

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 497**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 211/76 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02760242 .4**

96 Fecha de presentación: **12.07.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1414456**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

54 Título: **Derivados de fenilo como inhibidores de factor XA**

30 Prioridad:
08.08.2001 DE 10139060

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.03.2012

73 Titular/es:
**MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:
**DORSCH, Dieter;
CEZANNE, Bertram;
TSAKLAKIDIS, Christos;
MEDERSKI, Werner;
GLEITZ, Johannes y
BARNES, Christopher**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

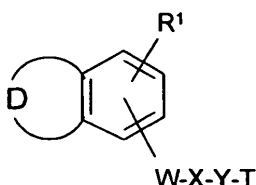
ES 2 377 497 T3

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 fenilo como inhibidores de factor XA

La presente invención hace referencia a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula 1



5

donde

10 D significa una cadena de alquileo de 3 a 4 miembros, saturada, total o parcialmente insaturada, en la cual 1 a 3 átomos de C pueden estar reemplazados por N y/o 1 a 2 átomos de C pueden estar reemplazados por 1 a 2 átomos de O y/o 1 a 2 átomos de S, en cuyo caso, sin embargo, se reemplazan a lo sumo hasta 3 átomos de C y en cuyo caso, adicionalmente, puede surgir una sustitución sencilla, doble o triple de la cadena de alquileo y/o de un nitrógeno que allí se encuentre por Hal, A, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-cicloalquilo}$, OR^2 , $\text{N(R}^2\text{)}_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON(R}^2\text{)}_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 y/o $\text{S(O)}_m\text{A}$, y en cuyo caso un grupo CH_2 también puede estar reemplazado, además, por un grupo C=O ,

R^1 significa H, Hal, A, OR^2 , $\text{N(R}^2\text{)}_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON(R}^2\text{)}_2$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$ o $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-cicloalquilo}$,

15 R^2 significa H, A, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$ o $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-cicloalquilo}$,

R^3 significa H o A,

W significa $-\text{C(R}^2\text{)}_2-$, $-\text{[C(R}^2\text{)}_2\text{]}_2-$, $-\text{OC(R}^2\text{)}_2-$ o $-\text{NR}^2\text{C(R}^2\text{)}_2-$,

X significa CONR^2 , $\text{CONR}^2\text{C(R}^3\text{)}_2$, $-\text{C(R}^3\text{)}_2\text{NR}^2$ o $-\text{C(R}^3\text{)}_2\text{NR}^2\text{C(R}^3\text{)}_2$,

Y significa alquileo, cicloalquileo, Het-diilo o Ar-diilo,

20 T significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado o insaturado, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual está mono-, di- o trisustituido por oxígeno de carbonilo y puede estar mono-, di- o trisustituido además por Hal, A, $[\text{C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-cicloalquilo}$, OR^2 , $\text{N(R}^2\text{)}_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON(R}^2\text{)}_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON(R}^2\text{)}_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 y/o $\text{S(O)}_m\text{A}$,

25 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C, donde uno o dos grupos CH_2 por átomos de O o de S y/ o por grupos $-\text{CH=CH}-$ y/o también 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos por Hal, A, OR^3 , $\text{N(R}^3\text{)}_2$, NO_2 , CN , COOR^3 , $\text{CON(R}^3\text{)}_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON(R}^3\text{)}_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N(R}^3\text{)}_2$, $\text{S(O)}_m\text{A}$,

30 Het significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o mono-, di- o trisustituido por oxígeno de carbonilo, Hal, A, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}^1$, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-cicloalquilo}$, OR^2 , $\text{N(R}^2\text{)}_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON(R}^2\text{)}_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON(R}^2\text{)}_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 y/o $\text{S(O)}_m\text{A}$,

Het¹ significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 2 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono-, di- o trisustituido por oxígeno de carbonilo, Hal, A, OR^2 , $\text{N(R}^2\text{)}_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON(R}^2\text{)}_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON(R}^2\text{)}_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 y/o $\text{S(O)}_m\text{A}$,

35 Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

m significa 0, 1 o 2,

así como a sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Es objeto de la presente invención encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellas que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

5 Se encontró que los compuestos reivindicados de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas junto con una buena tolerancia. Principalmente muestran propiedades de inhibición del factor Xa y, por lo tanto, pueden emplearse para combatir y prevenir enfermedades tromboembólicas, como trombosis, infarto del miocardio, aterosclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina pectoris (de pecho), restenosis después de angioplastia y claudicatio intermittens.

10 Los compuestos de la invención de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden ser además inhibidores de los factores de coagulación factor VIIa, factor IXa y trombina de la cascada de la coagulación sanguínea.

15 Los derivados aromáticos de amidina con efecto antitrombótico se conocen, por ejemplo, de las EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 o WO 00/71516. Las guanidinas cíclicas para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas se describen, por ejemplo, en la WO 97/08165. Heterociclos aromáticos con factor Xa de actividad inhibitoria se conocen, por ejemplo, de la WO 96/10022. N-[(aminoiminometil)-fenilalquil]-azaheterocicliclamidas sustituidas como inhibidores de factor Xa se describen en WO 96/40679.

Otros inhibidores de factor Xa heterocíclicos también se describen en la WO 00/71510 A2.

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

25 El factor Xa es una de las proteasas involucradas en el proceso complejo de la coagulación sanguínea. El factor Xa cataliza la conversión de la protrombina en trombina. La trombina disocia el fibrinógeno en monómeros de fibrina, los cuales, después de entrecruzarse, contribuyen elementalmente a la formación del trombo. Una inhibición de la trombina puede, sin embargo, inhibir la formación de la fibrina involucrada en la formación del trombo.

La medición de la trombina puede efectuarse, por ejemplo, por el método de G. F. Cousins y colaboradores, en Circulation 1996, 94, 1705-1712.

Una inhibición del factor Xa puede prevenir de este modo que se forme la trombina

30 Los compuestos de la invención de la fórmula I de acuerdo con la invención y sus sales intervienen en el proceso de la coagulación sanguínea inhibiendo el factor Xa y de esta forma inhiben la aparición de trombos.

La inhibición del factor Xa por parte de los compuestos de la invención y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica pueden determinarse por métodos usuales in vitro o in vivo. Un método apropiado es descrito, por ejemplo! por J. Hauptmann y colaboradores, en Thrombosis and Haemostasis 1990, 63, 220-223.

35 La medición del factor Xa puede efectuarse, por ejemplo, por el método de T. Hara y colaboradores, en Thromb. Haemostas. 1994, 71, 314-319.

El factor de coagulación VIIa inicia la parte extrínseca de la cascada de la coagulación después de unirse al factor tisular y contribuye a la activación del factor X para dar el factor Xa. Una inhibición del factor VIIa previene de esta manera la aparición del factor Xa y, con esto, la posterior formación de la trombina.

40 La inhibición del factor VIIa por parte de los compuestos de la invención y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica pueden determinarse por métodos usuales in vitro o in vivo. Un método usual para la medición de la inhibición del factor VIIa es descrito, por ejemplo, por H. F. Ronning y colaboradores, en Thrombosis Research 1996, 84, 73-81.

45 El factor de coagulación IXa se genera en la cascada intrínseca de la coagulación y participa igualmente en la activación del factor X para dar el factor Xa. Una inhibición del factor IXa puede prevenir, por lo tanto, la formación del factor Xa de un modo diferente.

La inhibición del factor IXa por parte de los compuestos de la presente invención y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica pueden determinarse por métodos convencionales in vitro o in vivo. Un método

apropiado es descrito, por ejemplo, por J. Chang y colaboradores, en Journal of Biological Chemistry 1998, 273, 12089-12094.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse además para el tratamiento de tumores, patologías tumorales y/o metástasis tumorales.

- 5 Una correlación entre el factor tisular TF / factor VIIa y el desarrollo de diversos tipos de cáncer ha sido indicada por T. Taniguchi y N.R. Lemoine en Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59.

Las publicaciones presentadas a continuación describen una acción antitumoral de los inhibidores de TF-VII y del factor Xa en el caso de diversos tipos de tumores:

- 10 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

- 15 Los compuestos de fórmula 1 según la reivindicación 1 pueden emplearse como principios activos de medicamentos en medicina humana y veterinaria, principalmente para el tratamiento y prevención de patologías tromboembólicas tales como trombosis, infarto de miocardio, aterosclerosis, inflamación, apoplejía, angina de pecho, restenosis posterior a angioplastia, claudicatio intermittens, trombosis venosa, embolia pulmonar, trombosis arterial, isquemia de miocardio, angina inestable y ataque de apoplejía causado por trombosis.

- 20 Los compuestos de la invención también se emplean para el tratamiento o profilaxis de patologías ateroscleróticas tales como la enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial cerebral o enfermedad arterial periférica.

Los compuestos también se emplean en combinación con otros agentes trombolíticos en el caso de infarto de miocardio, además para la profilaxis de reoclusión después de trombólisis, angioplastia transluminal percutánea (PTCA) y operaciones de bypass coronario.

- 25 Los compuestos de la invención emplean además para la prevención de la retrombosis en la microcirugía, asimismo como anticoagulantes en relación con órganos artificiales o en hemodiálisis.

