

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 093**

51 Int. Cl.:

A61K 31/17	(2006.01) A61K 31/198	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) A61K 31/223	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01) A61K 31/4406	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01) A61K 31/4453	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01) A61K 31/4465	(2006.01)
A61K 31/4402	(2006.01) C07D 213/74	(2006.01)
A61K 31/4409	(2006.01) C07C 307/06	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) C07D 211/34	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01) C07D 295/185	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01) C07D 213/55	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2007** **E 07856207 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2104497**

54 Título: **Derivados de sulfamida utilizados como inhibidores de TAFIa**

30 Prioridad:

06.12.2006 DE 102006057413

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.06.2015

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

KALLUS, CHRISTOPHER;
BROENSTRUP, MARK;
CZECHTIZKY, WERNGARD;
EVERS, ANDREAS;
FOLLMANN, MARKUS;
HALLAND, NIS y
SCHREUDER, HERMAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 537 093 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 sulfamida utilizados como inhibidores de TAFIa

- 5 La invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I que inhiben la enzima TAFIa (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activado), a procedimientos para su preparación y a su uso como fármacos.

La enzima TAFIa es producida, por ejemplo, a través de la activación de trombina a partir del zimógeno, un inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI). La enzima TAFI también se denomina procarboxipeptidasa B plasmática, procarboxipeptidasa U o procarboxipeptidasa R, y es una proenzima similar a la carboxipeptidasa B (L. Bazar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, páginas 2511 - 2518).

15 Durante la formación de un coágulo se genera trombina como producto final de la cascada de la coagulación, e induce la conversión del fibrinógeno plasmático soluble en una matriz de fibrina insoluble. Al mismo tiempo, la trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis endógeno TAFI. Por tanto, el TAFI activado (TAFIa) se produce durante la formación de trombos y la lisis del zimógeno TAFI mediante la acción de la trombina; la trombomodulina, en un complejo con la trombina, aumenta este efecto aproximadamente 1250 veces. El TAFIa escinde aminoácidos básicos en el extremo carboxilo de la fibrina. La pérdida de lisinas carboxi-terminales como sitios de unión para el plasminógeno conduce, entonces, a una inhibición de la fibrinólisis. Unos inhibidores eficaces de la TAFIa evitan la pérdida de estos sitios de unión de lisina de alta afinidad para el plasminógeno y, de esta manera, ayudan a la fibrinólisis endógena por la plasmina: los inhibidores de TAFIa tienen efectos profibrinolíticos.

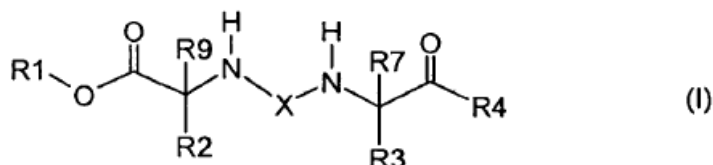
25 Para mantener la hemostasis en la sangre se han desarrollado mecanismos que conducen a la coagulación de la sangre y a la ruptura de coágulos; éstos están en equilibrio. Si un equilibrio alterado favorece la coagulación, la fibrina se produce en mayores cantidades, de forma que los procesos patológicos de la formación de trombos pueden conducir a estados patológicos graves en seres humanos.

Al igual que una excesiva coagulación puede conducir a estados patológicos graves provocados por la trombosis, un tratamiento antitrombótico implica el riesgo de sangrado no deseado a través de la alteración de la formación de un tapón hemostático necesario. La inhibición de TAFIa aumenta la fibrinólisis endógena, sin influir en la coagulación y agregación plaquetaria, es decir, el equilibrio alterado se desplaza a favor de la fibrinólisis. Por tanto, es posible tanto contrarrestar la formación de un trombo clínicamente importante como aumentar la lisis de un coágulo preexistente. Por otra parte, no se dificulta la construcción de un tapón hemostático, de forma que, probablemente, no se espera una diátesis hemorrágica (Bouma et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, páginas 1566 - 1574).

35 Inhibidores de TAFIa se han descrito ya en la solicitud internacional W02005/105781.

Los inhibidores de TAFIa de acuerdo con la invención resultan adecuados para un uso profiláctico y para un uso terapéutico en seres humanos que padecen enfermedades asociadas con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o alteraciones fibróticas. Pueden utilizarse para la prevención secundaria y son adecuados tanto para terapia aguda como a largo plazo.

La invención se refiere por lo tanto al compuesto de fórmula I



45 y/o una forma estereoisomérica del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de fórmula I, en la que X representa -SO₂-,

50 R1 representa 1) átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C₁-C₆),
3) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂) o
4) -alquilen (C₁-C₆)-arilo-(C₆-C₁₄),

55 R2 representa el resto de fórmula II



60 en la que

m significa el número entero cero o 1,

A1 representa 1) $-(CH_2)_n-$, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3,

2) $-NH-(CH_2)_n-$, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3,

3) $-NH-$ alquil (C_1-C_6)- $(CH_2)_n-$, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3,

4) $-NH$ (cicloalquil (C_3-C_6))- $(CH_2)_n-$, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3,

5) $-O-(CH_2)_n-$, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3, o

6) $-(CH_2)_n-SO_x-$, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3 y x significa el número entero cero, 1 o 2,

A2 representa 1) Het, entendiéndose por Het un sistema de anillo heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos de anillo, que se encuentran en uno, dos o tres sistemas de anillo unidos entre sí y que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o distintos de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre y está no sustituido o independientemente entre sí sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con

un alquilo- $(C_1-C_3)-$, halógeno, $-NH_2$, $-CF_3$ u $-O-CF_3$ sustituido una, dos o tres veces con un alquilo- $(C_1-C_3)-$, halógeno, $-NH_2$, $-CF_3$ u $-O-CF_3$,

2) $-alquilen (C_0-C_6)-NH_2$,

3) $-alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2$,

4) $-alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo-(C_1-C_4)$,

5) $-alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2$,

6) $-alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)alquilo-(C_1-C_6)-$,

7) $-alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo$, en el que arilo está no sustituido o sustituido con $-NH_2$ o está sustituido con $-NH_2$ y una, dos o tres veces con R15,

