



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 170**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/64** (2006.01) **C07D 241/18** (2006.01)  
**C07D 265/32** (2006.01) **C07D 265/06** (2006.01)  
**C07D 265/10** (2006.01) **C07F 9/09** (2006.01)  
**A61K 31/4412** (2006.01) **A61K 31/5375** (2006.01)  
**A61K 31/4965** (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04700684 .6**

96 Fecha de presentación : **08.01.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1585730**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

54

Título: **Derivados de la amida de ácido carboxílico y su utilización como inhibidores del factor Xa.**

30

Prioridad: **23.01.2003 DE 103 02 500**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.06.2011**

73

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

72

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

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

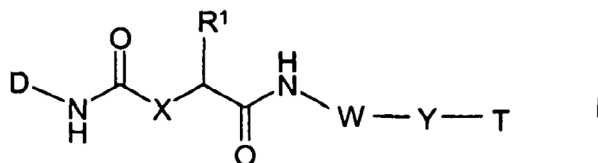
ES 2 361 170 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de la amida de de ácido carboxílico y su utilización como inhibidores del factor Xa

La presente invención comprende



5 en donde:

D es fenilo monosustituido por Hal,

R<sup>1</sup> es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, monosustituido por S(O)<sub>m</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, S(=O)(=NR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> o PO(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> es H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C,

10 W es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

X es NH u O,

Y es Ar-diilo

15 T es piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxo-azepan-1-ilo), 2-hidroxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-ilo, 5,6-dihidro-1H-pirimidin-2-oxo-1-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-ilo o 4H-[1,4]oxazin-4-ilo, o N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> y si Y =piperidin-1,4-diilo, también R<sup>2</sup> o cicloalquilo,

A es alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-10 átomos de C,

20 en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser sustituidos por átomos de O o S y/o por grupos -CH=CH- y/o también 1-7 átomos de H pueden ser sustituidos por F,

Ar es fenilo insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>2</sup> o CN,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 1 o 2

n es 0, 1 o 2,

25 así como sus sales de uso farmacéutico, solvatos y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

El objeto de la presente invención también son las formas ópticamente activas, los racematos, los diastereómeros, así como los hidratos y solvatos, por ejemplo, alcoholatos, de estos compuestos.

30 La presente invención se basa en la tarea de hallar nuevos compuestos con características valiosas, especialmente aquellas que puedan ser utilizadas para la obtención de medicamentos.

35 Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula I y sus sales poseen características farmacológicas muy valiosas en el caso de una buena compatibilidad. Presentan, sobre todo, características inhibitoras del factor Xa y pueden ser utilizadas por ello para combatir y prevenir enfermedades tromboembólicas como la trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, infecciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis tras angioplastia y claudicación intermitente.

Además, los compuestos acordes a la invención, de la fórmula I, son inhibidores de los factores de coagulación factor VIIa, factor IXa y trombina de la cascada de coagulación de la sangre.

5 Otras amidas aromáticas están descritas en las memorias WO 02/48099 A, WO 99/00121 y WO 00/39118. Los derivados de aminas aromáticas con efecto antitrombótico se conocen, por ejemplo, por la memoria EP 0 540 051 B1. Las guanidinas cíclicas para el tratamiento de enfermedades tromboembólica se describen, por ejemplo, en la memoria WO 97/08165. Los heterociclos aromáticos con actividad inhibidora del factor Xa se conocen, por ejemplo, por la memoria WO 96/10022. Las amidas N-[(aminoiminometil) fenilalquil]-azaheterocicliilo sustituidas como inhibidores del factor Xa se describen en la memoria WO 96/40679.

10 El efecto antitrombótico y anticoagulante de los compuestos acordes a la invención se atribuyen al efecto inhibidor respecto de las proteasas de la coagulación activadas, conocidas bajo el nombre de factor Xa, o la inhibición de otras serin proteasas activadas como factor VIIa, factor IXa o trombina.

15 El factor Xa es una de las proteasas que interviene en el complejo proceso de la coagulación de la sangre. El factor Xa cataliza la conversión de la protrombina en la trombina. La trombina disocia los fibrinógenos en monómeros de la fibrina, cuya contribución es elemental en la formación de trombos tras la reticulación transversal. Una activación de la trombina puede inducir el surgimiento de enfermedades tromboembólicas. Sin embargo, una inhibición de la trombina puede inhibir la formación de fibrina, que interviene en la formación de trombos. La medición de la inhibición de trombina se puede llevar a cabo, por ejemplo, según el método de G. F. Cousins et al. en *Circulation* 1996, 94, 1705-1712.

20 Una inhibición del factor Xa puede evitar, de ese modo, la formación de trombina. Los compuestos acordes a la invención de la fórmula I así como sus sales intervienen en el proceso de coagulación de la sangre a través de la inhibición del factor Xa e inhiben, de ese modo, la formación de trombos.

25 La inhibición del factor Xa a través de los compuestos acordes a la invención y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica puede ser determinada según métodos usuales in vitro o in vivo. Un procedimiento adecuado se describe, por ejemplo, en J. Hauptmann et al., *Thrombosis and Haemostasis* (Trombosis y hemostásis) 1990, 63, 220-223.

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

30 Tras el enlace con el factor tisular, el factor de coagulación VIIa inicia la parte extrínseca de la cascada de coagulación y contribuye con la activación del factor X en Xa. Una inhibición del factor VIIa impide de ese modo que se origine el factor Xa y, gracias a ello, también la consiguiente formación de trombos. La inhibición del factor VIIa a través de los compuestos acordes a la invención y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica puede ser determinada según métodos usuales in vitro o in vivo. Un procedimiento usual para la medición de la inhibición del factor VIIa se describe, por ejemplo, en H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81.

35 El factor de coagulación IXa se genera en la cascada de coagulación intrínseca y también interviene en la activación del factor X en Xa. Por ello, una inhibición del factor IXa puede evitar, de otra manera, la formación del factor Xa. La inhibición del factor IXa a través de los compuestos acordes a la invención y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica puede ser determinada según métodos usuales in vitro o in vivo. Un procedimiento adecuado se describe, por ejemplo, en J. Chang et al., *Journal of Biological Chemistry* (Revista de química biológica) 1998, 273, 12089-12094.

40 Los compuestos acordes a la invención pueden ser utilizados, además, para el tratamiento de tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales.

T. Taniguchi y N.R. Lemoine demostraron en *Biomed Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer (Patogénesis molecular de cáncer pancreático)), 57-59, una relación entre el factor tisular TF / factor VIIa y el desarrollo de diferentes tipos de cáncer.

45 Las siguientes publicaciones describen un efecto antitumoral de inhibidores de TF-VII y del factor Xa en diferentes tipos de tumores:

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

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

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

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

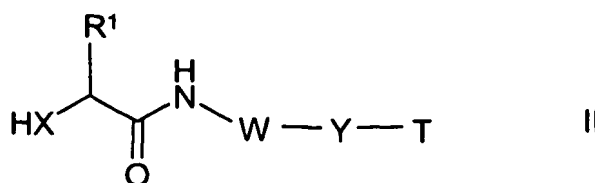
Los compuestos de la fórmula I pueden ser utilizados como sustancias de acción medicinal en la medicina humana y veterinaria, especialmente, para el tratamiento y la prevención de enfermedades tromboembólicas como la trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, infecciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis tras angioplastia, claudicación intermitente, trombosis venosa, embolia pulmonar, trombosis arterial, isquemia de miocardio, angina inestable y apoplejía basada en trombosis. Los compuestos acordes a la invención también son utilizados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades ateroscleróticas como enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial cerebral o enfermedad arterial periférica. Los compuestos también se utilizan en combinación con otros trombolíticos en el caso de un infarto de miocardio, además, para la profilaxis para la reoclusión tras el tratamiento trombolítico, angioplastia transluminal percutánea (PTCA) y operaciones coronarias de bypass. Los compuestos acordes a la invención se utilizan, además, para la prevención de retrombosis en la microcirugía, además, como anticoagulantes en el contexto de órganos artificiales o en la hemodiálisis. Los compuestos se utilizan, además, en la limpieza de catéteres y equipo médico auxiliar en el caso de pacientes in vivo, o como anticoagulantes para la conservación de sangre, plasma y otros productos de la sangre in vitro. Los compuestos acordes a la invención se utilizan, además, en dichas afecciones en las que la coagulación de la sangre contribuye de modo decisivo con el desarrollo de la enfermedad o representa una fuente de la patología secundaria, por ejemplo, cáncer inclusive metástasis, enfermedades infecciosas inclusive artritis, así como diabetes.