- 30 Los compuestos se utilizan asimismo en la limpieza de catéteres y de recursos médicos in vivo en pacientes, o como anticoagulantes para la preservación de sangre, plasma y otros productos sanguíneos in vitro. Los compuestos de la invención son utilizados además en aquellas patologías en las que la coagulación sanguínea contribuye crucialmente a la evolución de la patología o representa una fuente de patología secundaria, tal como, por ejemplo, en cáncer, incluyendo metástasis, trastornos inflamatorios incluyendo artritis, y diabetes.

Los compuestos de la invención son utilizados además para el tratamiento de la migraña (F.Morales- Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

- 35 En el tratamiento de las enfermedades descritas, los compuestos de la invención también se emplean en combinación con otros compuestos de efecto trombolítico, por ejemplo con t-PA "tissue plasminogen activator" ("activador del plasminógeno tisular"), t-PA modificado, estreptoquinasa o uroquinasa. Los compuestos de la invención se dosifican con las otras sustancias mencionadas al mismo tiempo o antes o después.

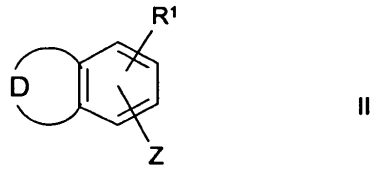
Particularmente se prefiere la dosis simultánea con aspirina para impedir una recurrencia de la formación de trombos.

- 40 Los compuestos de la invención también se utilizan en combinación con antagonistas de los receptores (IIb/IIIa) de glicoproteínas de plaquetas sanguíneas, que inhiben el agregado de plaquetas sanguíneas.

La preparación de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y de sus sales se caracteriza porque

a) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, donde W significa $-OC(R^2)_2-$ o $-NR^2C(R^2)_2-$,

un compuesto de la fórmula II



donde

Z significa OH o NHR^2

5 y R^1 , R^2 y D tienen los significados correspondientes en la reivindicación 1, con la condición de que si está presente otro grupo OH y/o amino, este se encuentra protegido,

reacciona con un compuesto de la fórmula III



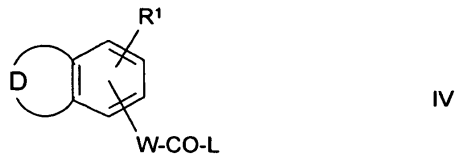
donde

10 L significa Cl, Br o I y R^2 , X, Y y T tienen los significados respectivos en la reivindicación 1, y a continuación se disocia opcionalmente un grupo de protección,

b) para la preparación de un compuesto de la fórmula I,

donde X significa CONR^2 o $\text{CONR}^2\text{C(R}^3\text{)}_2$,

un compuesto de la fórmula IV



15 donde

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente para ser capaz de reaccionar

y R^1 , W y D tienen los significados respectivos en la reivindicación 1, con la condición de que si está presente otro grupo OH y/o amino, éste se encuentra protegido,

reacciona con un compuesto de la fórmula V

20 $\text{Z}'\text{-Y-T} \quad \text{V}$

donde

Z' significa NHR^2 o $\text{NHR}^2\text{C(R}^3\text{)}_2$

y R^2 , Y y T tienen los significados respectivos en la reivindicación 1,

y a continuación opcionalmente se disocia un grupo protector,

25 y/o

una base o ácido de la fórmula I según la reivindicación 1 se convierte en una de sus sales.

También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los

compuestos se entienden productos de adición de moléculas de disolvente inertes a los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

Por derivados de utilidad farmacéutica se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos de la invención como también los llamados compuestos prodrug (profármacos)

- 5 Por derivados profármacos se entienden compuestos de la fórmula I modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos los cuales se disocian rápidamente en el organismo hacia compuestos efectivos de acuerdo con la invención.

Estos también incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

- 10 También son objeto de la invención mezclas de los compuestos de la invención, por ejemplo mezclas de de dos diaestereómeros, por ejemplo en proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Particularmente se prefieren mezclas de compuestos estereoisómeros.

Para todos los residuos que aparecen más de una vez, por ejemplo A, es válido que sus significados son independientes entre sí.

- 15 Previamente y en lo sucesivo los residuos o parámetros Y, T, W, R1, R2 tienen los significados respectivos de la fórmula I, a menos que se indique expresamente algo diferente.

- 20 D significa preferentemente -CO-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -NH-CH=CH-, -O-CH=CH-, -N=CH-O-, -N=CH-NH-, -NH-NH-CO-, -NH-N=N-, -NH-CO-CH₂-, -NH-CO-O-, -N=CH-S-, -NH-CO-S-, -NH-CO-NH-, -O-NH-CO-, -NH-O-CO-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -N=N-CH=CH-, -N=CH-N=CH-, -N=CH-CH=N-, -N=N-N=CH-, -NH-CO-CH=CH-, -NH-CH=CH-CO-, -NH-CO-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-CO-, -NH-CO-N=CH-, -N=CH-NH-CO-, -NH-CO-NH-CO-, -NH-CO-NH-CH₂-, -CH=N-N=CH-, -N⁻-S⁺=N-, -O-CH₂-O-, además -CH=N-NH-CO-, -CH=CH-NH-, -NH-N=CH-, -O-CH₂CH₂-O-, -CO-NH-NH-CO-, -N=N-NH-CO-, -O-CO-NH-CH₂- o -O-CO-NH-CO-, también -(CH₂)₃- o -(CH₂)₄-.

D significa particularmente preferible -CH=N-CH=CH-, -O-CH₂-O-, -CH=CH-NH-, -S-CH=N-, -NH-N=CH-, -O-CH₂CH₂-O-, -N=CH-CH=N- o -N⁻-S⁺=N-.

- 25 D puede ser mono-, di- o trisustituido, preferentemente por Hal, A, OR² o N(R²)₂, y/o un grupo CH₂ de la cadena de alquileo también puede estar reemplazado por un grupo C=O. Muy particularmente se prefiere una mono-sustitución por A o NH₂.

- 30 A significa alquilo, no es ramificado (lineal) o es ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 Átomos de C. A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferible, por ejemplo, trifluorometilo.

- 35 A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1-6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Cicloalquilo significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Alquileo significa preferentemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, además alquileo ramificado. -COA (acilo) significa preferentemente acetilo, propionilo, además también butirilo, pentanoilo, hexanoilo o, por ejemplo, benzoilo.

- 40 Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I.

R¹ significa preferentemente H.

W significa preferentemente -C(R²)₂-, -[C(R²)₂]₂-, -OC(R²)₂- o -NR²C(R²)₂-,

donde R² significa H, A' o fenilo,

y A' significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C.

X significa preferentemente CONH, CONHCH₂, CH₂NH o CH₂NHCH₂, muy particularmente preferible CONH.

Y significa preferentemente alquileo o Ar-diilo, particularmente preferible metileno, etileno, propileno o 1,4-fenileno no sustituido o monosustituido por A o F, además también piridin-diilo, preferentemente oiridin-2,5-diilo. Y significa principalmente 1,3- o 1,4-fenileno no sustituido o monosustituido por metilo, etilo o propilo.

- 5 Ar significa, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos, además preferentemente fenilo, naftilo o bifenilo mono-, di- o trisustituidos por, por ejemplo, A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benciloxi, sulfonamida, metilsulfonamida, etilsulfonamida, propilsulfonamida, butilsulfonamida, dimetilsulfonamida, fenilsulfonamida, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo.
- 10 Het significa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o 5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalínilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.
- 20 Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o completamente.

- Por lo tanto, Het también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o 7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.
- 25
- 30

T significa preferentemente un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, con 1 a 2 átomos de N y/o de O, que puede estar mono o disustituido por oxígeno de carbonilo, OH o OA.

- 35 T significa, particularmente preferible, por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1H-piridin-1-ilo, 3-oxomorfolin-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, muy particularmente se prefiere 2-oxo-piperidin-1-ilo.

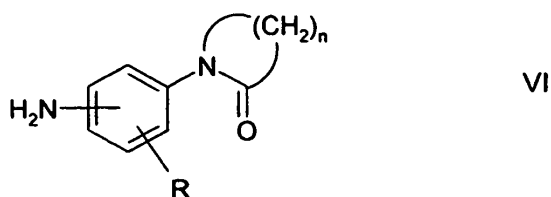
- 40 Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden poseer uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

- 45 Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y también las sustancias de partida para su preparación se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho bajo las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. Se puede hacer uso aquí de variantes que son conocidas pero que no se mencionan aquí con mayor detalle.

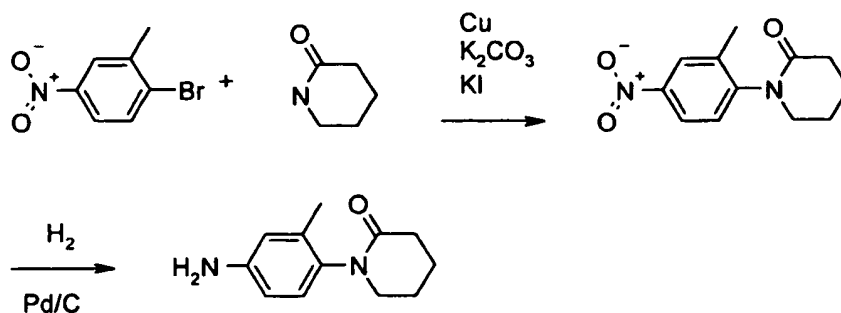
Si se desea, las materias primas también pueden formarse in situ de modo que no se aislen de la mezcla de reacción, sino que sigan convirtiéndose inmediatamente en los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1.

- 50 Los compuestos de partida de las fórmulas II, III, IV y V son conocidos por lo regular. Si son nuevos, pueden no obstante prepararse de acuerdo con métodos conocidos por se.