8) $-cicloalquil (C_3-C_8)-NH_2$, o

9) $-alquilen (C_0-C_4)-arilo-(C_6-C_{14})$, en el que arilo está no sustituido o sustituido con $-NH_2$ o está sustituido con $-NH_2$ y una, dos o tres veces con R15,

R3 representa 1) $-alquilo-(C_1-C_6)-$,

2) $-alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_{12})$,

3) $-alquilen (C_1-C_6)-arilo-(C_6-C_{14})$, en el que arilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,

4) $-alquilen (C_0-C_8)-N(R_5)-PG$,

5) $-alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo$, en el que arilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,

6) $-alquilen (C_0-C_4)-aril-(C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-N(R_5)-PG$,

7) $-alquilen (C_0-C_8)-O-PG$,

8) $-alquilen (C_0-C_4)-aril-(C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-O-PG$,

9) $-alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-PG$,

10) $-alquilen (C_0-C_4)-aril-(C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-PG$ o

11) átomo de hidrógeno,

R4 representa $-N(R_6)_2$,

en el que R6 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

1) átomo de hidrógeno,

2) $-alquilo-(C_1-C_6)-$,

3) $-alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_{12})$, en el que cicloalquilo no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, $-C(O)-O-R11$, $-alquil (C_1-C_4)-O-R11$ u $-O-alquilo-(C_1-C_4)$,

4) $-alquilen (C_0-C_6)-arilo-(C_6-C_{14})$, en el que arilo y alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, $-C(O)-O-R11$, $-alquil (C_1-C_4)-O-R11$, $-C(O)-N(R_8)_2$ u $-O-alquilo-(C_1-C_4)$,

5) $-alquilen (C_0-C_8)-N(R_5)-PG$,

6) $-alquilen (C_0-C_4)-aril-(C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-N(R_5)-PG$,

7) $-alquilen (C_0-C_8)-O-PG$,

8) $-alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-O-PG$,

9) $-alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-R11$,

10) $-alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-PG$,

11) $-alquilen (C_0-C_4)-Het$, en el que por Het se entiende un sistema de anillo heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos de anillo, que se encuentran en uno, dos o tres sistemas de anillo unidos entre sí y que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o distintos de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en el que Het o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, $-C(O)-O-R11$, $-alquil (C_1-C_4)-O-R11$ u $-O-alquilo-(C_1-C_4)$,

12) $-fluoroalquilo (C_1-C_3)$,

13) $-alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2$,

14) $-alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo-(C_1-C_4)$, o

15) $-alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13$,

o los dos restos R6 junto con el átomo de N, al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico con 4 a 9 átomos de anillo, que es saturado, parcialmente saturado o aromático, estando el anillo no sustituido o sustituido una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C₁-C₄)-O-R11 o fenilo,

5 R5 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆)-,

PG representa un grupo protector para la función amino, carboxilo o para la función hidroxilo,

R7 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆)-,

10

R8 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆)-,

R9 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆)-,

15 R11 y R12 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

- 1) átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆)-,
- 3) -alquilen (C₀-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con halógeno, -OH u -O-alquilo-(C₁-C₄),
- 4) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C₁-C₄)-O-R13, -O-alquilo-(C₁-C₄) o -alquilen (C₀-C₄)-fenilo,
- 5) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R13)₂ o
- 6) -alquilen (C₀-C₄)-indolilo,

25

R13 representa

- 1) átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo-(C₁-C₄),
- 3) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R14,
- 4) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R14 o
- 5) -alquilen (C₀-C₄)-O-R14,

30

R14 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -NH₂ u -OH, y

R15 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.

35

La invención se refiere además al compuesto de fórmula I, en la que

X representa -SO₂-,

40 R1 representa

- 1) átomo de hidrógeno o
- 2) -alquilo-(C₁-C₄),

R2 representa

- 1) -alquilen (C₁-C₆)-NH₂,
- 2) -alquilen (C₀-C₄)-piridil-NH₂,
- 3) -alquilen (C₀-C₄)-piperidinil-NH₂,
- 4) -alquilen (C₀-C₄)-tiazolil-NH₂,
- 5) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(=NH)-NH₂,
- 6) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquil (C₃-C₈)-NH₂,
- 7) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(=NH)-alquilo-(C₁-C₄),
- 8) -alquilen (C₀-C₄)-O-NH-C(=NH)-NH₂,
- 9) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen (C₁-C₄)-arilo, en el que arilo está no sustituido o sustituido con -NH₂ o está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
- 10) -alquilen (C₀-C₄)-NH-C(O)-alquilo-(C₁-C₄),
- 11) -alquilen (C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo está no sustituido o sustituido con -NH₂ o está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15, o
- 12) -alquilen (C₁-C₄)-SO_x-alquilen (C₁-C₄)-NH₂ en el que x significa el número entero cero, 1 o 2,

50

55

R3 representa

- 1) -alquilo-(C₁-C₄),
- 2) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
- 3) -alquilen (C₁-C₆)-arilo, en el que arilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,
- 4) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen (C₁-C₄)-arilo, en el que arilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,
- 5) -alquilen (C₁-C₆)-NH-PG,
- 6) -alquilen (C₁-C₆)-O-PG,
- 7) -alquilo-(C₁-C₆)-, o

60

65

8) átomo de hidrógeno,
representando PG t-butil-, t-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo,

R4 representa -N(R6)₂,

5 en el que R6 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

1) átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₆)-,

3) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente

entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11 u -O-alquilo-(C₁-C₄),

10 4) -alquilen (C₀-C₄)-C(R11)(R12)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11 u -O-

alquilo-(C₁-C₄),

5) -alquilen (C₀-C₄)-Het, en el que por Het se entiende un sistema de anillo heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos de anillo, que se encuentran en uno, dos o tres sistemas de anillo unidos entre sí y que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o distintos de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en el que Het o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-

15 R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11 u -O-alquilo-(C₁-C₄),

6) -alquilen (C₀-C₆)-arilo, en el que arilo o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C₀-C₄)-O-R11 o -O-alquilo-(C₁-C₄),

20 7) -alquilen (C₀-C₄)-C(R11)(R12)-arilo, en el que arilo o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C₀-C₄)-O-R11 u -O-

alquilo-(C₁-C₄),

8) 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo,

9) -alquilen (C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH₂,

25 10) -alquilen (C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo-(C₁-C₄),

11) -alquilen (C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C₀-C₆)-C(O)-O-R11, en el que alquilen está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una o dos veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11 u -O-alquilo-(C₁-C₄),