Los compuestos acorde a la invención se utilizan, además, en la aplicación para el tratamiento de migraña (F.Morales- Asin et al., Headache (Migraña), 40, 2000, 45-47).

En el tratamiento de las enfermedades descritas también se utilizan los compuestos acordes a la invención en combinación con otros compuestos de acción trombolítica, por ejemplo, con el activador tisular del plasminógeno (tissue plasminogen activator t-PA, t-PA modificado, estreptoquinasa o uroquinasa. Los compuestos acordes a la invención se agregan junto con las demás sustancias mencionadas, o bien al mismo tiempo o sucesivamente. Se prefiere especialmente agregar al mismo tiempo la aspirina, para evitar una nueva formación de trombos. Los compuestos acordes a la invención también se utilizan en combinación con los antagonistas de los receptores de plaquetas de la glicoproteína (IIb/IIIa), que inhiben la agregación de las plaquetas de sangre.

El objeto de la presente 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 acorde a la reivindicación 1, así como sus sales, caracterizados porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde:

R<sup>1</sup>, T, W, X e Y tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III

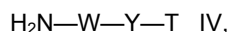


en donde:

D tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

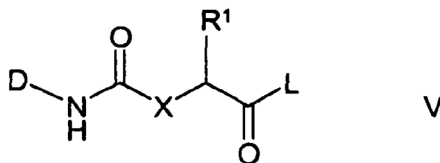
o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde W, Y y T tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V



en donde:

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de modo funcionalmente reactivo,

5 R<sup>1</sup>, X y D tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

o

c) se convierte un radical R<sup>1</sup> en otro radical R<sup>1</sup>,

por oxidación del radical R<sup>1</sup> y/o convirtiendo una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

10 Es objeto de la presente invención también formas ópticamente activas (estereoisómero), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden acumulaciones de moléculas de disolventes inertes en los compuestos que se conforman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

Se entiende por derivados de uso farmacéutico, por ejemplo, las sales de los compuestos acordes a la invención, también denominados compuestos prodrug.

15 Se entiende, por derivados profármaco, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, compuestos de la fórmula I derivados de azúcares u oligopéptidos, que en el organismo son divididos rápidamente hasta obtener los compuestos efectivos acordes a la invención. Entre ellos también se encuentran los derivados de polímeros biodegradables de los compuestos acordes a la invención, por ejemplo, los descritos en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 Es objeto de la presente invención también las mezclas de los compuestos acordes a la invención, de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en una relación de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De modo especialmente preferido se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Para todos los radicales que se presentan múltiples veces, vale que su significados son independientes entre sí.

En todos los casos, si no se indica expresamente lo contrario, los radicales o parámetros R<sup>1</sup>, D, W, T, X e Y tienen los significados indicados en la fórmula I.

25 A es alquilo, no ramificado (lineal) o de cadena ramificada y presenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A es, preferentemente, metilo, además, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, asimismo, 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, preferentemente, por ejemplo, trifluormetilo.

30 A es, de modo especialmente preferido, alquilo con 1 -6 átomos de C, preferentemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo o trifluormetilo.

El cicloalquilo tiene 3-7 átomos de C y significa, preferentemente, ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Hal es, preferentemente, F, Cl o Br, pero también I.

35 Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-flúorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, preferentemente, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o

3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-iodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-flúor-3-clorofenilo, 2-flúor-4-bromofenilo, 2,5-diflúor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-flúor-4-metoxifenilo o 2,5- dimetil-4-clorofenilo.

5 Ar es, preferentemente, por ejemplo, fenilo insustituído o mono, bi o trisustituído por Hal, A, OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup> o CN. Ar es, preferentemente, sobre todo, por ejemplo, fenilo insustituído o mono o bisustituído por Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>2</sup> o CN, como, por ejemplo, fenilo, 2-metilsulfonilfenilo, 2-aminosulfonilfenilo, 2-, 3- oder 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-bromofenilo, 3-flúor-4-metoxifenilo, 4-trifluórometoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-cianofenil o 4-etoxicarbonilfenilo. de modo especialmente preferido, Ar significa fenilo, 4-clorofenilo o 2-metilsulfonilfenilo insustituído.

10 Y significa, preferentemente, Ar-diilo, de modo especialmente preferido, 1,4-fenileno insustituído o monosustituído por A, Cl o F.

Y significa, especialmente, 1,3- oder 1,4-fenileno insustituído o monosustituído por metilo, etilo, propilo, Cl o F.

Y es, de modo especialmente preferido, fenileno insustituído o monosustituído por A.

Preferentemente, W está ausente.

15 D es, especialmente, fenilo monosustituído por Hal.

D es, de modo especialmente preferido, 4-clorofenilo.

R<sup>1</sup> es, preferentemente, por ejemplo, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, monosustituído por S(O)<sub>m</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, S(=O)(=NR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> o PO(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, en donde R<sup>2</sup> es, preferentemente, H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C.

20 R<sup>2</sup> es, preferentemente, por ejemplo, H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, de modo especialmente preferido, H.

n es, preferentemente, 0 o 1.

m es, preferentemente, 2.

25 T es, preferentemente, un heterociclo mononuclear saturado o insaturado con 1 a 2 átomos de N y/o O, que puede estar mono o bisustituído por oxígeno carbonilo, OH u OA.

30 T es, de modo especialmente preferido, por ejemplo, piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxo-azepan-1-ilo), 2-hidroxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-ilo, 5,6- dihidro- 1H-pirimidin-2-oxo-1-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-ilo o 4H-[1,4]oxazin-4-ilo.

Es de modo especialmente preferido 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo.

Si Y es 1,4-piperidinilo, entonces T también es, preferentemente, por ejemplo, R<sup>2</sup>, H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, o cicloalquilo, por ejemplo, isopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

35 Los compuestos de la fórmula I pueden presentar uno o múltiples centros quirales y por ello se presentan en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

40 Correspondientemente, objeto de la invención son, especialmente, aquellos compuestos de la fórmula I en los cuales al menos uno de los radicales mencionados presenta uno de los significados preferidos indicados. Un conjunto preferido de compuestos puede ser expresado por la siguiente fórmula parcial Ia, que se corresponde con la fórmula I y en la cual los radicales no especificados poseen el significado de la fórmula I, en donde, sin embargo, en la valen los siguientes significados:

D es fenilo monosustituído por Hal,

R<sup>1</sup> es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, monosustituído por S(O)<sub>m</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, S(=O)(=NR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> o PO(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>.

R<sup>2</sup> es H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C,

W es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

X es NH u O,

Y es fenilo insustituido o monosustituido por A,

5 T es piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxo-azepan-1-ilo), 2-hidroxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-on-2-ilo, 5,6-dihidro-1H-pirimidin-2-oxo-1-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-ilo o 4H-[1,4]oxazin-4-ilo, o N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> y si Y =piperidin1,4-diilo, también R<sup>2</sup> o cicloalquilo,

10 A es alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-10 átomos de C,

en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser sustituidos por átomos de O o S y/o por grupos -CH=CH- y/o también 1-7 átomos de H pueden ser sustituidos por F,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 1 o 2

15 n 0, 1 o 2;

así como sus sales de uso farmacéutico, solvatos y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

20 Los compuestos de la fórmula I y también las materias primas para su obtención están fabricados según métodos en sí conocidos, como los descritos en la literatura (por ejemplo, en obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart), a saber, en condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las conversiones mencionadas. A su vez, también se pueden utilizar variantes conocidas no mencionadas en mayor detalle aquí.