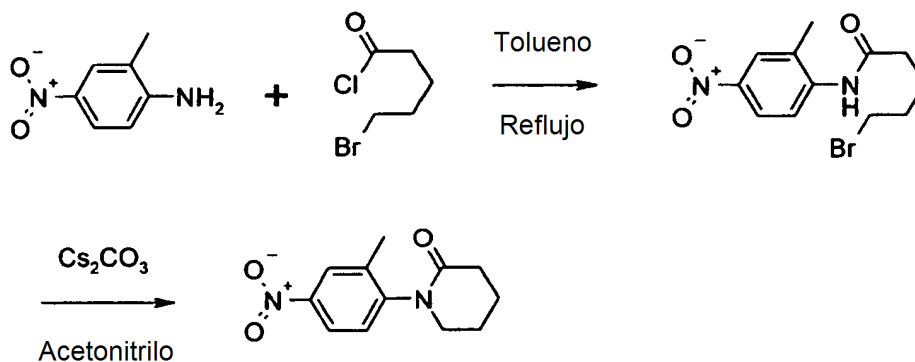
Según el siguiente esquema pueden sintetizarse todos los compuestos de la siguiente fórmula VI (donde R = H o metilo; n = 3, 4 o 5).



Por ejemplo, síntesis de 1-(4-amino-2-metilfenil)-piperidin-2-ona:

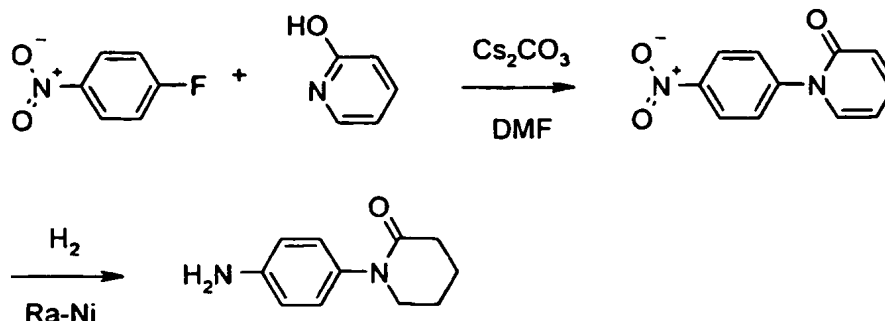


Síntesis alterna:



5

Síntesis del componente de fenilpiperidona sin grupo metilo:



Una base de la fórmula VI con un ácido puede convertirse en la sal de adición correspondiente, por ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte, tal como etanol, seguida de evaporación. De esta manera pueden usarse ácidos orgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos halohídricos tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como el ácido ortofosfórico, o ácido sulfámico, además ácidos orgánicos, principalmente ácidos alifáticos, alicíclicos, arilalifáticos, aromáticos o heterocíclicos, carboxílicos monobásicos o polibásicos, sulfónicos o sulfúricos, como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico

10

ácido pimérico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2- hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalen-mono- y -disulfónico, ácido laurilsulfúrico.

- 5 Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III.

10 La reacción se efectúa por lo regular en un disolvente inerte, en presencia de un agente que enlace ácidos, preferentemente un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente potasio, sodio, calcio o cesio. También puede ser conveniente agregar una base orgánica, tal como trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina, o de un exceso del componente fenólico de la fórmula II o del derivado de alquilación de la fórmula III. El tiempo de reacción está entre unos minutos y 14 días, dependiendo de las condiciones aplicadas, y la temperatura de reacción está entre 0°C y 150°C, normalmente entre 20°C y 130°C.

15 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como el tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como el éter monometílico o monoetílico de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), o el éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona, amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como el ácido fórmico o el ácido acético; nitrocompuestos, tales como el nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como el acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

20 Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse preferentemente además haciendo reaccionar compuestos de la fórmula IV con compuestos de la fórmula V.

- 25 La reacción se efectúa por lo regular en un disolvente inerte y en condiciones como las indicadas arriba.

En los compuestos de la fórmula IV, L significa preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o convertido en capaz de reaccionar, como por ejemplo un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferible metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferible fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

- 30 Los residuos de este tipo para la activación del grupo carboxilo en típicas reacciones de acilación se describen en la literatura (por ejemplo en las obras estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;).

Los ésteres activados se forman ventajosamente in situ, por ejemplo por medio de la adición de HOBt o N-hidroxisuccinimida.

- 35 La reacción se efectúa por lo regular en un disolvente inerte, en presencia de un producto que enlace ácido, preferentemente de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina o de un exceso de componente de carboxilo de la fórmula IV.

También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo de otra sal de un ácido débil de metal alcalino o alcalino térreo, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

- 40 El tiempo de reacción dependiendo de las condiciones aplicadas se encuentra entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, principalmente entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

Como disolventes inertes son adecuados los mencionados arriba.

- 45 Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse además liberando compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvolisis o hidrogenólisis.

50 Materiales de partida preferidos para la solvolisis o hidrogenólisis son aquellos que de otra forma corresponden a la fórmula I según la reivindicación 1, pero en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, contienen grupos correspondientes amino y/o hidroxilo protegidos, preferentemente aquellos que en lugar de un átomo de H que está enlazado con un átomo de N, tienen un grupo amino de protección, principalmente aquellos que en lugar de un

grupo HN tienen un grupo R'-N, donde R' significa un grupo de protección de amino, y/o aquellos que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo tienen un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I según la reivindicación 1 aunque en lugar de un grupo -COOH tienen un grupo -COOR" donde R" significa un grupo de protección de hidroxilo.

- 5 Materiales de inicio preferidos también son los derivados del oxadiazol, que pueden convertirse en los correspondientes compuestos amidino.

También es posible que varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, idénticos o diferentes, estén presentes en la molécula del material de inicio. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, pueden disociarse en muchos casos en forma selectiva.

- 10 La expresión "grupo protector de aminos" se conoce en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar después que la reacción química deseada se ha realizado en otras partes de la molécula. Típicos entre los grupos son principalmente los grupos acilo, arilo, arilalcoximetilo o arilalquilo no sustituidos o sustituidos. Dado que los grupos protectores de aminos se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, su tipo y tamaño no son por lo demás críticos; sin embargo, se prefieren aquellos que tienen 1-20, en particular 1-8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" se ha de entender en el sentido más amplio en relación con el presente proceso. Incluye a los grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y, principalmente los grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y especialmente aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanoilos, tales como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoilos, tales como fenilacetilo; aroilo, tales como benzoilo y toluilo; ariloxialcanoilos, tales como POA; alcoxycarbonilo, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2, 2, 2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (ter.-butiloxycarbonilo), 2-yodoetoxycarbonilo; aralquiloxyarilcarbonilo como CBZ ("carbobenzoilo"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

- 25 La expresión "grupo protector de hidroxilo" es igualmente conocida en términos generales y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar después que la reacción química deseada se ha realizado en otras partes de la molécula. Típicos entre los grupos son los grupos arriba mencionados arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos, así como también los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilos no son críticos ya que se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) química deseada; se prefieren los grupos que tienen 1-20, en particular 1-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilos son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, terc-butilo y acetilo, en cuyo caso se prefieren particularmente bencilo y terc-butilo.

- Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se liberan de sus derivados funcionales dependiendo del grupo protector utilizado, usando por ejemplo ácidos fuertes, convenientemente TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes, tales como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como el ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, tales como el ácido benceno- o p-toluensulfónico. Es posible la presencia de un disolvente inerte adicional, pero no es siempre necesaria. Como disolventes inertes son adecuados preferentemente los orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como el ácido acético, éteres, tales como el tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como la DMF, hidrocarburos halogenados, tales como el diclorometano, también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. También se consideran las mezclas de los disolventes previamente mencionados. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin adición de otro disolvente, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentran convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferente mente se opera entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

- 45 Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden disociarse, por ejemplo, preferiblemente con TFA en diclorometano o con HCl de cerca de 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo F MOC con una solución aproximadamente al 5 hasta el 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

- Los grupos protectores que se pueden eliminar por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino de su derivado oxadiazol) pueden disociarse, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, tal como el paladio, convenientemente sobre un soporte como carbón). Como disolventes son adecuados en tal caso los indicados arriba, principalmente por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por lo regular a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, con preferencia a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra, por ejemplo, sobre Pd/C de 5 a 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

- 55 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como el tricloroetileno, 1,2-dicloroetano; tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-

5 butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres, tales como éter momometílico o monoetílico de etilenglicol (metilglicol o etilglicol) o el éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, tales como el nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como el acetato de etilo, o mezclas de los disolventes mencionados.

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

10 Además, los grupos amino libres pueden acilarse de una manera usual usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse con un halogenuro de alquilo, no sustituido o sustituido, o reaccionan con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, de manera conveniente en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre -60 y +30°.

15 Una base de la fórmula I según la reivindicación 1 puede convertirse con un ácido en la sal de adición de ácido correspondiente, por ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte como etanol y evaporación a continuación. Para esta reacción se toman en consideración principalmente ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas. De esta manera pueden usarse ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como ácido ortofosfórico, o ácido sulfámico, además ácidos orgánicos, principalmente ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos, 20 monobásicos o polibásicos, como por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico; ácidos naftalen-mono- y -disulfónico, y ácido laurilsulfúrico. Sales con ácidos fisiológicamente no aceptables, por ejemplo picratos, pueden usarse para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1.