13) -alquilen (C₀-C₄)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

30 14) -fluoroalquilo (C₁-C₃),

o los dos restos R6 junto con el átomo de N, al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico con 4 a 9 átomos de anillo, que es saturado, parcialmente saturado o aromático, estando el anillo no sustituido o sustituido una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C₁-C₄)-O-R11 o fenilo,

35 R7 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

R9 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

40 R11 y R12 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

1) átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -alquilen (C₀-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con halógeno, -OH u -O-alquilo-(C₁-C₄),

45 4) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C₁-C₄)-O-

R13, -O-alquilo-(C₁-C₄) o -alquilen (C₀-C₄)-fenilo,

5) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-N(R13)₂ o

6) -alquilen (C₀-C₄)-indolilo,

50 R13 representa 1) átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R14 o

55 5) -alquilen (C₀-C₄)-O-R14,

R14 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -NH₂ u -OH, y

R15 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.

60 La invención se refiere además al compuesto de fórmula I, en la que

X representa -SO₂-,

65 R1 representa 1) átomo de hidrógeno o

2) -alquilo-(C₁-C₄),

- R2 representa
- 1) -alquilen (C₁-C₆)-NH₂,
 - 2) -alquilen (C₁-C₄)-piridil-NH₂,
 - 3) -alquilen (C₁-C₄)-piperidinil-NH₂,
 - 4) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(=NH)-NH₂,
 - 5) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquil (C₃-C₆)-NH₂,
 - 6) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(=NH)-alquilo-(C₁-C₄),
 - 7) -alquilen (C₁-C₄)-O-NH-C(=NH)-NH₂,
 - 8) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen (C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con -NH₂ o está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
 - 9) -alquilen (C₁-C₄)-NH-C(O)alquilo-(C₁-C₆)-,
 - 10) -alquilen (C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con -NH₂ o está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
 - 11) -alquilen (C₁-C₄)-SO₂-alquilen (C₁-C₄)-NH₂, o
 - 12) -alquilen (C₁-C₄)-S-alquilen (C₁-C₄)-NH₂,
- R3 representa
- 1) -alquilo-(C₁-C₄),
 - 2) -alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),
 - 3) -alquilen (C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,
 - 4) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen (C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,
 - 5) átomo de hidrógeno,
- R4 representa -N(R6)₂,
en el que R6 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí
- 1) átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo-(C₁-C₄),
 - 3) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidro-naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con halógeno,
 - 4) -alquilen (C₀-C₄)-C(R11)(R12)cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftaleno, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con halógeno,
 - 5) -alquilen (C₀-C₄)-Het, en el que Het se selecciona del grupo acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzimidazalinilo, benzimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromanilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolil), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en el que Het o alquilen está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄)
 - 6) -alquilen (C₁-C₆)-fenilo, en el que fenilo o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11, -O-alquilo-(C₁-C₄) o -alquilo-(C₁-C₄),
 - 7) -alquilen (C₀-C₄)-C(R11)(R12)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con fenilo o flúor,
 - 8) 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo,
 - 9) -alquilen (C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH₂,
 - 10) -alquilen (C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo-(C₁-C₄),
 - 11) -alquilen (C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,
 - 12) -alquilen (C₁-C₆)-C(O)-O-R11, en el que alquilen está no sustituido o sustituido independientemente entre

sí una o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11, -O-alquilo-(C₁-C₄) o -alquilo-(C₁-C₄),

13) -alquilen (C₀-C₄)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C₁-C₃),

5 o los dos restos R6 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo pirrolidina, piperidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en el que el anillo está no sustituido o sustituido una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11 o fenilo,

10 R7 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

R9 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

R11 y R12 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

15 1) átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -alquilen (C₀-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -OH, halógeno u -O-alquilo-(C₁-C₄),

20 4) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidro-naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C₀-C₄)-indolilo,

25 R13 representa 1) átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R14 o

30 5) -alquilen (C₀-C₄)-O-R14, y

R14 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -NH₂ u -OH y

R15 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.

35 La invención se refiere además al compuesto de fórmula I, en la que

X representa -SO₂-,

40 R1 representa 1) átomo de hidrógeno o
2) -alquilo-(C₁-C₄),

R2 representa 1) -alquilen (C₁-C₆)-NH₂,

2) -alquilen (C₁-C₄)-piridil-NH₂,

45 3) -alquilen (C₁-C₄)-piperidinil-NH₂,

4) -alquilen (C₁-C₄)-NH-C(=NH)-NH₂,

5) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(=NH)-alquilo-(C₁-C₄),

6) -alquilen (C₁-C₄)-cicloalquil (C₃-C₆)-NH₂,

7) -alquilen (C₁-C₄)-O-NH-C(=NH)-NH₂,

50 8) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen (C₁-C₄)-fenilo,

9) -alquilen (C₁-C₄)-NH-C(O)alquilo-(C₁-C₆)-,

10) -alquilen (C₁-C₄)-fenil-NH₂,

11) -alquilen (C₁-C₄)-SO₂-alquilen (C₁-C₄)-NH₂, o

12) -alquilen (C₁-C₄)-S-alquilen (C₁-C₄)-NH₂,

55 R3 representa 1) -alquilo-(C₁-C₄),

2) -alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),

3) -alquilen (C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con -OH,

4) -alquilen (C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen (C₁-C₄)-fenilo,

60 5) átomo de hidrógeno,

R4 representa -N(R6)₂,

en el que R6 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

1) átomo de hidrógeno,

65 2) -alquilo-(C₁-C₆)-,

3) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo,

ciclopentilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidro-naftaleno, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo-(C₁-C₄) o fenilo,

4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -alquilen (C₀-C₄)-Het, en el que Het se selecciona del grupo benzimidazolilo, isoxazolilo, piperidina, piridina, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxol,

7) 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo,

8) -alquilen (C₀-C₄)-C(R11)(R12)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con fenilo o flúor,

9) -CH(R11)-C(O)-NH₂,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH₂-OH,

11) -alquilen (C₁-C₆)-fenilo, en el que fenilo o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una o dos veces con cloro, flúor, -C(O)-O-R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11,

-O-alquilo-(C₁-C₄), fenilo o -alquilo-(C₁-C₄),

12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo-(C₁-C₄),

13) -alquilen (C₀-C₄)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en el que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o sustituido de una a cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄),