Si se desea, las materias primas también pueden ser conformadas in situ, de modo que no sean aisladas de la mezcla de reacción, sino que son convertidas inmediatamente hasta obtener los compuestos de la fórmula I.

25 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, preferentemente, convirtiendo los compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III. La conversión en general se lleva a cabo en un disolvente inerte, en presencia de un agente enlazante ácido, preferentemente, un hidróxido o un carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo, u otra sal en un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente, del potasio, sodio, calcio o cesio. También puede ser adecuada la adición de una base orgánica, como trietilamina, dimetilanimina, piridina o quinolina.

30 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción, entre, aproximadamente, 0° y 150°, normalmente, entre 20° y 130°.

35 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, agua; hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benzol, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléter como etilenglicol monometiléter o monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglimos); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); carbono-azufre; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

40 Los compuestos iniciales de las fórmula II y III generalmente son conocidos. Si son nuevos, también pueden ser obtenidos mediante métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse convirtiendo los compuestos de la fórmula IV con compuestos de la fórmula V.

45 En los compuestos de la fórmula V, L es, preferentemente, Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado con capacidad de reacción, por ejemplo, un éster activado, un imidazolido o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C, (preferentemente, metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente, fenil- o p-

tolilsulfonilo). Dichos radicales para la activación del grupo carboxi en típicas reacciones de acilización se conocen en la literatura (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart). Los ésteres activados se forman, adecuadamente, in situ, por ejemplo, agregando HOBt o N-hidroxisuccinimida.

5 La conversión en general se lleva a cabo en un disolvente inerte, en presencia de un agente enlazante ácido, preferentemente, un hidróxido o un carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo, u otra sal en un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente, del potasio, sodio, calcio o cesio. También puede ser adecuada la adición de una base orgánica, como trietilamina, dimetilamina, piridina o quinolina o un excedente de los componentes amina de la fórmula IV. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción, entre, aproximadamente, 0° y 150°, normalmente, entre 20° y 10 130°. Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofuran (THF) o dioxano; glicoléter como etilenglicol monometiléter o monoetiléter 15 (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglicol); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); carbono-azufre; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

20 Los compuestos de la fórmula I también pueden ser obtenidos, además, liberándolos de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o de hidrogenólisis.

Las materias primas preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que en lugar de uno o múltiples grupos amino y/o hidroxilo presentan grupos amino y/o hidroxilo correspondientes protectores, preferentemente, aquellos que en lugar de un átomo de H, unido a un átomo de N, portan un grupo amino protector, especialmente, aquellos que en lugar de un grupo HN portan un grupo R'-N, en donde R' es un grupo amino protector, y/o aquellos 25 que en lugar de un átomo H de un grupo hidroxilo portan un grupo protector hidroxilo, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo -COOH- portan un grupo -COOR", en donde R" es un grupo hidroxilo protector. También pueden encontrarse, en la molécula de la materia prima, múltiples grupos amino o hidroxilo iguales o diferentes protectores. En el caso de que los grupos protectores sean diferentes entre sí, en muchos casos pueden ser disociados de manera selectiva.

30 La expresión "grupo protector amino" es muy conocida y se refiere a grupos adecuados para proteger (para bloquear) un grupo amino de conversiones químicas pero que se pueden eliminar de manera sencilla después de llevar a cabo la reacción química deseada en otros puntos de la molécula. Los grupos típicos son, especialmente, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o alquilarilo insustituídos o sustituidos. Dado que los grupos amino protectores son extraídos de la reacción deseada (o de la secuencia de reacción), por lo demás, su tipo y tamaño no son 35 críticos; pero se prefieren aquellos con 1-20, especialmente, 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" se debe comprender en el sentido más amplio en el marco del presente procedimiento. Comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterociclos, así como, especialmente, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y, sobre todo, aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo como feniloacetilo; arilo como benzoilo o toluilo; arilooxycarbonilo como POA; alcoxycarbonilo como methoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (terc.-butiloxycarbonilo), 2-iodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo como CBZ ("carbobenzoilo"), 4-metoxibenzilooxycarbonilo, FMOC; arilosulfonilo como Mtr. Los grupos amino preferidos son BOC y Mtr, además, CBZ, Fmoc, benzoilo y acetilo.

45 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra, convenientemente y según el grupo protector utilizado, por ejemplo, con ácidos fuertes, con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesaria. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, los orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres, como tetrahidrofuran o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Asimismo, se pueden utilizar mezclas de los disolventes 50 mencionados. El TFA se utiliza, preferentemente, en excedente, sin adición de otro disolvente, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se hallan, convenientemente, entre, aproximadamente, 0 y 50°, preferentemente, se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

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



5 Los grupos protectores de separación hidrogenolítica (por ejemplo, CBZ o bencilo o la liberación de grupos amido de su derivado de oxadiazol), pueden ser disociados, por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrógeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo, de un catalizador de metal noble, como paladio, convenientemente, sobre un portador como el carbón). Como disolventes son adecuados los mencionados, especialmente, por ejemplo, los

10 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benzol, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléter como etilenglicol monometiléter o monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicol dimetiléter (diglimos); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); carbono-azufre; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

20 El grupo bifenilo-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> se utiliza, preferentemente, en forma de su derivado de terc.-butilo. La disociación del grupo terc.-butilo se lleva a cabo, por ejemplo, con TFA con o sin adición de un disolvente inerte, preferentemente, agregando una cantidad reducida de anisol (1-10 % en volumen).

Asimismo, es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, convirtiendo uno o múltiples radicales R<sup>1</sup>, D, E y/o W en uno o múltiples radicales R<sup>1</sup>, D, Y, y/o T, por ejemplo, por acilación de un grupo amino o grupo nitro (por ejemplo, por hidrogenación en níquel Raney o carbón Pd en un disolvente inerte como metanol o etanol) hasta obtener grupos amino.

25 Los ésteres pueden ser saponificados, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas de entre 0 y 100°.

Asimismo, se pueden acilar los grupos amino libres de manera usual, con un cloruro o anhídrido ácido, o alquilarlos con un halogenuro de alquilo insustituido o sustituido, convenientemente, en un disolvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y +30 °.

30 Si Y es 1,4-piperidinilo, la alquilación del nitrógeno de piperidina puede llevarse a cabo según métodos usuales.

Una base de la fórmula I puede ser convertida, con un ácido, en la correspondiente sal de adición de ácido, por ejemplo, convirtiendo cantidades equivalentes de base y de ácido en un disolvente inerte, como etanol, y una posterior evaporación. Para dicha conversión se pueden utilizar, especialmente, ácidos que producen sales fisiológicamente inocuas. Pueden utilizarse ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos de hidrógeno halogenado, como ácido de cloruro de hidrógeno o ácido de bromuro de hidrógeno, ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, además, ácidos orgánicos, especialmente, ácidos carbónicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos de una o múltiples bases, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilsuccínico, ácido masónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido dextrotartárico, ácido málico, ácido citrónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etano sulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzol sulfónico, ácido p-toluolsulfónico, ácido mono y disulfónico de naftalina y ácido sulfúrico láurico. Las sales con ácidos no inocuos fisiológicamente, por ejemplo, picratos, pueden ser utilizadas para el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de la fórmula I.

45 Por otro lado, los compuestos de la fórmula I con bases (por ejemplo, hidróxido o carbonato de sodio o de potasio) se pueden convertir en las correspondientes sales metálicas, especialmente, de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio. También pueden utilizarse las bases orgánicas fisiológicamente inocuas, por ejemplo, etanolamina.

50 Debido a su estructura molecular, los compuestos acordes a la invención de la fórmula I pueden ser quirales y por ello se pueden presentar en diferentes formas enantiomeras. Por ello, se pueden encontrar en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Dado que se puede diferenciar la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos acordes a la invención, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos el producto final, o incluso ya los productos intermedios en compuestos enantiómeros, pueden ser separados mediante medidas químicas o físicas conocidas por el especialista, o ser utilizados como tales en la síntesis.