Por otra parte, los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, principalmente sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, usando bases (por ejemplo hidróxido o carbonato de sodio o de potasio), o en las correspondientes sales de amonio.

30 También pueden usarse bases orgánicas fisiológicamente inocuas, como por ejemplo etanolamina.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 de la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y por consiguiente existir en diferentes formas enantioméricas. Por lo tanto pueden presentarse en forma racémica o en forma ópticamente activa.

35 Puesto que la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos de la invención puede diferenciarse, puede ser deseable usar enantiómeros. En estos caso el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la materia o emplearse ya como tales en la síntesis.

40 En el caso de aminas racémicas, a partir de la mezcla se forman diastereómeros por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Como agentes de resolución son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuadamente N-protectados (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una resolución cromatográfica de enantiómeros con ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo 45 dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados sobre gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en proporción 82:15:3

Además, son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en 50 todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Estas preparaciones pueden usarse como medicamentos en medicina humana o veterinaria. como excipientes se consideran sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para administración entérica (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionan con los compuestos novedosos, como por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerilo, gelatina, carbohidratos, tales como

5 lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la administración oral sirven principalmente tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, jugos o gotas; para administración rectal son adecuados supositorios; para administración parenteral son adecuadas soluciones, con preferencia soluciones oleosas o acuosas; también suspensiones, emulsiones o implantes; para aplicación tópica son adecuados ungüentos, cremas o polvos o también como aspersores nasales. Los compuestos novedosos también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden usarse, por ejemplo, para elaborar preparaciones inyectables. Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o contener adyuvante tales como lubricantes, preservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, agentes emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias amortiguadoras de pH, colorantes y saborizante y/o varios otros ingredientes activos, como por ejemplo una o varias vitaminas.

10 Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales fisiológicamente inocuas pueden usarse para combatir y prevenir patologías tromboembólicas, tales como trombosis, infarto de miocardio, aterosclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis posterior a angioplastía, claudicatio intermittens, tumores, patologías tumorales y/o metástasis de tumores.

15 Por lo regular, las sustancias de acuerdo con la invención se administran preferentemente en dosis de entre 1 y 500 mg, principalmente entre 5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria está preferiblemente entre alrededor de 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de los más diversos factores, por ejemplo de la eficacia del compuesto específico empleado, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, hora y método de administración, de la velocidad de excreción, combinación de medicamentos y gravedad de la patología respectiva para la que se aplica la terapia. Se prefiere la administración
20 oral.

Previamente y en lo sucesivo, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "proceso usual" significa: si se requiere, se adiciona agua; si se requiere, se ajusta el valor de pH entre 2 y 10, según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante
25 cristalización. Los valores R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de de etilo / metanol 9:1.

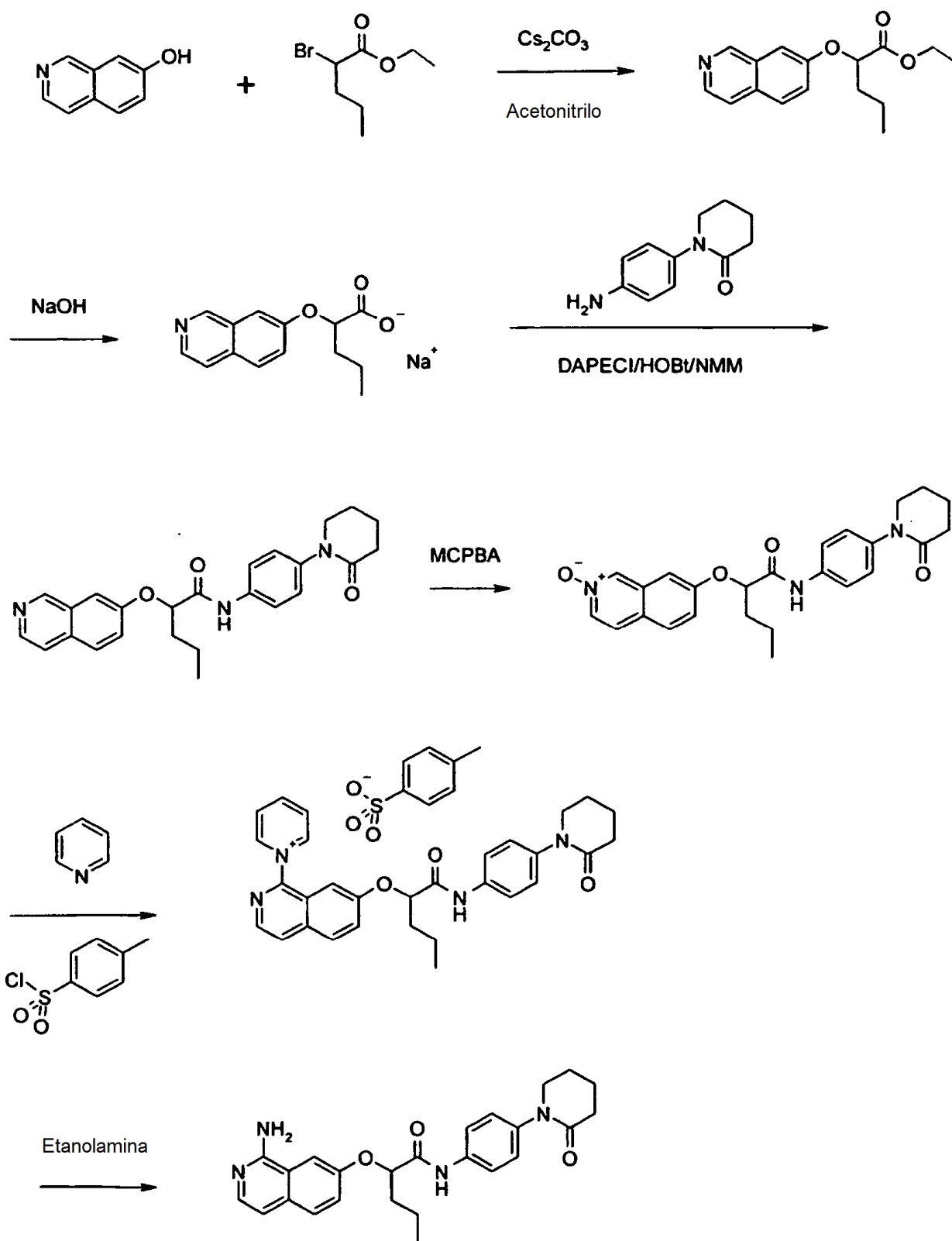
Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment (bombardeo de átomos rápido)) (M+H)⁺

ESI (Electrospray Ionization (ionización por electroaspersión)) (M+H)⁺ (si no se indica algo diferente)

Ejemplo 1

30 N-[4-(2-oxopiperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-(1-aminoisoquinolin-7-iloxi)-pentanoico ("AA"):



Una solución de 3.00 g (20.7 mmol) de 7-hidroxiisoquinolina y 4.33 g (20.7 mmol) de éster etílico de ácido 2-bromopentanoico en 30 ml de acetonitrilo se mezcla con 6.70 g (20.6 mmol) de carbonato de cesio y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se evapora el filtrado: éster etílico de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico como sólido incoloro; ESI 274.

Una solución de 5.20 g (19.0 mmol) de éster etílico de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico en 50 ml de metanol se mezcla con 10 ml de agua y 840 mg (21.0 mmol) de hidróxido de sodio y se revuelve por 42 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destila: sal sódica de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico como sólido incoloro; ESI 246.

- 5 Una solución de 940 mg (3.52 mmol) de sal sódica de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico, 670 mg (3.52 mmol) de 1-(4-amino-fenil)-piperidin-2-ona, 670 mg (3.52 mmol) de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) y 480 mg (3.56 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en 2 ml de DMF se mezclan con 390 ml (3.55 mmol) de 4-metilmorfolina y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se introduce en agua y se filtra el precipitado: 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico como sólido incoloro; ESI 418.

- 15 Una solución de 600 mg (1.44 mmol) 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico en 5 ml de acetona se mezcla con 464 mg (2.69 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se divide entre acetato de etilo y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se evapora: [4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-(2-oxi-isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico como sólido incoloro; ESI 434.

Una solución de 270 mg (0.435 mmol) de [4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-(2-oxi-isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico en 2 ml de piridina se mezcla con 137 mg (0.40 mmol) de cloruro de 4-toluenosulfonilo y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destila: toluen-4-sulfonato de 1-(7-{1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilcarbamoil]-butoxi}-isoquinolin-1-il)-piridinio como sólido rojizo.

- 20 El toluen-4-sulfonato de 1-(7-{1-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilcarbamoil]-butoxi}-isoquinolin-1-il)-piridinio crudo obtenido de esta manera se disuelve en 4 ml de etanolamina y se revuelve por 42 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se introduce en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice: [4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico ("AA") como sólido incoloro; ESI 433.