14) -alquilen (C₁-C₆)-C(O)-O-R11, en el que alquilen está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una o dos veces con cloro, flúor, -C(O)-O-R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11, -O-alquilo-(C₁-C₄), fenilo o -alquilo-(C₁-C₄),

15) -alquilen (C₀-C₄)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

16) -CH₂-CF₂-CF₃,

o los dos restos R6 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico, seleccionado del grupo pirrolidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en el que el anillo está no sustituido o sustituido una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11, -alquil (C₁-C₄)-O-R11 o fenilo,

R7 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

R9 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

R11 y R12 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

1) átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -alquilen (C₀-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -OH, halógeno u -O-alquilo-(C₁-C₄),

4) -alquilen (C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C₀-C₄)-indolilo,

R13 representa 1) átomo de hidrógeno,

2) -alquilo-(C₁-C₄),

3) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C₀-C₄)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C₀-C₄)-O-R14,

R14 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -NH₂ u -OH y

R15 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.

La invención se refiere también al uso del compuesto de fórmula I, para la preparación de un fármaco para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de una o varias enfermedades, que van acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o alteraciones fibróticas seleccionadas de la serie infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas del síndrome coronario agudo, el accidente cerebrovascular, las enfermedades vasculares periféricas, las trombosis venosas profundas, la embolia pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos debidos a arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tal como reestenosis tras revascularización y angioplastia e intervenciones similares tal como implantes de endoprótesis vascular y operaciones de bypass, o la reducción del riesgo de trombosis tras intervenciones quirúrgicas tal como en operaciones de rodilla y de cadera, o la coagulación intravascular diseminada, septicemia y otros acontecimientos intravasculares, que van acompañados de una inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento tumoral y metástasis tumoral, enfermedades de articulaciones inflamatorias y degenerativas tal como la artritis reumatoide y la artrosis, trastornos del sistema hemostático tal como depósitos de fibrina, alteraciones fibróticas del pulmón tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto o depósitos de fibrina

del ojo tras operaciones oculares o impedimento o tratamiento de la formación de cicatrices.

El término “alquilo (C_1-C_6)” significa restos de hidrocarburo cuya cadena de carbono es lineal o ramificada y contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-pentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutano o neohexilo.

El término “-alquileo (C_0-C_4)” significa restos de hidrocarburo cuya cadena carbonada es lineal o ramificada, y contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, iso-propileno, iso-butileno, butileno o terc-butileno. “-Alquileo C_0 ” es un enlace covalente.

El término “ $-(CH_2)_n-$, en que n significa el número entero cero o 1” significa el radical metileno en el caso en que n es igual a 1, y el radical tiene el significado de un enlace covalente en el caso de que n sea el número entero cero

El término “-alquileo (C_1-C_4)” significa restos de hidrocarburo cuya cadena de carbono es lineal o ramificada y contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2-CH_2-$), propileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), iso-propileno, iso-butileno, butileno o terc-butileno.

El término “ $-(CH_2)_n-$ en el que n es el número entero cero, 1, 2 o 3” significa restos tales como metileno, etileno o propileno. En el caso en el que n es el número entero cero, el radical tiene el significado de un enlace covalente.

El término “cicloalquilo (C_3-C_{12})” significa restos tales como compuestos derivados de anillos de 3 a 12 miembros, mono-, bi- o tri-cíclicos o puenteados, tales como los monociclos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano, derivados de los biciclos biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decahidronaftaleno, decahidroazuleno, decahidrobenzociclohepteno o dodecahidroheptaleno, o de triciclos tal como adamantano, o derivados de los anillos puenteados, tales como espiro[2.5]octano, espiro[3.4]octano, espiro[3.5]nonano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano u octahidro-4,7-metanindeno.

La expresión “ R_6 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico con 4 a 9 átomos del anillo” significa restos tales como compuestos derivados de monociclos de 4 a 8 miembros, que pueden ser saturados o ser total o parcialmente aromáticos, por ejemplo azetidina, dihidroazeto, azeto, diazetidina, diazeto, pirrolidina, dihidropirrol, pirrol, imidazolidina, dihidroimidazol, imidazol, pirazolina, pirazolidina, piperidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piridina, piperazina, dihidropirazina, pirazina, piridazina, pirimidina, oxazina, azepano, tetrahidroazepina, azepina, azocan, dihidroazocina, hexahidroazocina o azocina, o anillos bicíclicos, tales como 2-azabicyclo[3.2.2]nonano o 7-azabicyclo[2.2.1]heptano.

El término “-arilo (C_6-C_{14})” significa restos de carbono aromáticos que tienen 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de restos -arilo (C_6-C_{14}) son fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, antrilo o fluorenilo. Los restos naftilo y, en especial, los restos fenilo son restos arilo preferidos.

La expresión “anillo Het de 4 a 15 miembros” o “Het” significa sistemas de anillos que tienen de 4 a 15 átomos de carbono, que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos unidos entre sí, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o distintos de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de estos sistemas de anillo son los restos acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzimidazolinilo, benzimidazolilo, benzo[1,3]dioxol, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolil), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

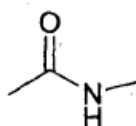
Anillos Het preferidos son los restos isoxazolilo, benzo[1,3]dioxo, y tiofenilo.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente son flúor, cloro o bromo, en particular cloro o bromo.

El término “aminoácido” significa compuestos tales como α -aminoácidos que se producen en la naturaleza glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina,

glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutámico y ácido aspártico. Histidina, triptófano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, arginina, ácido glutámico y ácido aspártico son particularmente preferidos. Están también incluidos en él aminoácidos que no se producen en la naturaleza, tales como ácido 2-aminoadípico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, ácido 2-aminopimélico, fenilglicina, 3-(2-tienil)alanina, 3-(3-tienil)alanina, sarcosina, 2-(2-tienil)glicina, ácido 2-aminoheptanoico, ácido pipercolico, hidroxilisina, N-metilisoleucina, 6-N-metil-lisina, N-metilvalina, norvalina, norleucina, ornitina, alo-isoleucina, 4-hidroxiprolina, alo-hidroxilisina, alo-treonina, 3-hidroxiprolina, 3-(2-naftil)alanina, 3-(1-naftil)alanina, homofenilalanina, homocisteína, ácido 2-amino-3-fenilaminoetilpropiónico, ácido homocisteico, homotriptófano, ácido cisteico, 3-(2-piridil)alanina, 3-(3-piridil)alanina, 3-(4-piridil)alanina, fosfinotricina, 4-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-aminofenilalanina, ciclohexilalanina, citrulina, 5-fluorotriptófano, 5-metoxitriptófano o ácido 2-amino-3-fenilaminopropiónico.

