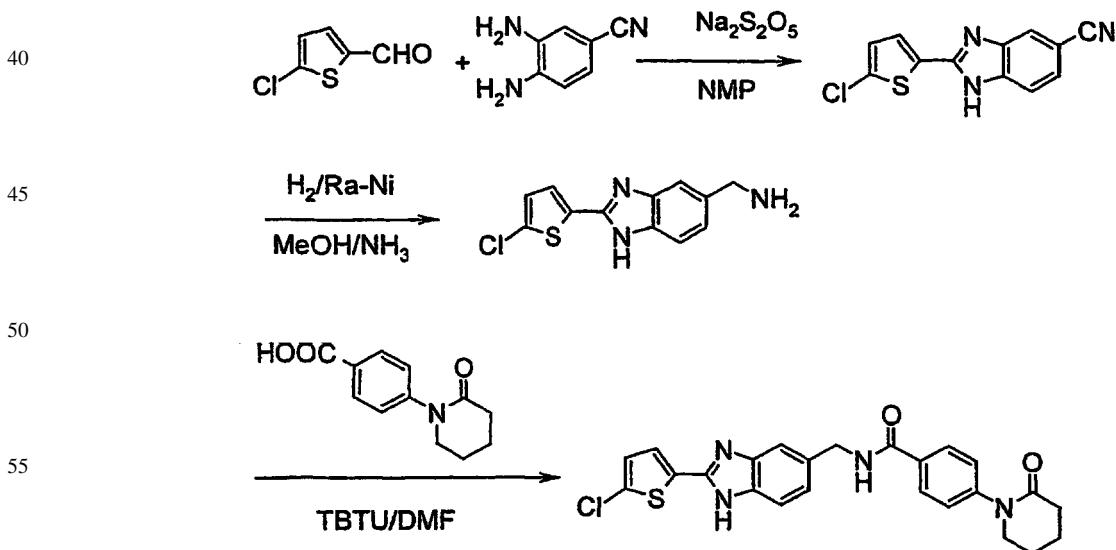


- 15 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida,
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida, ESI 495;
la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-fenil]-acetamida, ESI 478;
20 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida; ESI 481;
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida, ESI 480;
25 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida, hidrocloruro, ESI 497,
la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-valeriánico, ESI 501.

30

Ejemplo 10

La obtención de la *N*-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil]-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzamida, ESI 465, se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:



60 De manera análoga se obtienen

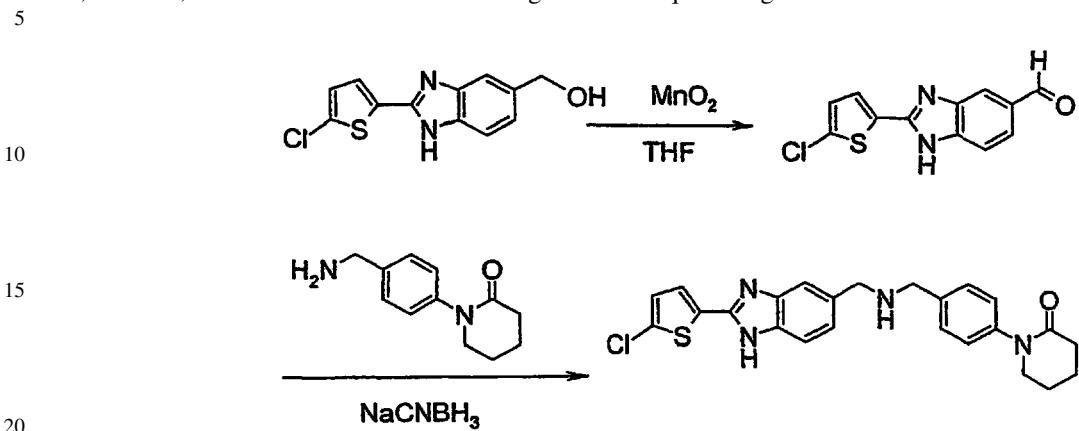
la *N*-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil]-2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida, ESI 481;
la *N*-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida, ESI 467.