5 En el caso de las aminas racémicas, a partir de la mezcla se forman diastereómeros, a través de la conversión con un separador de acción óptica. Como separadores son adecuados, por ejemplo, ácidos de acción óptica, como formas R y S de ácido dextrotartárico, ácido diacetildextrotartárico, ácido dibenzoildextrotartárico, ácido amigdalico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuados de protección N (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-benzolsulfonilprolina) o los diferentes ácidos sulfónicos de alcanfor, de acción óptica. También es ventajosa una separación enantiomérica cromatográfica mediante un separador de acción óptica (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros metacrilato del derivado quiral, fijados en gel de sílice). Como eluyente son adecuados, para ello, mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes, por ejemplo, hexano/isopropanol/ acetoniitrilo, por ejemplo, en una proporción de 82:15:3.

10 El objeto de la presente invención es, además, la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la obtención de preparaciones farmacéuticas, especialmente, en procesos no químicos. Además, se pueden dosificar en forma adecuada junto con, al menos, un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, eventualmente, en combinación con una o múltiples sustancias activas.

15 El objeto de la invención son, asimismo, medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.

20 Dichos medicamentos pueden ser utilizados en la medicina humana o veterinaria. Como sustancia portante pueden utilizarse sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para aplicación enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencilo, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación oral sirven, especialmente, los comprimidos, las pastillas, grageas, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, jugos o gotas, para la aplicación rectal, supositorios, para la aplicación parenteral, soluciones, preferentemente, soluciones oleosas o acuosas, asimismo, suspensiones, emulsiones o implantes, para la aplicación tópica, pomadas, cremas o talcos, o también como spray nasal. Los nuevos compuestos también pueden ser utilizados en forma liofilizada y los productos de liofilización obtenidos se pueden utilizar, a su vez, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Las preparaciones indicadas pueden ser esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares como deslizantes, conservantes, estabilizantes y/o reticulantes, emulsionantes, sales para influenciar en la presión osmótica, agentes depresores, colorantes, aromatizantes y/o múltiples otras sustancias activas, por ejemplo, una o múltiples vitaminas.

30 Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente inocuas pueden ser utilizados para combatir y prevenir enfermedades tromboembólicas como la trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, infecciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis tras angioplastia, claudicación intermitente, tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales.

35 Las sustancias acordes a la invención se dosifican, en general, preferentemente, en dosis de entre, aproximadamente, 1 y 500 mg, especialmente, entre 5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra, preferentemente, entre, aproximadamente, 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente depende, sin embargo, de factores muy diferentes, por ejemplo, de la efectividad de los compuestos especiales utilizados, de la edad, el peso corporal, el estado general de salud, sexo, alimentación, momento y vía de administración, velocidad de eliminación, combinación de medicamentos y gravedad de la respectiva enfermedad combatida con la terapia. Se prefiere la aplicación oral.

40 El objeto de la invención son, asimismo, medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y, al menos, otra sustancia de acción medicinal.

Es objeto de la invención, asimismo, un set (kit) conformado por paquetes separados de

45 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones,

y (b) una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal.

50 El set contiene recipientes adecuados, como cajitas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las cuales se encuentra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal, disuelta o en forma liofilizada.

Es objeto de la presente invención, asimismo, la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un

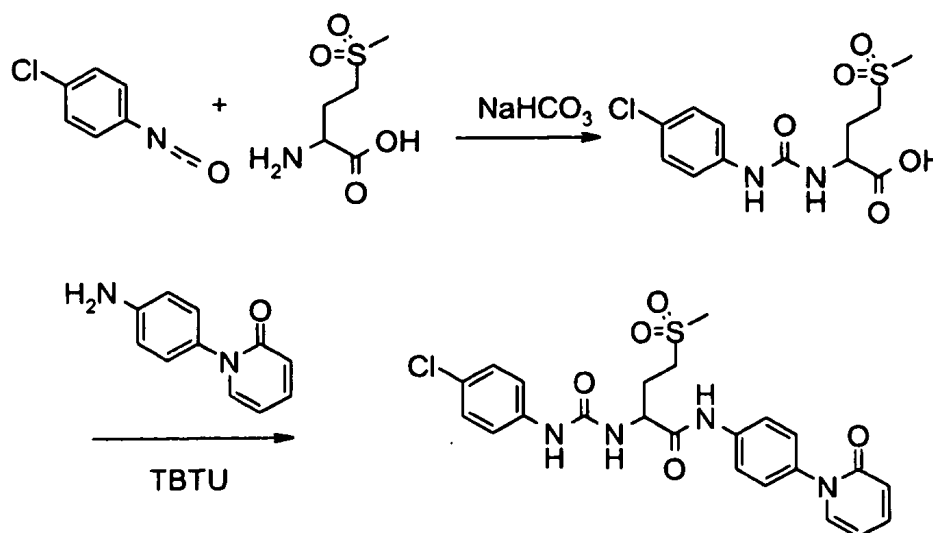
medicamento para el tratamiento de trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, infecciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis tras angioplastia, claudicación intermitente, migraña, tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales, en combinación con, al menos, otra sustancia de acción medicinal.

5 Todas las indicaciones de temperaturas anteriores y siguientes se efectúan en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento usual" significa que en caso de ser necesario se agrega agua, en caso de ser necesario, se regulan, según la constitución del producto final, los valores de pH entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores R<sub>f</sub> en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

10 Espectrometría de masas (MS): EI (ionización de choque electrónico) M<sup>+</sup>  
ESI (ionización por electrospray) (M+H)<sup>+</sup>  
FAB (bombardeo con átomos acelerados) (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 1 (ejemplo de comparación)

15 La obtención de 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



20 1.1 Una solución de 9,24 g (110 mmol) de carbonato de hidrógeno de sodio y 5,0 g (27,6 mmol) de ácido 2-amino-4-metansulfonilbutérico en 50 ml de agua se calientan a 80° C y se agregan 8,45 g (55,0 mmol) de 4-clorofenilisocianato. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a dicha temperatura. Se deja refrigerar y se filtra la precipitación obtenida. La materia filtrada se acidifica con 1 N de HCl y la precipitación obtenida se filtra y se seca:

ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4-metansulfonilbutérico como sustancia sólida; ESI 335.

25 1.2 Una solución de 167 mg (0,500 mmol) de ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4-metansulfonilbutérico y 93,1 mg (0,500 mmol) de 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona en 1 ml de DMF se mezcla con 209 mg (0,650 mmol) de tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1- iloxi)-dimetilamino-metilen]-dimetilamonio (TBTU) y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca sobre la solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, se filtra y se seca la precipitación obtenida: 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metansulfonil- butiramida ("1A") en forma de sustancia sólida incolora; ESI 503.

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida ("1 B"), ESI 504;

30 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida ("1C"), ESI 509;

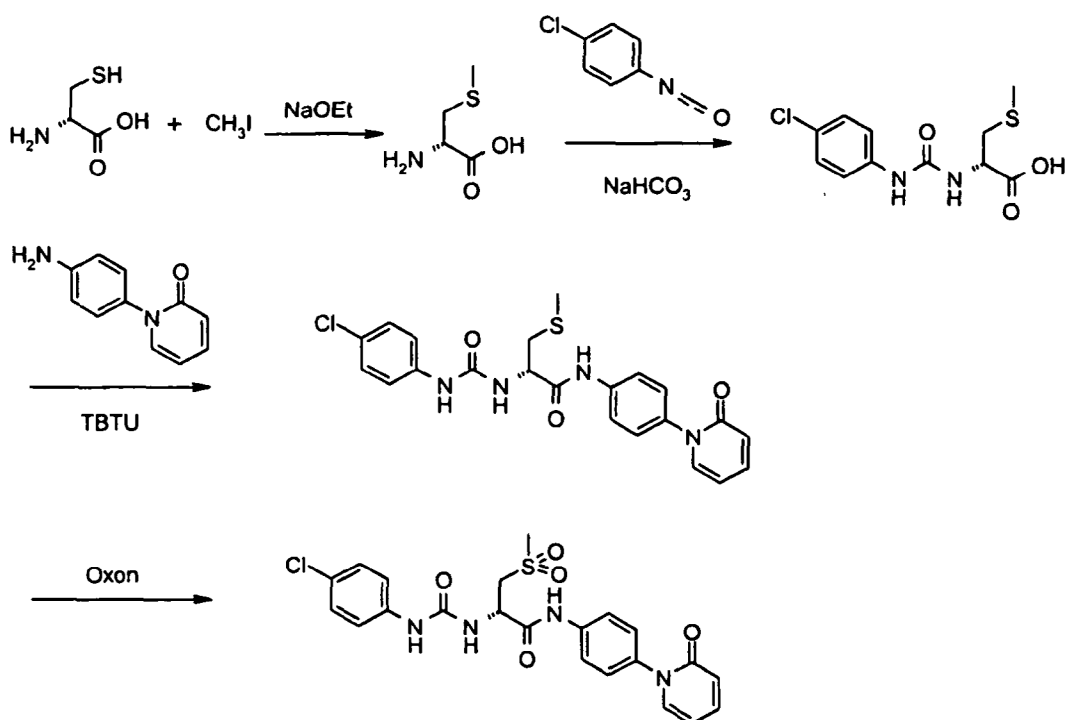
(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida ("2C"), ESI 509;