La expresión "enlace péptido" significa estructuras tales como



La expresión "grupo protector para la función amino, carboxilo o para la función hidroxilo" significa grupos protectores tales como grupos protectores adecuados para funciones amino, por ejemplo el grupo t-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo ftaloilo, y el grupo protector tritilo o tosilo, grupos protectores adecuados para la función carboxilo son, por ejemplo, ésteres alquílicos, arílicos o arilalquílicos y grupos protectores adecuados para la función hidroxilo son, por ejemplo, ésteres alquílicos, grupos t-butilo, bencilo o tritilo. Grupos protectores pueden introducirse y eliminarse mediante técnicas que son bien conocidas o se describen en la presente memoria (véase Green, T.W., Wutz, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2ª Ed., Wiley-Interscience, o Kocienski, P., Protecting Groups (1994), Thieme).

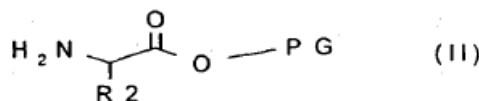
El término "-fluoroalquilo (C₁-C₃)" significa un resto alquilo parcial o totalmente fluorado, que se deriva por ejemplo de los siguientes restos -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ o -CF₂-CF₂-CH₂F.

El término "-SO₂-" significa un resto sulfonilo.

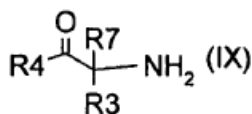
El término "-C(O)-" significa un resto carbonilo.

La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I, que se caracteriza por que se hace reaccionar

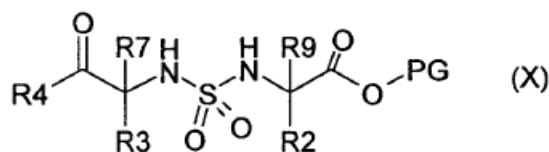
a) un compuesto de fórmula II



en la que R₂ y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de fórmula I, con un compuesto de fórmula IX,



en la que R₃, R₄, R₇ y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de fórmula I, para dar un compuesto de fórmula X

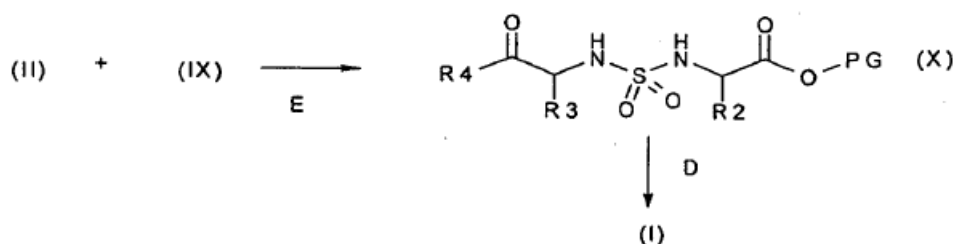


en la que R2, R3, R4, R7, R9 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de fórmula I, y entonces se convierte en un compuesto de fórmula I, o

b) un compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el procedimiento a), o un precursor adecuado de fórmula I, que debido a su estructura química aparece en forma enantiomérica, se separa mediante formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos enantioméricamente puros quirales tal como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos con ello, y escisión de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros, o

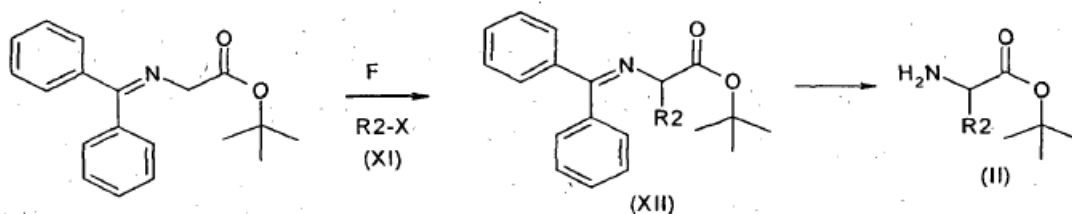
c) el compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con los procedimientos a) o b) o bien se aísla en forma libre o bien en el caso de la existencia de grupos ácidos o básico se convierte en sales fisiológicamente compatibles.

Un procedimiento adicional para preparar los compuestos de acuerdo con la invención de acuerdo con (I) es la reacción de los compuestos (IX) con compuestos del tipo (II) en analogía a A. En un procedimiento descrito por Borghese et al. (Org. Process Res. Dev. 2006, 10, 770-775), se preparan compuestos de fórmula X y se desprotegen subsiguientemente y resultan compuestos de fórmula I:



Esquema 3

Aminas de fórmula $\text{NH}(\text{R}_6)_2$ significan aminas o derivados dipeptídicos que se encuentran comercialmente disponibles o se preparan mediante procedimientos conocidos de la bibliografía. Los compuestos (II) se encuentran comercialmente disponibles o se pueden obtener por alquilación de éster terc-butílico del ácido (benzhidriliden-amino)-acético en disolventes adecuados tales como THF o DMF bajo la acción de bases, tales como hexametildisilazano de litio, KOH, NaOH, CsOH, K_2CO_3 o NaH y desprotección subsiguiente en condiciones ácidas, por ejemplo en ácido clorhídrico diluido o ácido cítrico acuoso (Esquema 4, véase, por ejemplo, J. Ezquerro et al., Tetrahedron Lett. 1993, 34 (52), 8535-8538). Los compuestos (XI) se encuentran comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía, donde X representa un grupo saliente adecuado tal como bromo, yodo, cloro, tosilato o mesilato.



Esquema 4

Un compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con los Esquemas 1 o 3, o un precursor de fórmula I adecuado que a causa de su estructura química se da en formas enantioméricas, puede separarse mediante formación de sal utilizando ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera y eliminación de los grupos quirales auxiliares en los enantiómeros puros (procedimiento b), o el compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con los Esquemas 1 o 3 se pueden aislar en forma libre o bien, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, convertir en sales fisiológicamente tolerables (procedimiento d).