65

ES 2 303 606 T3

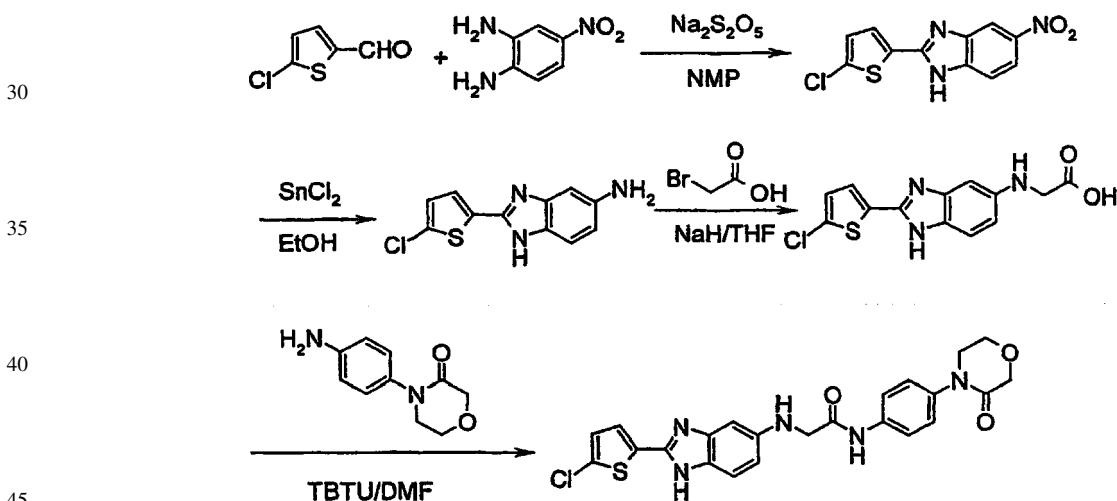
Ejemplo 11

La obtención de la N-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-amina, ESI 451, se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:



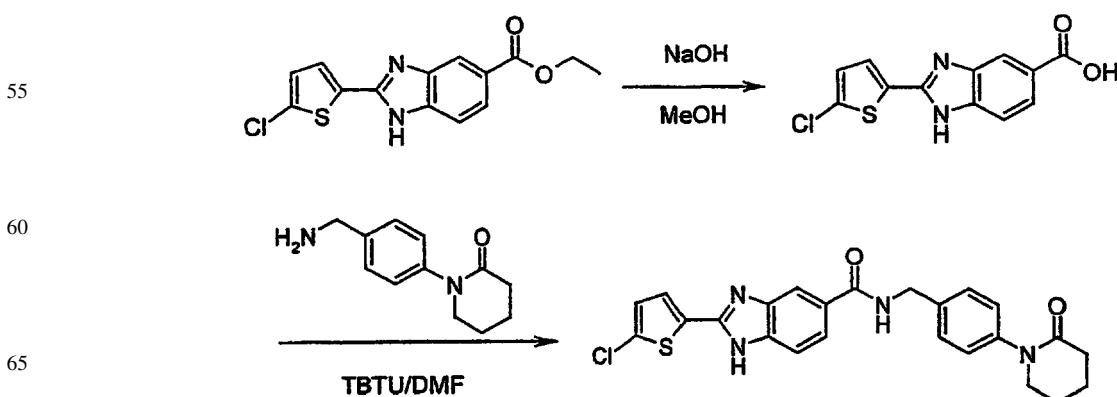
Ejemplo 12

La obtención de la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-ilamino]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:



Ejemplo 13

La obtención de 1-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-formamida, ESI 465, se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:



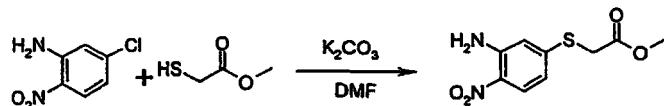
ES 2 303 606 T3

Ejemplo 14

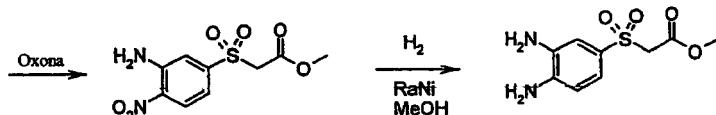
La obtención de la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:

5

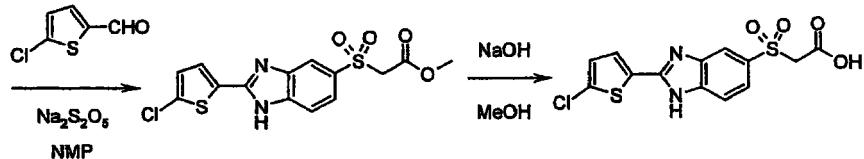
10



15

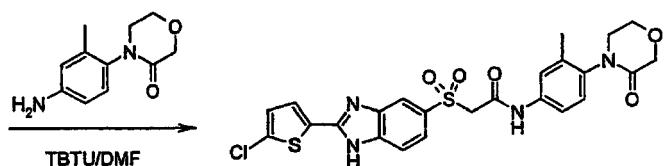


20



25

30



35

14.1 Se combina una solución de 2,65 g (15,4 mmoles) de la 5-cloro-2-nitroanilina y 1,66 g (15,4 mmoles) de metiltioglicolato en 14 ml de DMF con 4,25 g (30,7 mmoles) de carbonato de potasio y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vierte sobre agua y el precipitado formado se separa por filtración: (3-amino-4-nitrofenilsulfanil)-acetato de metilo como producto sólido amarillo; ESI 243.

40

45

14.2 Se combina una suspensión de 2,89 g (11,9 mmoles) del (3-amino-4-nitrofenilsulfanil)-acetato de metilo en una mezcla constituida por 25 ml de agua y 50 ml de metanol, con 11,0 g de oxona y se agita durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se combina con agua y el precipitado se separa por filtración: (3-amino-4-nitrobencenosulfonil)-acetato de metilo como producto sólido amarillo; ESI 275.

50

14.3 Se combina una solución de 2,40 g (8,76 mmoles) del (3-amino-4-nitrobencenosulfonil)-acetato de metilo en 50 ml de metanol con 500 mg de níquel Raney y se hidrogena a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra por evaporación: (3,4-diaminobencenosulfonil)-acetato de metilo como producto sólido amarillo; ESI 245.

60

65

14.4 Se combina una solución de 1,15 g (7,86 mmoles) del 2-clorotiofen-5-carbaldehído y 1,92 g (7,86 mmoles) del (3,4-diaminobencenosulfonil)-acetato de metilo en 25 ml de 1-metilpirrolidona con 747 mg (3,93 mmoles) de disulfito de sodio y se agita durante 18 horas a 110°C. La mezcla de la reacción se combina con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El residuo se agita con agua y el precipitado formado se separa por filtración: [2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-acetato de metilo como producto sólido pardo; ESI 371.

14.5 Se combina una solución de 1,04 g (2,81 mmoles) del [2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-acetato de metilo en 50 ml de metanol, con 5 ml de lejía acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se agita durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación y el residuo se recoge en agua. Se ajusta un pH de 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca: ácido [2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-acético como producto sólido parduzco; ESI 357.

ES 2 303 606 T3

14.6 La reacción del producto final con el derivado de anilina se lleva a cabo como se ha descrito en el ejemplo 3. Se obtiene

5 la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida, ESI 545.

De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

10 la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida, ESI 531;

la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-*N*-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida, ESI 525;

15 la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida, ESI 543.

Ejemplo 15

20 De manera análoga a la del ejemplo 3 se obtienen, a partir del éster de etilo del ácido 3-(3,4-diaminofenil)-propiónico (en lugar de el éster de etilo del ácido 3,4-diaminofenilacético), los compuestos siguientes

la 3-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-propionamida y

25 la 3-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-propionamida.

Datos farmacológicos

Afinidad con los receptores

30

TABLA 1

35

Compuesto Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"AA"	2,3 x 10 ⁻⁷	1,9 x 10 ⁻⁷
"AB"	1,2 x 10 ⁻⁷	1,3 x 10 ⁻⁷
"AC"	1,8 x 10 ⁻⁷	1,3 x 10 ⁻⁷

45

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas:

50 Ejemplo A

Viales para inyección

55 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 de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de producto activo.

60 Ejemplo B

Supositorios

65 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 cuela en moldes y se deja enfriar. Cada suppositorio contiene 20 mg de producto activo.

ES 2 303 606 T3

Ejemplo C

Solución

5 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.

10 Ejemplo D

Ungüentos

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

Ejemplo E

Tabletas

20 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.

25 Ejemplo F

Grageas

30 Se prensan 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

35 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.