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida ("2D"), ESI 503;

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida, ESI 523;

### Ejemplo 2

- 5 La obtención de (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-metansulfonilpropionamida se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



- 2.1 Una suspensión de 25 g (142 mmol) de hidrato de D-cisteína-hidrocloruro en 350 ml de etanol se mezcla sucesivamente y bajo agitación con 13,0 g (565 mmol) de sodio. Tras la disolución del sodio se agregan por goteo 10,0 ml (160 mmol) de yoduro de metilo. Tras otros 30 min de agitación a temperatura ambiente se agrega agua a la mezcla de reacción, hasta obtener una solución transparente. Luego se agrega ácido acético hasta alcanzar un pH de 6. La mezcla de reacción se evapora in vacuo hasta alcanzar un volumen de, aproximadamente, 200 ml y se refrigera a 5° C. La precipitación obtenida es filtrada: Ácido (R)-2-amino-3-metilsulfanilpropiónico mezclado con acetato de sodio (relación en peso 35 : 65) como sustancia sólida incolora; ESI 136.

- 2.2 Una solución de 18,0 g (214 mmol) de carbonato de hidrógeno de sodio y 13,8 g (35,7 mmol) de ácido (R)-2-amino-3-metansulfanilpropiónico al 35 % en 200 ml de agua se calientan a 80° C y se agregan 11,0 g (71,6 mmol) de 4-clorofenilisocianato. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a dicha temperatura. Se deja refrigerar y se filtra la precipitación obtenida. La materia filtrada se acidifica con 1 N de HCl y la precipitación obtenida se filtra y se seca: ácido (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-3-metansulfanil-propiónico como sustancia sólida ligeramente verdosa; ESI 289.

- 2.3 Una solución de 1,00 g (03,46 mmol) de ácido (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-3-metilsulfanil-propiónico y 640 mg (3,44 mmol) de 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona en 5 ml de DMF se mezcla con 1,440 g de tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1- iloxi)-dimetilamino-metilen]-dimetilamonio (TBTU) y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca sobre la solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, se filtra y se seca la precipitación obtenida: (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-3-metilsulfanil-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-propionamida en forma de sustancia sólida incolora; ESI 457.

2.4 Una solución de 200 mg (0,438 mmol) de (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-3-metilsulfanil-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-propionamida en 10 ml de metanol se mezcla con una solución de 400 mg de Oxon en 6 ml de agua y la

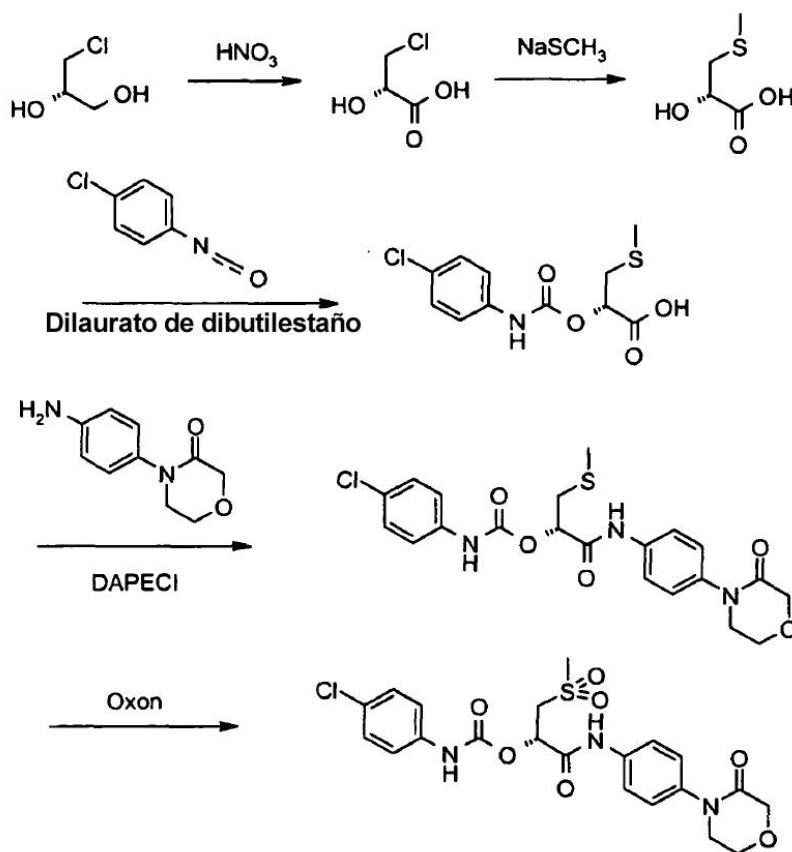
mezcla de reacción y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca sobre agua y se filtra y se seca la precipitación obtenida: (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida en forma de sustancia sólida incolora ("2A"); ESI 489.

En forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:

- 5 (S)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,  
 (S)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida, ("2B"), ESI 495;  
 (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida, ESI 509;  
 (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida, ESI 495.

### Ejemplo 3

- 10 La obtención de (R)-2-[N-(4-clorofenil)-carbamoiloxi]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



- 3.1 24 g (217 mmol) de (S)-3-cloro-1,2-propandiol se disuelven en 60 ml de ácido nítrico al 65 %, mantenido a 0° C. La solución se calienta durante 30 min a 70 °C y, posteriormente, 15 min a 100 °C. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se agregan 15 g de carbonato de hidrógeno de sodio y se extrae con terc.-butilmetiléter. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se evapora y el producto restante de cloroformo se cristaliza: ácido (R)-3-cloro-2-hidroxipropiónico como agujas incoloras con un punto de fusión de. 93 °C, ESI 125.

- 3.2 Una solución de 5,00 g (40,2 mmol) de ácido (R)-3-cloro-2-hidroxipropiónico en 80 ml de metanol se mezclan con 11,2 g (160 mmol) de metanotiolato de sodio y se calientan a ebullición durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra y la materia filtrada se evapora. El producto restante se acidifica con 2 N de HCl y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora: ácido (R)-2-hidroxi-3-metilsulfanilpropiónico en forma de aceite amarillento; ESI 137.

5 3.3 Una solución de 3,70 g (27,2 mmol) de ácido (R)-2-hidroxi-3-metil-sulfanilpropiónico y 4,18 g (27,2 mmol) de 4-clorofenilisocianato en 50 ml de diclorometano se mezclan con 400 mg (0,63 mmol) de dilaurato de dibutilestaño y se calientan durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dispone sobre agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora: ácido (R)-2-(4-clorofenilcarbamoiloxi)-3-metilsulfanil-propiónico como sustancia sólida incolora; ESI 290.

10 3.4 Una solución de 1,00 g (03,45 mmol) de ácido (R)-2-(4-clorofenilcarbamoiloxi)-3-metilsulfanilpropiónico, 663 mg (03,45 mmol) de 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona y 863 mg (4,00 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidhidrocloruro (DAPECI) en 3 ml de DMF se calienta durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca sobre la solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio y se filtra la precipitación obtenida: (R)-2-[N-(4-clorofenil)-carbamoiloxi]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfanil-propionamida en forma de sustancia sólida incolora; ESI 464.