En la etapa de procedimiento c), el compuesto de fórmula I, si aparece como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros o se produce como sus mezclas en la síntesis elegida, se separa en los estereoisómeros puros o bien mediante cromatografía en un material de soporte opcionalmente quiral o bien, si el compuesto racémico de fórmula I es capaz de formar sales, mediante cristalización fraccionada de las sales diastereómeras formadas con una base o ácido ópticamente activo como agente auxiliar. Como fases estacionarias quirales para separación de enantiómeros por cromatografía de capa fina o en columna, son adecuados por ejemplo soportes de gel de sílice modificados (llamados fases de Pirkle) y los hidratos de carbono de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. También es posible utilizar, para fines analíticos, métodos de cromatografía de gases sobre fases estacionarias quirales después de una derivatización correspondiente, conocida por el experto. Para separar los enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, se forman sales diastereoisómeras con diferente solubilidad con una base ópticamente activa, que por regla general está comercializada, tal como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D- arginina, se aísla el componente menos soluble como un sólido, se deposita el diastereoisómero más soluble a partir de las aguas madres, y se obtienen los enantiómeros puros a partir de las sales diastereoisómeras obtenidas de esta manera. De la misma forma es posible, en principio, convertir los compuestos racémicos de fórmula I que comprenden un grupo básico, tal como un grupo amino, con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico y ácido (+)- y (-)- mandélico, en los enantiómeros puros. Los compuestos quirales que comprenden funciones alcohol o amina también pueden convertirse con aminoácidos enantioméricamente puros activados correspondientemente u opcionalmente N-protegidos para producir los correspondientes ésteres o amidas, o a la inversa, los ácidos carboxílicos quirales pueden convertirse, con aminoácidos enantioméricamente puros carboxi-protegidos, en las amidas, o con los ácidos hidroxicarboxílicos enantioméricamente puros, como ácido láctico, para producir los correspondientes ésteres quirales. La quiralidad del residuo aminoácido o alcohol introducido en las formas enantioméricamente puras se puede utilizar también para separar los isómeros llevando a cabo una separación de los diastereoisómeros que están ahora presentes por cristalización o cromatografía sobre fases estacionarias adecuadas, y eliminando después los restos quirales de nuevo por métodos adecuados.

Otra posibilidad con algunos de los compuestos de acuerdo con la invención es emplear materiales de partida diastereómerica o enantioméricamente puros para preparar las estructuras marco. Así, es posible, cuando resulte apropiado, emplear también otros procedimientos o procedimientos simplificados para purificar los productos finales. Estos materiales de partida se han preparado previamente de una forma enantiomérica o diastereoméricamente pura mediante procesos conocidos en la bibliografía. Esto puede significar, en particular, que se emplean procedimientos enantioselectivos en la síntesis de las estructuras básicas, o también se puede realizar una separación de enantiómeros (o diastereómeros) en una etapa temprana de la síntesis y no en la etapa de los productos finales. Igualmente, puede lograrse una simplificación de las separaciones procediendo en dos o más etapas.

Los productos ácidos o básicos del compuesto de fórmula I pueden estar en forma de sus sales o en forma libre. Se prefieren las sales farmacológicamente compatibles, por ejemplo sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, hemisulfatos, todos los posibles fosfatos, así como sales de los aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos. La preparación de las sales fisiológicamente compatibles tiene lugar a partir de compuestos de fórmula I capaces de formar sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, de acuerdo con la etapa de procedimiento c) de manera conocida en sí misma. Los compuestos de fórmula I forman sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o, dado el caso, sales de amonio sustituido estables con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetil- o trietil-amina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también con aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Siempre que los compuestos de fórmula I presenten grupos básicos, también es posible preparar sales de adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Son adecuados para este fin tanto ácidos inorgánicos como ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, 4-bromobencenosulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietansulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

La invención se refiere también a fármacos, caracterizados por un contenido efectivo en al menos un compuesto de fórmula I y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de fórmula I y/o una forma opcionalmente estereoisomérica del compuesto de fórmula I, junto con un vehículo, aditivo y/u otros principios activos y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente compatibles.

Debido a las propiedades farmacológicas, los compuestos de acuerdo con la invención resultan adecuados para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas las enfermedades de este tipo, que pueden tratarse mediante una inhibición de TAFIa. De este modo, los inhibidores de TAFIa resultan adecuados tanto para un uso profiláctico como para un uso terapéutico en seres humanos. Resultan adecuados tanto para un tratamiento agudo como para una terapia a largo plazo. Los inhibidores de TAFIa pueden utilizarse en pacientes que padecen trastornos del bienestar o enfermedades que van acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o alteraciones fibróticas.

A estos pertenecen el infarto de miocardio, la angina de pecho y todas las demás formas del síndrome coronario agudo, el accidente cerebrovascular, las enfermedades vasculares periféricas, las trombosis venosas profundas, la embolia pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos debidos a arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tal como reestenosis tras revascularización, angioplastia e intervenciones similares tal como implantes de endoprótesis vascular y operaciones de bypass. Además, los inhibidores de TAFIa pueden utilizarse en todas las intervenciones que lleven a un contacto de la sangre con superficies extrañas, tal como, por ejemplo, en pacientes de diálisis y pacientes con catéteres internos. Los inhibidores de TAFIa pueden utilizarse para reducir el riesgo de trombosis tras intervenciones quirúrgicas tal como operaciones de rodilla y de cadera.

Los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, septicemia y otros acontecimientos intravasculares asociados con la inflamación. Los inhibidores de TAFIa también resultan adecuados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas. Los trastornos del sistema hemostático (por ejemplo, depósitos de fibrina) se han implicado en mecanismos que conducen al crecimiento tumoral y metástasis tumoral, así como en enfermedades articulares inflamatorias y degenerativas tales como artritis reumatoide y artrosis. Los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para frenar o prevenir estos procesos.

Otras indicaciones para el uso de inhibidores de TAFIa son las alteraciones fibróticas del pulmón tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS) y del ojo tal como depósitos de fibrina tras operaciones oculares. Los inhibidores de TAFIa resultan adecuados también para la prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.