40 Ejemplo H

Ampollas

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

50

55

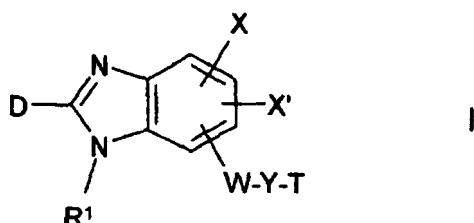
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I

5



10

15 en la que

D significa fenilo, pirrol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol o triazina substituido una o varias veces por Hal,

20

X, X' significan H,

W significa $-[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,

25 $-[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_n-$,

$-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_n-$,

$-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_n-$,

30 $-[C(R^2)_2]_nO[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,

$-[C(R^2)_2]_nNR^2[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,

35 $-[C(R^2)_2]_nNR^2COO[C(R^2)_2]_n-$ o

$-[C(R^2)_2]_nS(O)_m[C(R^2)_2]_nCONR^2[C(R^2)_2]_n-$,

R² significa H, A o $-[C(R^1)_2]_n-Ar'$,

40 Ar' significa fenilo,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 0, 1 o 2,

45 Y significa fenileno o piperidin-diilo no substituido o substituido una o dos veces por A, por Br, por Cl o por F,

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

50 R¹ significa H,

55 A significa alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono no ramificado o ramificado, y 1 hasta 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

60 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-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-(4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil)-acetamida,

65

la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-(3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil)-acetamida,

ES 2 303 606 T3

la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida,
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida,
5 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida,
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenil]-acetamida,
10 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-imino-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida,
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida,
el 2-(5-clorotiofen-2-il)]-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenoximetil]-1*H*-bencimidazol,
15 el 2-(5-clorotiofen-2-il)]-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenoxi]-1*H*-bencimidazol,
el 2-(5-clorotiofen-2-il)]-5-([4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilamino]-1*H*-bencimidazol,
la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-valeriánico,
20 la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-fenil-pro-
piónico,
la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
25 la 2-[2-(4-clorofenil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
la 2-[2-(5-cloro-piridin-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
30 la 2-[2-(5-cloro-piridin-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida,
35 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-valeriáni-
co,
40 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida,
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencil]-acetamida,
la 1-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-formamida,
45 la *N*-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzamida,
la *N*-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-amina,
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-ilamino]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
50 la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,
55 la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-*N*-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida,
la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida,
60 la 3-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-propionamida,
la 3-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-propionamida,
la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida,
65 la 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida,
la 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida,

ES 2 303 606 T3

la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-valeriánico,

5 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida,

la 2-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pirazin-1-il)-fenil]-acetamida,

10 la *N*-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil]-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzamida,

la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

15 la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida,

la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida,

20 la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencil]-acetamida,

la 2-[2-(5-bromotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

25 la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida,

la 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

30 la amida del ácido 2-[2-(5-clorotiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-iloxi]-*N*-[3-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-valeriánico,

la *N*-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-ilmetil]-2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

35 la *N*-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-il]-2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

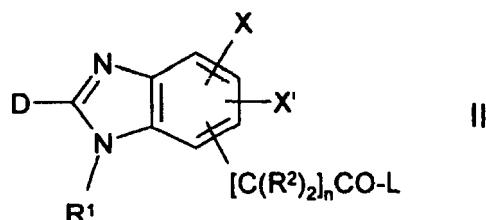
así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

3. Procedimiento para la obtención 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 fórmula I, en la que

40 W significa $-\left[C(R^2)_2\right]_nCONR^2\left[C(R^2)_2\right]_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

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

y R¹, R², D, X, X' y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con la condición de que, en el caso en que esté presente otro grupo OH y/o otro grupo amino, éste estará protegido,

60 con un compuesto de la fórmula III

Z' - Y - T

III

65 en la que

Z' significa $NHR^2\left[C(R^2)_2\right]_n-$

ES 2 303 606 T3

y R² Y, T y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

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

5 b) y/o porque en un compuesto de la fórmula I, un resto T se transforma en otro resto T,

transformándose, por ejemplo,

i) un compuesto sulfanilo en un compuesto imino,

10 ii) disociándose un grupo protector de amino,

y/o

15 transformándose una base o un 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 la coagulación Xa.

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

25 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 sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

30 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.

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

35 9. Estuche (kit), constituido por envases separados de

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

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

40 10. Empleo de los 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,

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

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

55

60

65