15 3.5 Una solución de 775 mg (1,67 mmol) de -2-metilsulfanil-1-[4-(3-oxomorfolin- 4-il)-fenilcarbamoil]-etiléster de ácido (R)-(4-clorofenil)-carbamina en 50 ml de metanol se mezcla con una solución de 2,7 g de oxon en 30 ml de agua y la mezcla de reacción y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca sobre agua y se filtra y se seca la precipitación obtenida: (R)-2-[N-(4-clorofenil)-carbamoiloxi]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida ("1 C") en forma de sustancia sólida incolora; ESI 496.

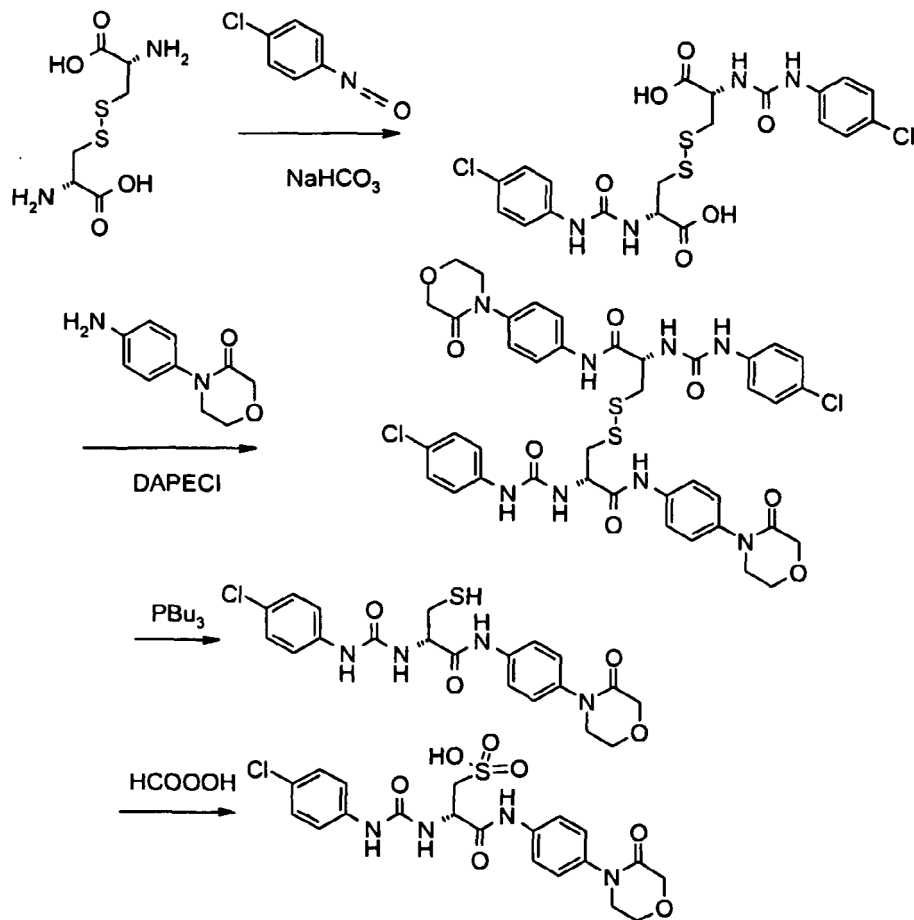
De manera análoga se obtiene

(S)-2-[N(4-clorofenil)-carbamoiloxi]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,

2-[N-(4-clorofenil)-carbamoiloxi]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida, ESI 490.

#### 20 **Ejemplo 4**

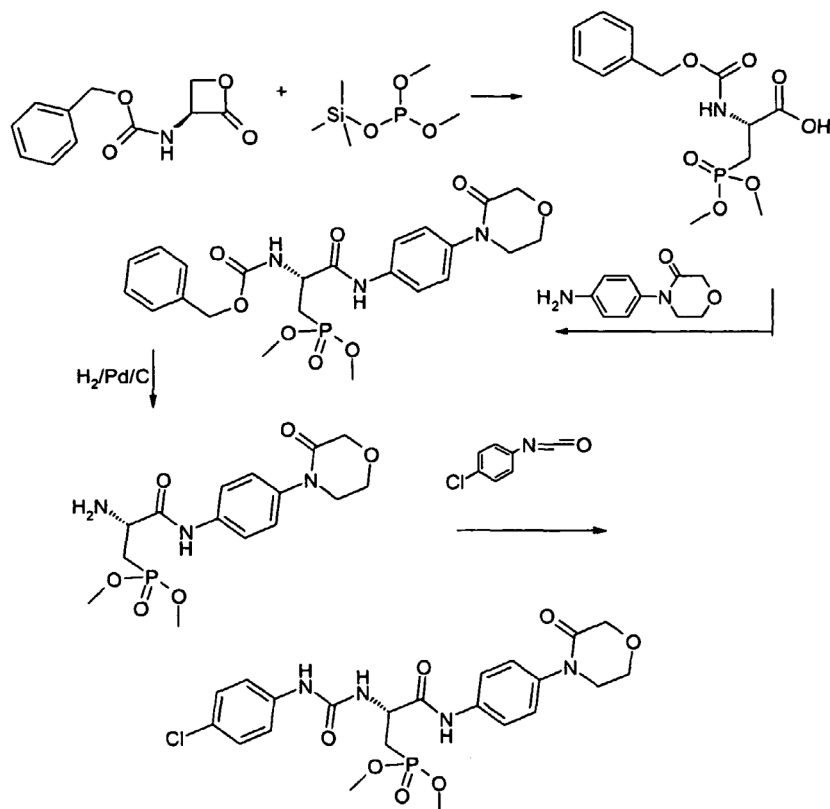
La obtención de 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-sulfo-propionamida se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



De manera análoga se obtiene 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-sulfo-propionamida.

### Ejemplo 5

5 La obtención de 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



5.1 De manera análoga a la literatura (Lohse, P. A., Felber, R., Tetrahedron Lett., 39; (1998); 2067-2070), a partir de 0,5 g (2,26 mmol) de N-benciloxycarbonyl-L-serin-β-lactona y 5 ml de dimetiltrimetilsililfosfita se obtienen 0,5 g (64,2%) de ácido (S)-2-benciloxycarbonylamino-3-(dimetoxi-fosforil)-propiónico como aceite incoloro, ESI 331.

5 5.2 De modo análogo al ejemplo 3, 3.4 a partir de 0,48 g (1,45 mmol) de ácido (S)-2-benciloxycarbonylamino-3-(dimetoxifosforil)-propiónico y 0,28 g (1,45 mMol) de 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona se obtienen 0,4 g (53,2 %) de (S)-2-(benciloxycarbonylamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida como aceite incoloro, ESI 505.

10 5.3 La mezcla de 0,39 g (0,78 mMol) de (S)-2-(benzi)oxycarbonylamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida y 0,4 g de 5 % de paladio/carbono en 30 ml de metanol se hidrogena hasta que no sea absorbido más hidrógeno. Posteriormente se mezcla la mezcla de reacción y la materia filtrada se reduce hasta estar seca. Se obtiene 0,27 g de (S)-2-amino-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida como aceite incoloro, ESI 371.

15 5.4 La solución de 0,2 g (0,54 mmol) de dimetiléster de ácido (S)-{2-amino-2-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]carbamoil]-etil}-fosfónico y 0,092 g (0,54 mMol) de 4-clorofenilisocianato en 10 ml de diclorometano se calienta durante 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución de cloruro de metileno es lavada sucesivamente con, respectivamente, 10 ml de 1N de ácido clorhídrico, solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio y agua y se seca con sulfato de sodio. Tras la extracción del disolvente, el material restante es mezclado con 10 ml de dietiléter y se filtra la precipitación blanca obtenida. Se obtiene de ese modo 0,28 g (100 %) de (S)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-dimetoxifosforil)-propionamida ("1 D"), ESI 525.

En forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida, ESI 525;

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida, ESI 539 y

(S)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida, ESI 539.

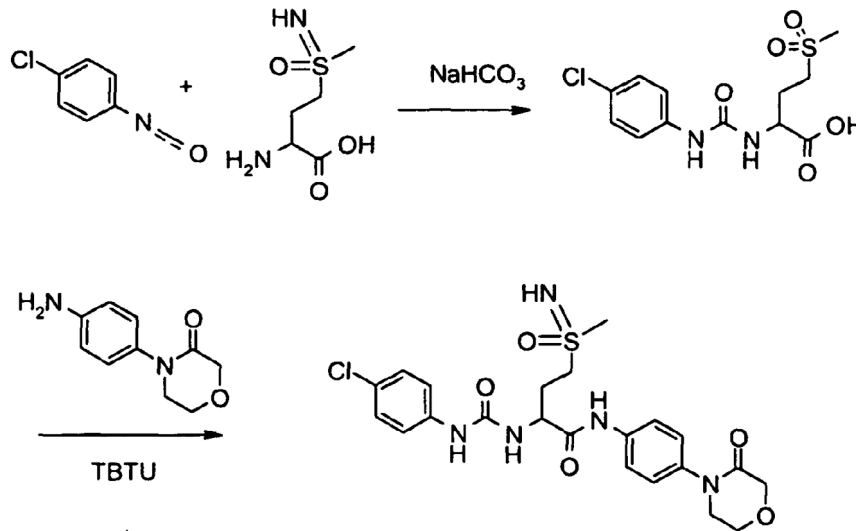
25 De manera análoga se obtiene 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida.



A través de la hidrólisis se obtiene a partir de ello 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-fosfopropionamida.

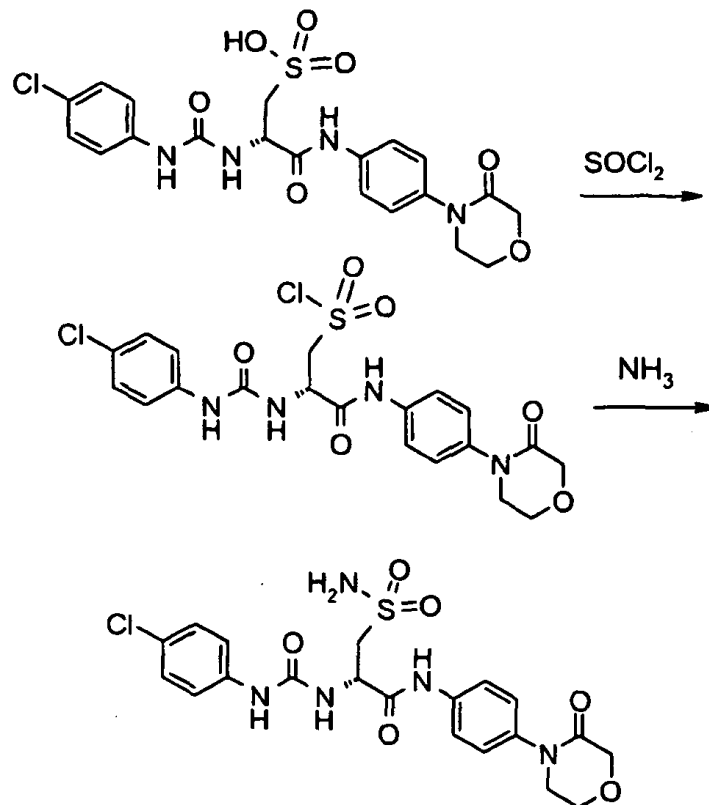
**Ejemplo 6**

5 La obtención de 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-(metansulfoximinil)-butiramida se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



**Ejemplo 7**

La obtención de 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-sulfoamiloil-propionamida se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:

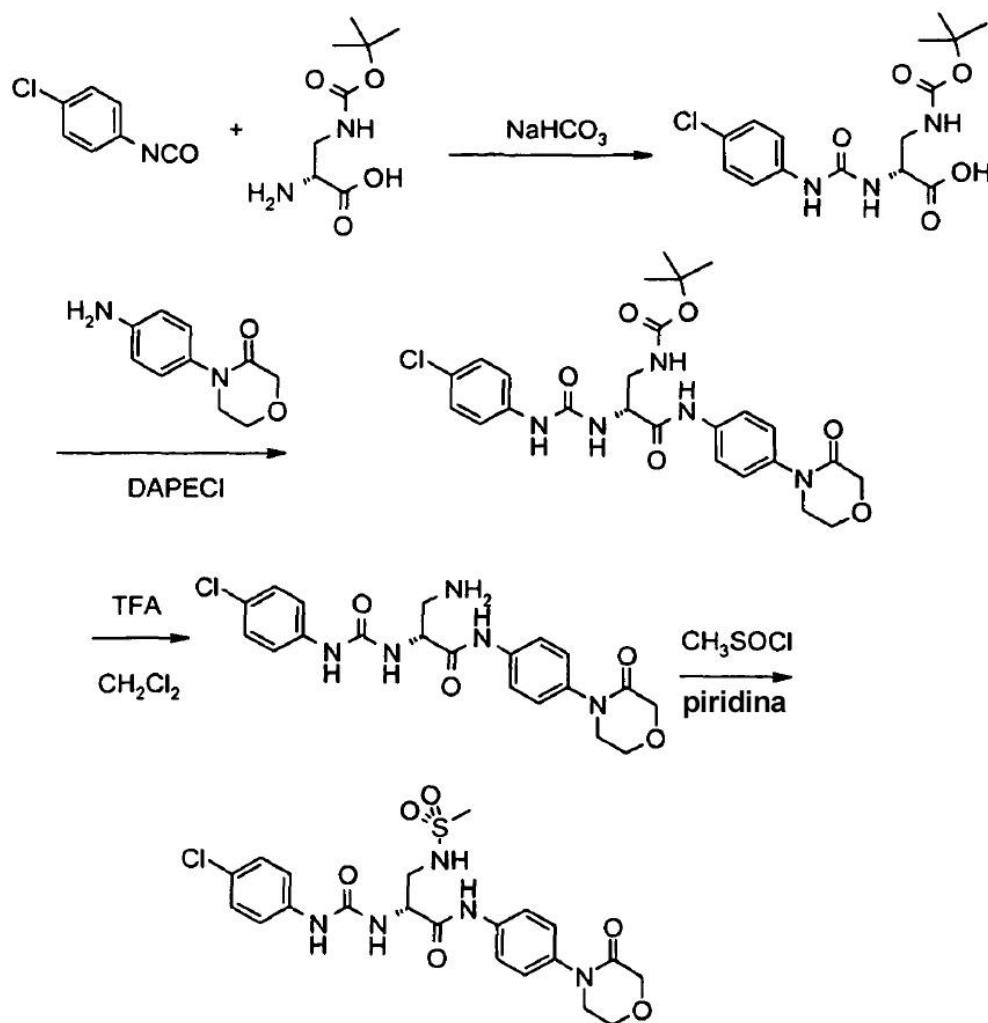


De manera análoga se obtiene 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-sulfamoil-propionamida.

### Ejemplo 8

La obtención de 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonilaminopropionamida se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:

5

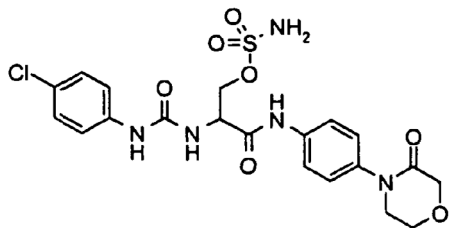


De manera análoga se obtiene el compuesto

amida de ácido (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-5-metansulfonilamino-valeriánico, ESI 552.

**Ejemplo 9**

La obtención de 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-sulfoamoil-propionamida



se puede llevar a cabo a través de la conversión del derivado hidroxilo de isocianato de clorosulfonilo.

- 5 Correspondientemente se obtiene (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-sulfamoiloxi-propionamida, ESI 512.