La administración de los fármacos de acuerdo con la invención puede tener lugar por administración oral, por inhalación, rectal o transdérmica, o por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración oral. Es posible que las endoprótesis vasculares y otras superficies, que se ponen en contacto con la sangre en el cuerpo, estén revestidas con inhibidores de TAFIa.

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar un fármaco, que se caracteriza por que se lleva a un forma farmacéutica adecuada al menos un compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente compatible y, cuando dado el caso, otros principios activos, aditivos o excipientes adecuados.

Formas de preparación sólidas o galénicas adecuadas son, por ejemplo, gránulos, polvos, grageas, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, zumos, suspensiones, emulsiones, gotas o disoluciones inyectables, así como preparaciones con liberación retardada del principio activo, en cuya preparación se utilizan excipientes habituales, tales como vehículos, disgregantes, ligantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, deslizantes o lubricantes, aromas, edulcorantes y solubilizantes. Como excipientes que se usan con frecuencia se mencionan carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteínas lácteas, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, de cacahuete o de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, tales como glicerol.

Las preparaciones farmacéuticas se preparan y administran preferentemente en unidades de dosificación, en las que cada unidad contiene, como principio activo, una dosis determinada del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula I. En el caso de unidades de dosificación sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios, esta dosis puede ascender hasta 1000 mg, preferentemente sin embargo a de 50 a 300 mg y en soluciones para inyección en forma de ampolla hasta 300 mg, pero preferentemente de 10 a 100 mg.

Para el tratamiento de un paciente adulto, de aproximadamente 70 kg de peso, están indicadas, en función de la eficacia del compuesto de acuerdo con la fórmula I, dosis diarias de 2 mg a 1000 mg de principio activo, preferentemente de 50 mg a 500 mg. En determinadas circunstancias, pueden aplicarse sin embargo también dosis diarias más altas o más bajas. La administración de la dosis diaria puede tener lugar tanto mediante administración unitaria en forma de una única unidad de dosificación o también de varias unidades de dosificación más pequeñas como también mediante administración múltiple de dosis subdivididas a intervalos determinados.

Los inhibidores de TAFIa pueden administrarse tanto como monoterapia como en combinación o junto con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias de acción profibrinolítica, antihipertensivos, reguladores de la glucemia, agentes que disminuyen los lípidos y antiarrítmicos.

Ejemplos

Los productos finales se determinan por regla general mediante métodos de espectroscopía de masas (FAB-, ESI-MS) y RMN de ^1H ; están indicados en cada caso el pico principal o los dos picos principales. Las temperaturas se indican en grados Celsius, rend. significa rendimiento, TA significa temperatura ambiente (de 21 °C a 24 °C). Las abreviaturas usadas se explican o corresponden a las convenciones habituales.

A menos que se indique lo contrario, los análisis de LC/MS se llevaron a cabo en las siguientes condiciones:

Método A: = Método Columna: YMC Jsphere H80 20x2 mm, Material de empaquetamiento 4 µm, Eluyente: CH₃CN : H₂O + 0,05 % de ácido trifluoroacético (TFA), Gradiente: 4:96 (0 min) después 95:5 (2,0 min) después 95:5 (2,4 min) después 4:96 (2,45 min) Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 30 °C.

Método B: Columna: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Material de empaquetamiento 4 µm, Eluyente: CH₃CN + 0,05 % TFA : H₂O + 0,05 % TFA, Gradiente: 5:95 (0 min) después 95:5 (2,5 min) después 95:5 (3,0 min), Flujo: 1,3 ml/min, Temperatura: 30 °C.

Método C: Columna: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Material de empaquetamiento 4 µm, Eluyente: CH₃CN + 0,08 % Ácido fórmico : H₂O + 0,1 % de ácido fórmico, Gradiente: 5:95 (0 min) después 95:5 (2,5 min) después 95:5 (3,0 min), Flujo: 1,3 ml/min, Temperatura: 30 °C.

Método D: Columna: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Material de empaquetamiento 4 µm, Eluyente: CH₃CN + 0,05 % TFA : H₂O + 0,05 % TFA, Gradiente: 5:95 (0-0,5 min) después 95:5 (3,5 min) después 95:5 (4,0 min), Flujo: 1,3 ml/min, Temperatura: 30 °C.

Método E: Columna: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Material de empaquetamiento 4 µm, Eluyente: CH₃CN + 0,05 % TFA : H₂O + 0,05 % TFA, Gradiente: 2:98 (0-1,0 min) después 95:5 (5,0 min) después 95:5 (6,2 min), Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 30 °C.

Método F: Columna: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Material de empaquetamiento 4 µm, Eluyente: CH₃CN + 0,05 % TFA : H₂O + 0,05 % TFA, Gradiente: 5:95 (0 min) después 95:5 (3,4 min) después 95:5 (4,4 min), Flujo: 1,0 ml/min, Temperatura: 30 °C.

A menos que se indique otra cosa, las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo en gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/heptano como eluyente. Las separaciones preparativas sobre gel de sílice (HPLC) de fase inversa (RP) se llevaron a cabo, a menos que se indique otra cosa, en las siguientes condiciones: Columna Merck Hibar TA 250-25 LiChrospher 100 RP-18e 5 µm, fase móvil A: H₂O + 0,1 % TFA, fase B: 80 % de acetonitrilo + 0,1 % de TFA, Flujo 25 ml/min, 0-7 min 100 % de A, 7-22 min hasta 100 % de B, 22-30 min 100 % de B, 30-33 min hasta 100 % de A, 33-35 min 100 % de A.

La evaporación de los disolventes tuvo lugar por regla a presión reducida en un evaporador rotatorio a 35 °C hasta 45 °C.