- 25 De manera análoga se obtienen

2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilo]-2-fenil-acetamida ("AB"), ESI 467;

2-(isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenilo]-2-fenil-acetamida, ESI 452;

N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico, ESI 418;

2-(1-amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida, ESI 391;

- 30 2-(isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida, ESI 376;

N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico, ESI 418;

N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metilfenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico, ESI 432;

N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metilfenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico, ESI 446;

2-(isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-acetamida, ESI 390;

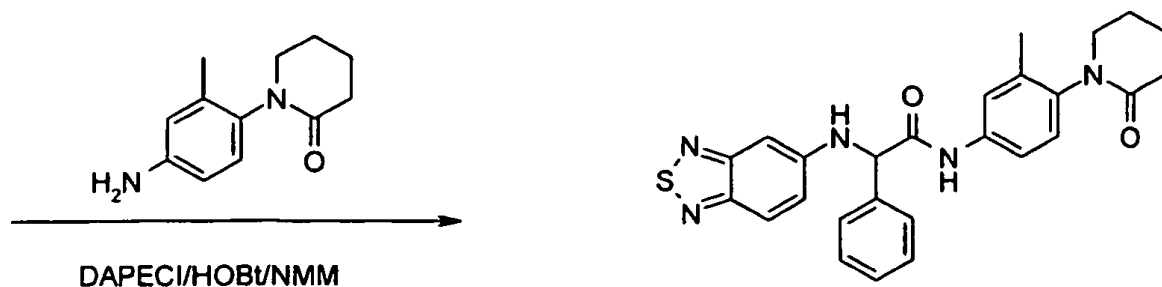
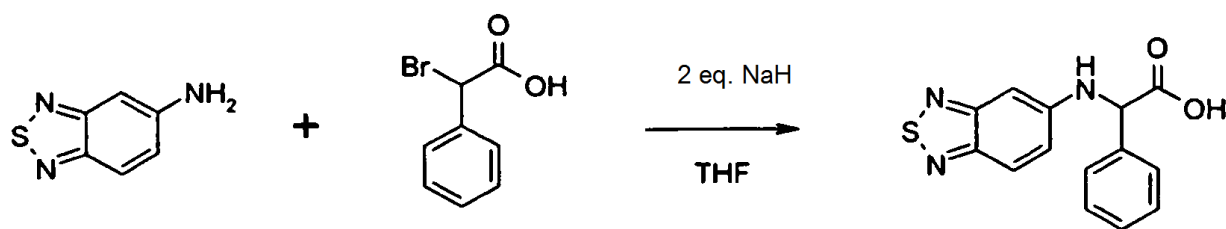
- 35 2-(isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida, ESI 484;

N-[4-(2-oxo-1H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico, ESI 415.

Ejemplo 2

2-(2,1,3-Benzotiadiazol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida:

La preparación se efectúa de manera análoga al esquema de reacción que se encuentra a continuación



De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

- 2-(1,3-Benzodioxol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 5 2-(Indol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 2-(2-Metil-benzimidazol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 2-(Benzotiazol-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 2-(Isoquinolin-7-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 2-(Isoquinolin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 10 2-(1H-Indazol-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 2-(1H-Indazol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 2-(Quinoxalin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida.

Datos farmacológicos

- 15 Afinidad por receptores

Tabla 1

Compuesto No.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"AA"	3.5 x 10 ⁻⁷	2.2 x 10 ⁻⁷
"AB"	3.5 x 10 ⁻⁷	2.0 x 10 ⁻⁷

Ejemplo 3

Síntesis de 1-(4-amino-2-metilfenil)-piperidin-2-ona:

5 Una mezcla de 5.00 g (23.1 mmol) de 2-bromo-5-nitrotolueno, 2.28 g (23.0 mmol) de 2-piperidona, 2.56 g (40 mmol) de cobre finamente pulverizado, 4.98 g (36.0 mmol) carbonato de potasio y 5.98 g (36 mmol) de yoduro de potasio se calienta por 48 horas a 140° C. La mezcla de reacción se introduce en agua, se filtra y el residuo se lava con agua. El residuo se recoge en acetato de etilo y se filtra de nuevo. El filtrado se seca y se evapora: 1-(4-nitro-2-metilfenil)-piperidin-2-ona como sólido amarillento; ESI 235.

10 Una solución de 4.00 g (17.1 mmol) de 1-(4-nitro-2-metilfenil)-piperidin-2-ona en 150 ml de metanol se mezcla con 800 mg de paladio húmedo de agua sobre carbón activado y se hidrogena por 22 horas a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora: 1-(4-amino-2-metilfenil)-piperidin-2-ona como sólido incoloro; ESI 205.

Ejemplo 4

De manera análoga al ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos

- (S)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 449;
- 15 (S)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, Clorhidrato, ESI 463;
- (S)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, Clorhidrato, ESI 449;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-pentanamida, Clorhidrato, ESI 435;
- 20 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida,
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-2H-piridazin-2-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-1H-pirazin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperazin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
- 25 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-3H-tiazol-3-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
- 30 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-azepan-1-il)-fenil]-pentanamida, Clorhidrato, ESI 461;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-pentanamida, Clorhidrato, ESI 447;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida, Clorhidrato, ESI 405;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-trifluorometil-4-(2-Aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-il)-fenil]-pentanamida, ESI 527;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-propionamida, clorhidrato, ESI 405;

ES 2 377 497 T3

- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-butiraamida, clorhidrato, ESI 419;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-butiramida, clorhidrato, ESI 419;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-pentanamida, clorhidrato, ESI 433;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-hexanamida, clorhidrato, ESI 433;
- 5 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-hexanamida, clorhidrato, ESI 461;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-butiramida, clorhidrato, ESI 415;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-pentanamida, clorhidrato, ESI 429;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-pentanamida, clorhidrato, ESI 453;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-butiramida, clorhidrato, ESI 433;
- 10 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-hexanamida, clorhidrato, ESI 447;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4-metilpentanamida, clorhidrato, ESI 447;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4-metilpentanamida, clorhidrato, ESI 461;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 443;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida, clorhidrato, ESI 485;
- 15 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida, clorhidrato, ESI 499;
- (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 443;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4,4-dimetil-pentanamida, clorhidrato, ESI 457;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida, clorhidrato, ESI 481;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-butiramida, clorhidrato, ESI 421;
- 20 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-butiramida, clorhidrato, ESI 435;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-pentanamida, clorhidrato, ESI 449;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 477;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida, clorhidrato, ESI 487;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 463;
- 25 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida, clorhidrato, ESI 505;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-butiramida, ESI 449;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-pentanamida, ESI 447;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[2-metil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, ESI 457;
- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-pentanamida, ESI 463;
- 30 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 449;

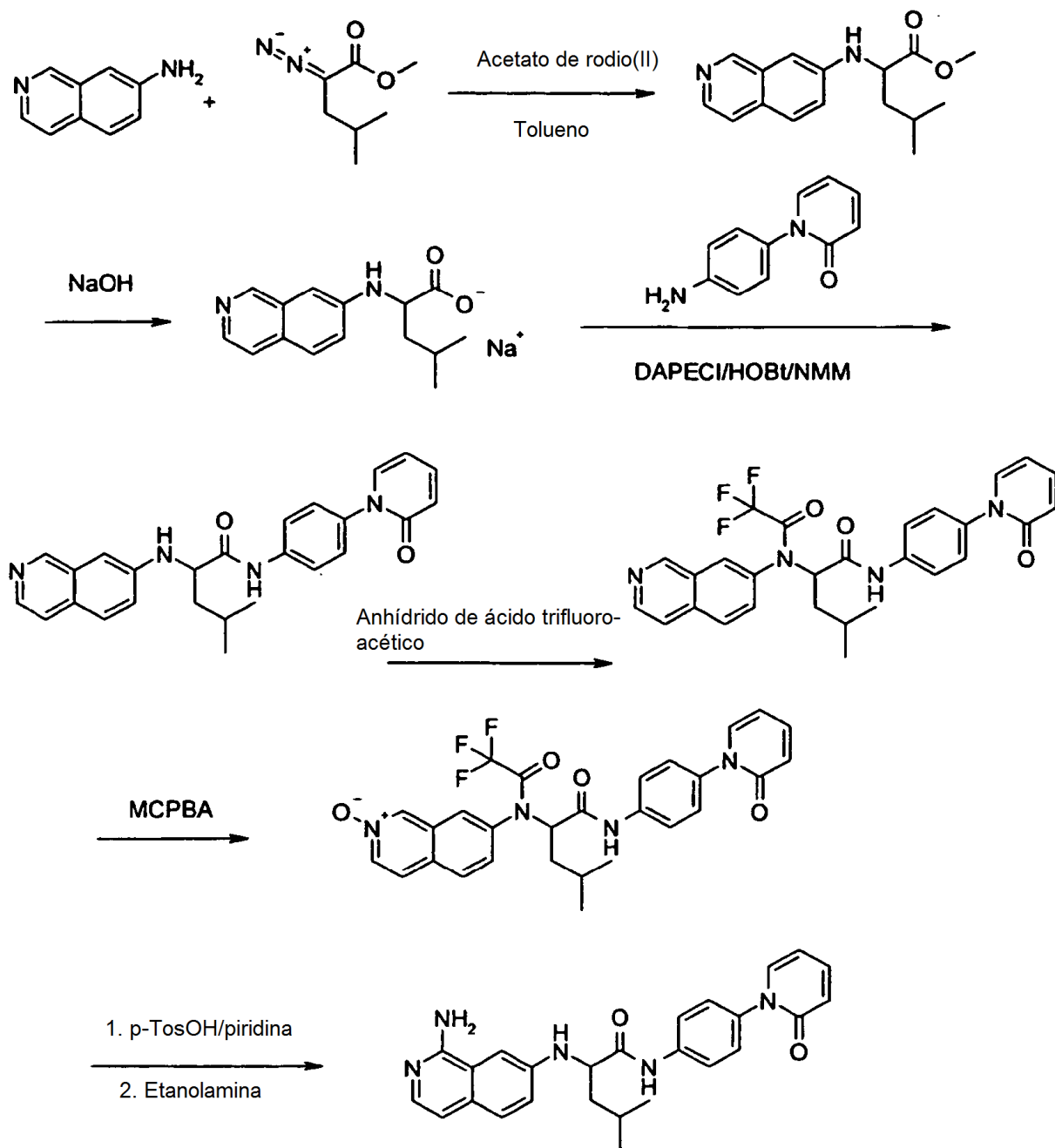
2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-trifluorometil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 517;

2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-trifluorometil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-pentanamida, clorhidrato, ESI 503.