Datos farmacológicos (afinidad con los receptores)

Compuesto N°	FXa-IC <sub>50</sub> [M]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [M]
"1A"	2,8 x 10 <sup>-8</sup>	2,8 x 10 <sup>-8</sup>
"1B"	4,2 x 10 <sup>-8</sup>	4,3 x 10 <sup>-8</sup>
"1C"	5,9 x 10 <sup>-8</sup>	5,8 x 10 <sup>-8</sup>
"2A"	6,4 x 10 <sup>-9</sup>	1,2 x 10 <sup>-8</sup>
"1C"	1,1 x 10 <sup>-8</sup>	2,3 x 10 <sup>-8</sup>
"1D"	8,5 x 10 <sup>-8</sup>	

Los siguientes ejemplos corresponden a medicamentos:

10 **Ejemplo A: Frascos para inyección**

Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I y 5 g de disodio hidrogeno fosfato es regulada en 3 l de agua bidestilada con 2 n de ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH de 6,5, es sometida a filtración estéril, trasvasada a frascos para inyección, liofilizada en condiciones estériles y cerrada estérilmente. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

15 **Ejemplo B: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se la vierte en moldes y se la deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

**Ejemplo C: Solución**

- 20 Se prepara una solución de 1 g de una sustancia activa de la fórmula I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1 l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede ser utilizada en forma de gotas para los ojos.

**Ejemplo D: Pomada**

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**Ejemplo E: Pastillas**

5 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensan de manera usual para obtener pastillas, de modo tal que cada pastilla contenga 10 mg de sustancia activa.

**Ejemplo F: Grageas**

De manera análoga al ejemplo E, se prensan los comprimidos que luego son revestidos de manera habitual con un baño de sacarosa, fécula de patata, talco, traganto y colorante.

10 **Ejemplo G: Cápsulas**

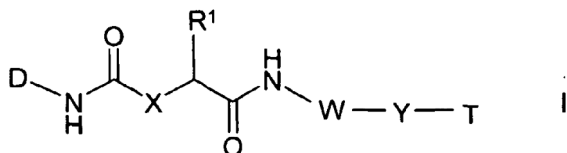
2 kg de sustancia activa de la fórmula I se rellenan de manera habitual en cápsulas de gelatina rígida, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

**Ejemplo H: Ampollas**

15 Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada es sometida a filtrado estéril, trasvasada a ampollas, liofilizada en condiciones estériles y cerrada de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



en donde:

D es fenilo monosustituido por Hal,

5  $R^1$  es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, monosustituido por  $S(O)_mR^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_3R^2$ ,  $S(=O)(=NR^2)R^2$ ,  $NR^2SO_2R^2$ ,  $OSO_2R^2$ ,  $OSO_2N(R^2)_2$  o  $PO(OR^2)_2$ ,

$R^2$  es H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C,

W es  $-(CH_2)_n-$ ,

X es NH u O,

10 Y es Ar-diilo

T es piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxo-azepan-1-ilo), 2-hidroxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-ilo, 5,6-dihidro-1H-pirimidin-2-oxo-1-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-ilo o 4H-[1,4]oxazin-4-ilo, o  $N(R^2)_2$  y si Y = piperidin-1,4-diilo, también  $R^2$  o cicloalquilo,

15 A es alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-10 átomos de C,

en donde uno o dos grupos  $CH_2$  pueden ser sustituidos por átomos de O o S y/o por grupos  $-CH=CH-$  y/o también 1-7 átomos de H pueden ser sustituidos por F,

Ar es fenilo insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A,  $OR^2$ ,  $SO_2A$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $COOR^2$  o CN,

20 Hal es F, Cl, Br o I,

m es 1 o 2

n es 0, 1 o 2,

así como sus sales de uso farmacéutico, solvatos y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

25 2. Compuestos acordes a la reivindicación 1,

en donde:

D es fenilo monosustituido por Hal,

$R^1$  es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, monosustituido por  $S(O)_mR^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_3R^2$ ,  $S(=O)(=NR^2)R^2$ ,  $NR^2SO_2R^2$ ,  $OSO_2R^2$ ,  $OSO_2N(R^2)_2$  o  $PO(OR^2)_2$ ,

30  $R^2$  es H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C,

W es  $-(CH_2)_n-$ ,

X es NH u O,

Y es fenileno insustituido o monosustituido por A,

5 T es piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxo-azepan-1-ilo), 2-hidroxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-ilo, 5,6-dihidro-1H-pirimidin-2-oxo-1-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-ilo o 4H-[1,4]oxazin-4-ilo, o  $N(R^2)_2$  y si Y = piperidin-1,4-diilo, también  $R^2$  o cicloalquilo,

A es alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-10 átomos de C,

en donde uno o dos grupos  $CH_2$  pueden ser sustituidos por átomos de O o S y/o por grupos  $-CH=CH-$  y/o también 1-7 átomos de H pueden ser sustituidos por F,

10 Y es fenileno insustituido o monosustituido por A,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 1 o 2

n es 0, 1 o 2,

15 así como sus sales de uso farmacéutico, solvatos y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos acordes a la reivindicación 1,

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida,

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida,

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida,

20 (R)-2-(3-(4-clorofenil)-ureido)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,

(S)-2-(3-(4-clorofenil)-ureido)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,

(S)-2-[N-(4-clorofenil)-carbamoiloxi]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,

(R)-2-[N-(4-clorofenil)-carbamoiloxi]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida,

25 (S)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,

2-[N-(4-clorofenil)-carbamoiloxi]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-sulfo-propionamida,

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-sulfo-propionamida,

(S)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida,

30 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida,

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-fosfono-propionamida,

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-(metansulfoximin-il)-butiramida,

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-sulfamoil-propionamida,

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-amino-propionamida,

2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-sulfamoiloxi-propionamida,

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-fenil]-3-metansulfonil-propionamida,

amida de ácido (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-5-metansulfonilamino-valeriánico,

5 (R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metansulfonil-butiramida,

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-sulfamoiloxi-propionamida,

(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida,

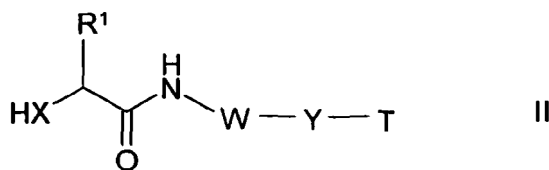
(R)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida,

(S)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-(dimetoxi-fosforil)-propionamida,

10 así como sus sales de uso farmacéutico, solvatos y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

4. Procedimiento para la obtención de de compuestos de la fórmula I, acordes a las reivindicaciones 1-3, así como sus sales solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, **caracterizado porque**

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

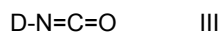


15

en donde:

R<sup>1</sup>, T, W, X e Y tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



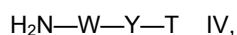
20

en donde:

D tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

o

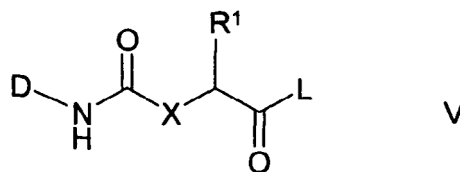
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



25

en donde W, Y y T tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V



en donde:

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de modo funcionalmente reactivo, y

R<sup>1</sup>, X y D tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

5 o

c) se convierte un radical R<sup>1</sup> en otro radical R<sup>1</sup>,

por oxidación del radical R<sup>1</sup> y/o convirtiendo una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

10 **5.** Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 3 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.

**6.** Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 3 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones y, al menos, otra sustancia de acción medicinal.

15 **7.** Utilización de compuestos acordes a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 3 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la obtención de un medicamento para el tratamiento de trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, infecciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis tras angioplastia, claudicación intermitente, migraña, tumores, afecciones tumorales y/o metástasis tumorales.

**8.** Set (kit), que consiste en empaques separados de

20 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I acorde a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 3 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal.

25 **9.** Utilización de compuestos acordes a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 3 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, infecciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis tras angioplastia, claudicación intermitente, migraña, tumores, afecciones tumorales y/o metástasis tumorales, en combinación con, al menos, otra sustancia de acción medicinal.