Ejemplo 5

5 2-(1-Amino-isoquinolin-7-ilamino)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 442

La preparación se efectúa de manera análoga al siguiente esquema de reacción



1. etapa:

10 Una solución de 5.19 g (36.0 mmol) de 7-aminoisoquinolina y 5.47 g (35.0 mmol) de 2-diazo-4-metilpentanoato de metilo en 200 ml de tolueno se mezcla con 800 mg de acetato de rodio (II) (dímero) y se calienta por 12 horas a 80° C. La mezcla de reacción enfriada se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de

gel de sílice con acetato de etilo como eluyente: 2-(isoquinolin-7-ilamino)-4-metil-pentanoato de metilo como sólido amarillento; ESI 273.

3. Etapa:

5 Una solución de 200 mg (469 μ mol) de [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-ilamino)-4-metil-pentanoico en 5 ml de diclorometano se mezcla con 1 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide entre agua y diclorometano. La fase orgánica se evapora: [4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-[isoquinolin-7-il-trifluoroacetilamino]-4-metil-pentanoico como sólido incoloro; ESI 523.

10 Las otras etapas se preparan de manera análoga al ejemplo 1 o según instrucciones conocidas de manera general. De manera análoga se obtiene el siguiente compuesto

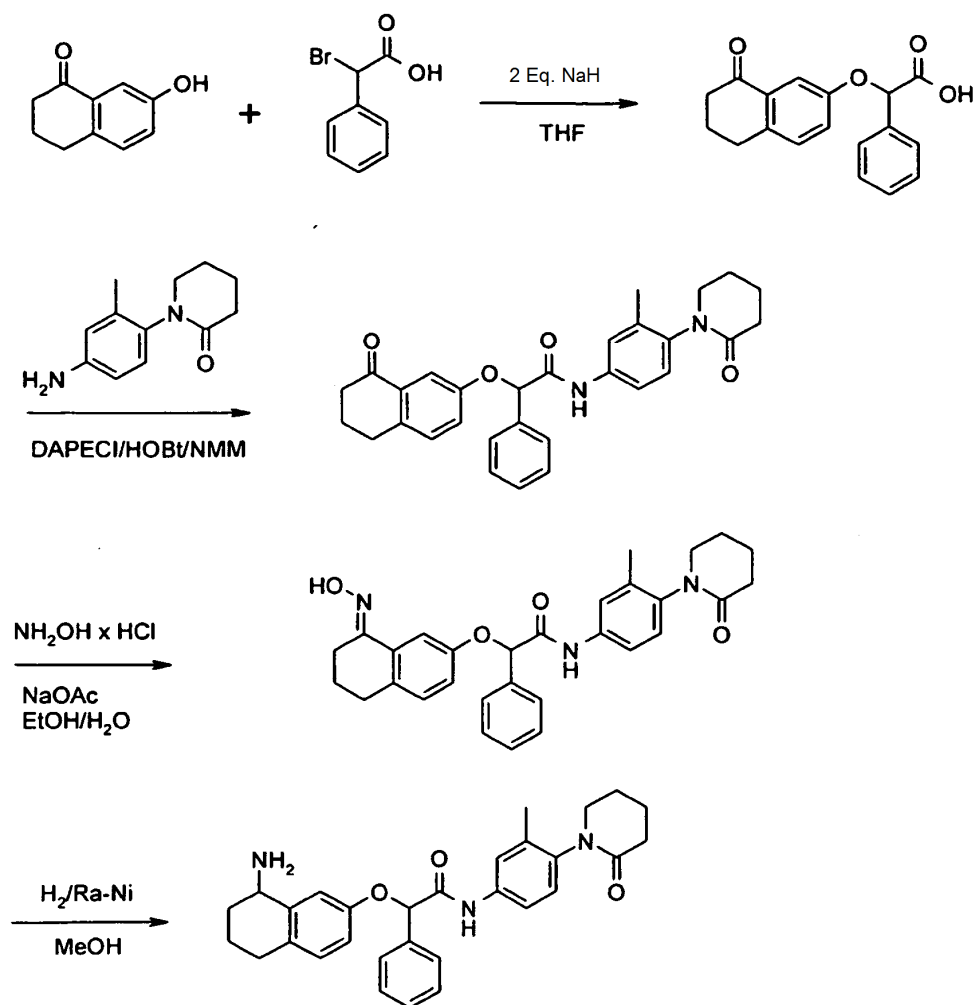
(S)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-ilamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 448.

Ejemplo 6

2-(8-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida

15 y 2-(8-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida, clorhidrato, ESI 484

La preparación se efectúa de manera análoga al siguiente esquema de reacción



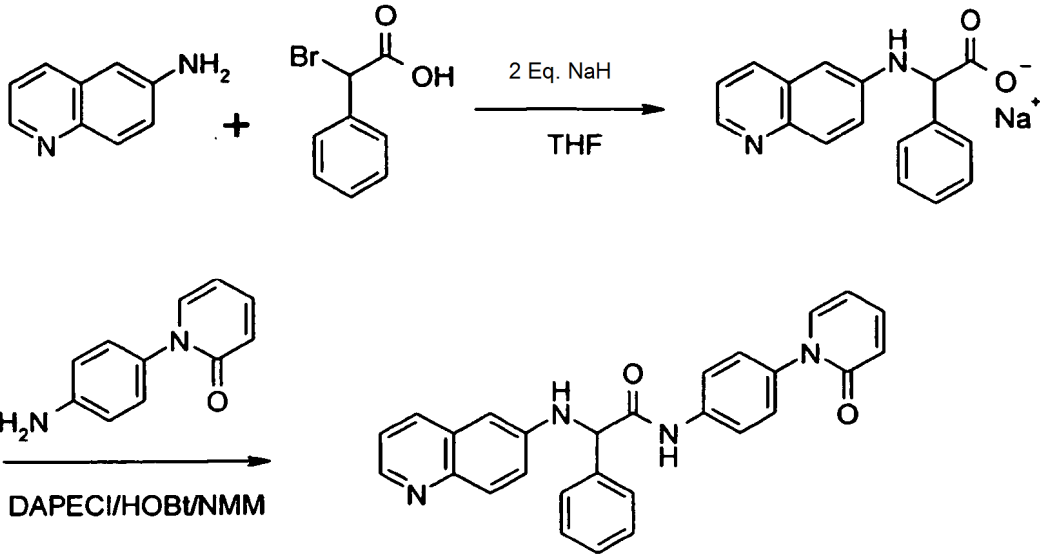
De manera análoga se obtiene

2-(8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naftalin-2-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida, ESI 501.

Ejemplo 7

2-(Quinolin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida, ESI 447

La preparación se efectúa de manera análoga al siguiente esquema de reacción



5

De manera análoga se obtienen

2-(Quinolin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida, ESI 451;

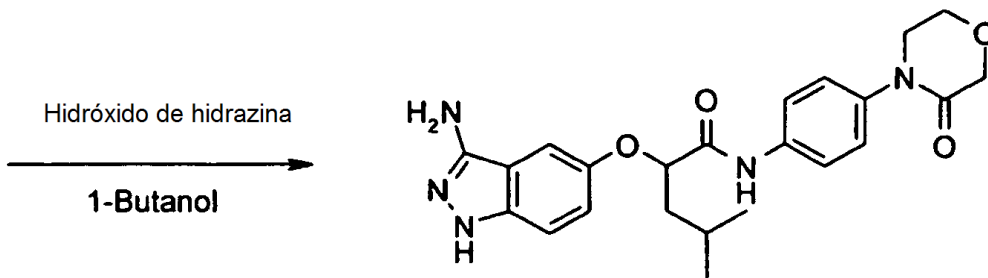
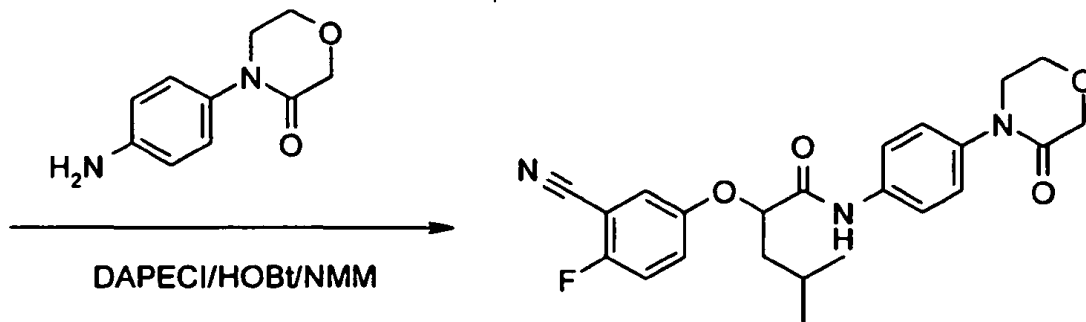
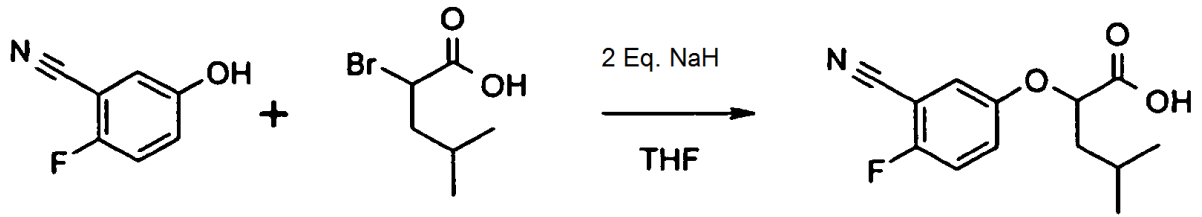
2-(Quinolin-6-ilamino)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida, ESI 465;

2-(Isoquinolin-7-ilamino)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida, clorhidrato, ESI 427.

10 Ejemplo 8

2-(3-Amino-1H-indazol-5-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida

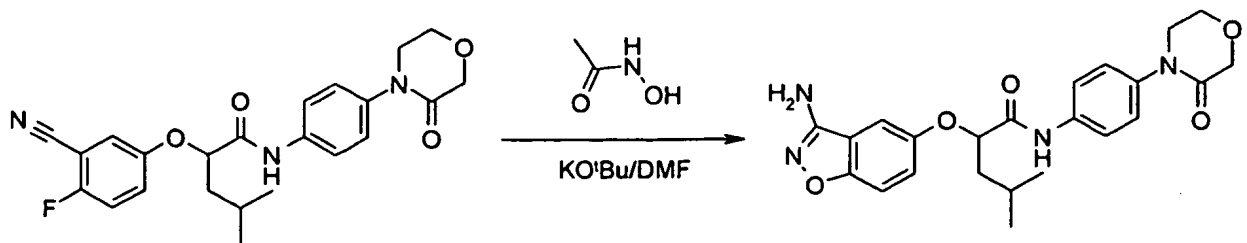
La preparación se efectúa de manera análoga al siguiente esquema de reacción



Ejemplo 9

2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida

La preparación se efectúa de manera análoga al siguiente esquema de reacción

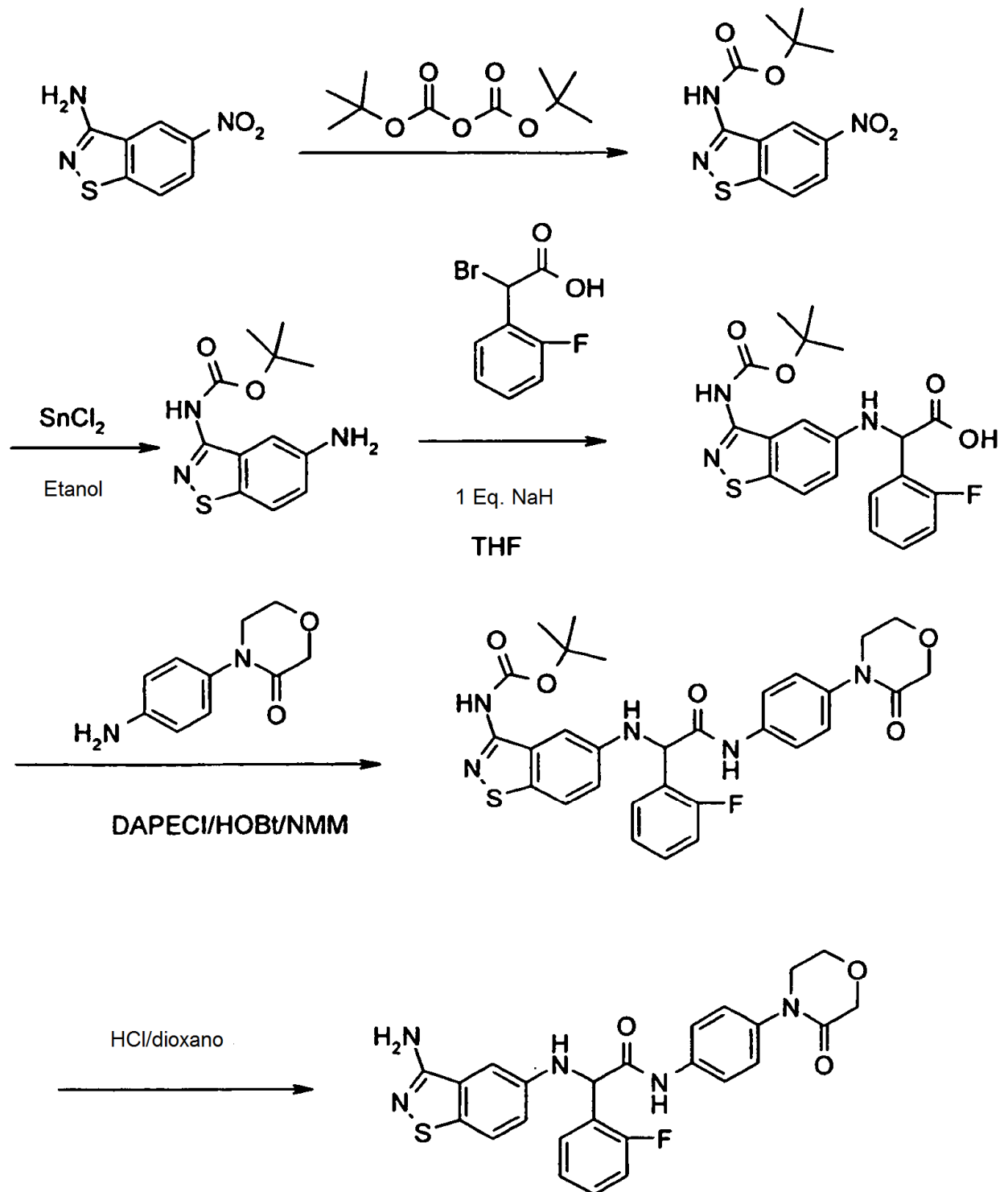


5

Ejemplo 10

2-(3-Amino-benzo[d]isotiazol-5-ilamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida

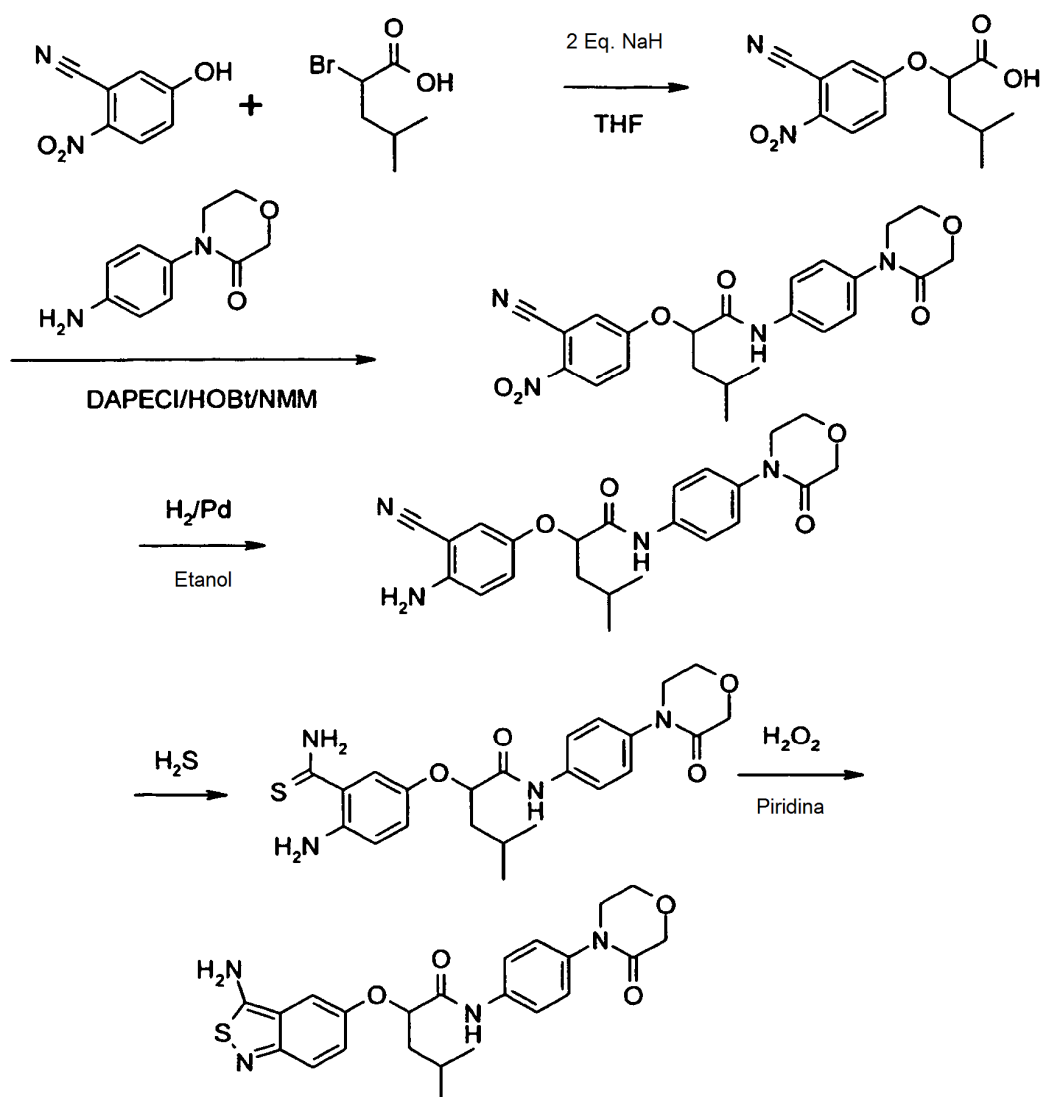
La preparación se efectúa de manera análoga al siguiente esquema de reacción



Ejemplo 11

2-(3-Amino-benzo[c]isotiazol-5-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida

La preparación se efectúa de manera análoga al siguiente esquema de reacción



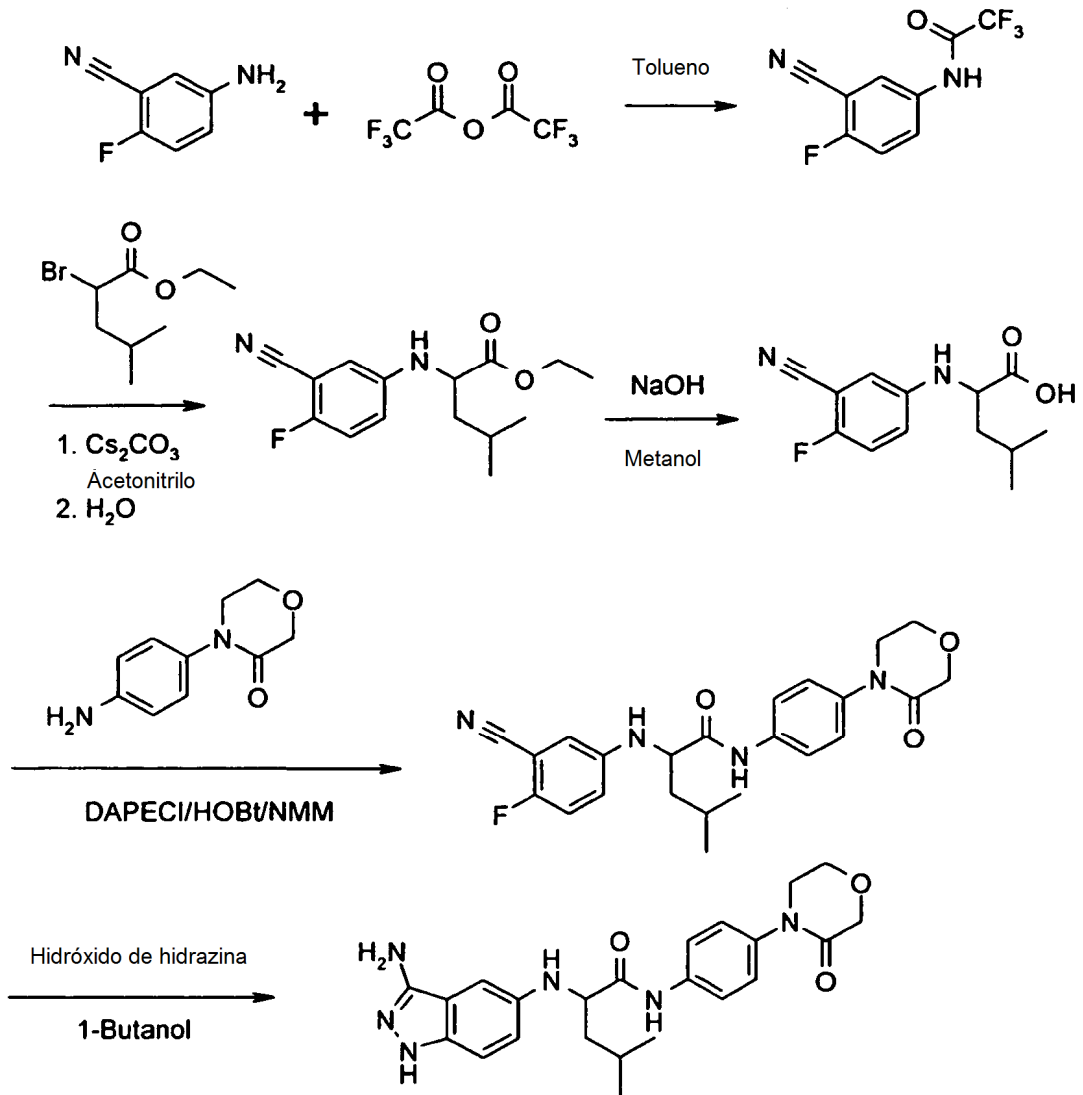
De manera análoga se obtiene

2-(3-Amino-benzo[d]isotiazol-5-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida.

Ejemplo 12

- 5 2-(3-Amino-1H-indazol-5-ilamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida

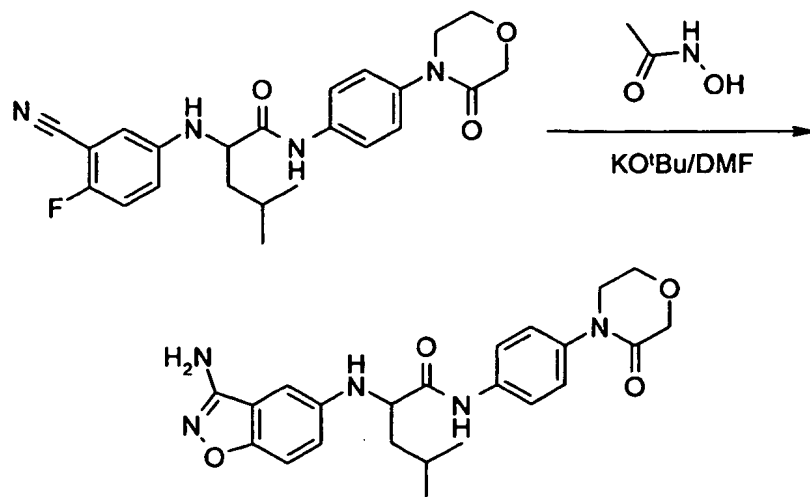
La preparación se efectúa de manera análoga al siguiente esquema de reacción



Ejemplo 13

2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-ilamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida

La preparación se efectúa de manera análoga al siguiente esquema de reacción



Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrofosfato disódico, en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un pH de 6,5 con ácido clorhídrico de 2 N, se filtra de manera estéril, se envasa en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 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 un pH de 6,8, se completa a 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

20 Una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprimen en tabletas de manera conocida de tal modo que cada tableta contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

25 De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas las cuales a continuación se recubren de manera usual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

2 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina rígida de tal modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

30 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada se filtra de manera estéril, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo de
 - 2-(Isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 5 2-(Isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(Isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida,
 - 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida,
 - 2-(Isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida,
 - N-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-metil-fenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico,
- 10 N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-amida de ácido 2-(Isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico,
 - N-[4-(2-oxo-azepan-1-il)-3-metil-fenil]-amida de ácido 2-(isoquinolin-7-iloxi)-pentanoico,
 - 2-(Isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metilfenil]-acetamida,
 - 2-(2,1,3-Benzotiadiazol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(1,3-Benzodioxol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
- 15 2-(Indol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(2-Metil-benzimidazol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(Benzotiazol-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(Isoquinolin-7-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(Isoquinolin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-fenil-acetamida,
- 20 2-(1H-Indazol-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(1H-Indazol-5-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(Quinoxalin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-fenil-acetamida,
 - 2-(Isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida,
- 25 2-(Isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-1H-pirazin-1-il)-fenil]-pentanamida,
 - (S)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 - (S)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 - (S)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 - 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-pentanamida,
- 30 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida,
 - 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-2H-piridazin-2-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,

- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-1H-pirazin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperazin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-3H-tiazol-3-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 5 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-azepan-1-il)-fenil]-pentanamida,
 10 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-acetamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-trifluormetil-4-(2-Aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-il)-fenil]-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-propionamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-butiramida,
 15 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-butiramida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-hexanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-hexanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-butiramida,
 20 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-butiramida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-hexanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4-metilpentanamida,
 25 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4-metilpentanamida, clorhidrato, ESI 461;
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida,
 (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 30 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4,4-dimetil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida,

- 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-butiramida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-butiramida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 5 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-butiramida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-pentanamida,
 10 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[2-metil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-trifluormetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(1-Amino-isoquinolin-7-iloxi)-N-[3-trifluormetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-pentanamida,
 15 2-(1-Amino-isoquinolin-7-ilamino)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 (S)-2-(1-Amino-isoquinolin-7-ilamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(8-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida,
 2-(8-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida,
 2-(8-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-iloxi)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida,
 20 2-(Quinolin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida,
 2-(Quinolin-6-ilamino)-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida,
 2-(Quinolin-6-ilamino)-N-[3-metil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-fenil-acetamida,
 2-(Isoquinolin-7-ilamino)-N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(3-Amino-1H-indazol-5-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 25 2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(3-Amino-benzo[d]isotiazol-5-ilamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamida,
 2-(3-Amino-benzo[c]isotiazol-5-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(3-Amino-benzo[d]isotiazol-5-iloxi)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 2-(3-Amino-1H-indazol-5-ilamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,
 30 2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-ilamino)-N-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-4-metil-pentanamida,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5
2. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.
 3. Uso de compuestos según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trombosis, infarto del miocardio, aterosclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis posterior a angioplastia, claudicatio intermittens, migrañas, tumores, patologías tumorales y/o metástasis tumorales.