Ejemplo 1

Clorhidrato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-2-fenil-etil]-ureido}-hexanoico

Ejemplo 1a)

Éster terc-butilico del ácido (R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbámico

Una disolución de N-Boc-D-fenilalanina (2,653 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (80 ml) se mezcló sucesivamente con 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,685 g, 11 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 2,270 g, 11 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se añadió isoamilamina (1,162 ml, 10 mmol) y se agitó adicionalmente a TA. Después de dejar reposar durante la noche se separó por filtración, se concentró el filtrado, se recogió en acetato de etilo, se filtró de nuevo, se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y HCl 1 N, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

Datos de CL/EM: R_t(min) 1,568; calculado (calc.): [M+H]⁺ = 335,47 hallado (hall.): 235,15 (- terc-butiloxycarbonilo durante la medición) (Método A)

Ejemplo 1b)

(R)-2-Amino-N-(3-metil-butil)-3-fenil-propionamida

Una disolución del producto bruto del Ejemplo 1a) (2,710 g, 8,103 mmol) en diclorometano/ácido trifluoroacético (TFA) (60 ml, 1:1 v/v) se agitó a TA durante 30 min. La disolución se concentró, se recogió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N. La fase acuosa se hizo débilmente alcalina con hidróxido de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

Datos de CL/EM: R_t(min) 0,978; calc.: [M+H]⁺ = 235,35 hall.: 235,15 (Método A)

Ejemplo 1c)

Éster terc-butilico del ácido (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-2-fenil-etil]-ureido}-hexanoico

El producto bruto del Ejemplo 1b) (1,380 g, 5,889 mmol) se añadió a una disolución de 1,1'-carbonyldiimidazol (0,955 g, 5,889 mmol) en dimetilformamida (DMF) (21 ml) y se agitó a TA durante 1 h. A continuación se añadieron trietilamina (1,633 ml, 11,780 mmol) y clorhidrato de éster terc-butilico de ácido (S)-2-amino-6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico (1,996 g, 5,889 mmol), y la mezcla se dejó reposar a TA durante una noche. La disolución se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa.

Datos de CL/EM: $R_t(\text{min})$ 1,757; calc.: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563,76$ hall.: 563,35 (Método A)

Ejemplo 1d)

Clorhidrato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-2-fenil-etil]-ureido}-hexanoico

El producto del Ejemplo 1c) (0,500 g, 0,889 mmol) se disolvió en diclorometano/TFA (10 ml, 1:1, v/v) y se agitó a TA durante 2 h. La disolución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto reunidas se mezclaron con HCl 2 N, se concentraron y liofilizaron.

Datos de CL/EM: $R_t(\text{min})$ 0,971; calc.: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407,54$ hall.: 407,30 (Método A)

Ejemplo 11

Ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico

Ejemplo 11a)

Trifluoroacetato de ácido (R)-2-amino-3-ciclohexil-propanoico

5 ml de TFA se añadieron a una disolución de ácido (R)-N-Boc-2-amino-3-ciclohexil-propanoico (3,0 g, 11,1 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 , y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después de completarse la desprotección, el CH_2Cl_2 se separó por evaporación y el sólido remanente se mezcló con 50 ml de H_2O y se liofilizó. Rend.: 2,84 g (90 %) de trifluoroacetato de ácido (R)-2-amino-3-ciclohexil-propanoico en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 11b)

Éster terc-butilico del ácido (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-{3-[(R)-1-carboxi-2-ciclohexil-etil]-ureido}-hexanoico

Clorhidrato de éster terc-butilico del ácido (S)-2-amino-6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico comercial (1,95 g, 5,75 mmol) se mezcló en 30 ml de DMF con NEt_3 (0,8 ml, 5,754 mmol) y 1,1'-carbonyldiimidazol (0,933 g, 5,754 mmol) y se agitó a TA durante 30 min. A continuación se añadieron trifluoroacetato de ácido (R)-2-amino-3-ciclohexil-propanoico (1,64 g, 5,754 mmol) y NEt_3 (1,6 ml, 11,5 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C hasta que se convirtió por completo la imidazolidina formada como compuesto intermedio. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Rend.: 2,1 g (73 %) de éster terc-butilico del ácido (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-{3-[(R)-1-carboxi-2-ciclohexil-etil]-ureido}-hexanoico.

Ejemplo 11c)

Trifluoroacetato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico

Una disolución de éster terc-butilico del ácido (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-{3-[(R)-1-carboxi-2-ciclohexil-etil]-ureido}-hexanoico (80 mg, 0,16 mmol) y 2,4-difluoro-bencil-amina (22,9 mg, 0,16 mmol) en 3 ml de CH_2Cl_2 y 1 ml de DMF se mezcló en el orden indicado con N-metilmorfolina (53 μl , 0,48 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,208 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (36,8 mg, 0,192 mmol) y se agitó a TA durante aproximadamente 14 h. La extracción con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, el secado de la fase orgánica con MgSO_4 y la evaporación dio como resultado éster terc-butilico del ácido (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,4-difluoro-bencil-carbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico como producto bruto. El producto bruto total se disolvió en 4 ml de CH_2Cl_2 , se mezcló con 1 ml de TFA, se mezcló después de 4 h con 0,5 ml más de TFA, y se desprotegió aproximadamente durante 10 h a TA. La purificación del producto bruto desprotegido mediante HPLC preparativa dio como resultado 25 mg (27 %) del trifluoroacetato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,4-difluoro-Bencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico ácido.

Ejemplo 130:

Ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxycarbonilamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-pentil]-ureido}-hexanoico

Ejemplo 1130a) Éster bencílico del ácido [(R)-5-terc-butoxicarbonilamino-5-((S)-1-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-pentil]-carbámico

Una disolución de ácido (R)-6-benciloxycarbonilamino-2-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico comercialmente disponible (1 g, 2,63 mmol) y clorhidrato de (S)-2-amino-3-metil-butiramida comercialmente disponible (0,40 g, 2,63 mmol) en 12 ml de CH₂Cl₂ y 4 ml de DMF se mezcló en este orden con N-metilmorfolina (0,87 ml, 7,9 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,46 g, 3,41 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,65 g, 3,41 mmol) y se agitó aproximadamente durante 14 h a TA. Cromatografía ultrarrápida (Gradiente heptano/AcOEt tras CH₂Cl₂/MeOH) dio como resultado 1 g del producto (79 %).

Ejemplo 130b)

Clorhidrato de éster bencílico de ácido [(R)-5-amino-5-((S)-1-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-pentil]-carbámico

Una disolución de éster bencílico del ácido [(R)-5-terc-butoxicarbonilamino-5-((S)-1-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-pentil]-carbámico (1 g, 2,09 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ se mezcló con 5 ml de H₂O y 5 ml de HCl conc./H₂O y se calentó a 40 °C hasta eliminar por completo el grupo protector Boc. La extracción con H₂O/CH₂Cl₂, el secado de la fase orgánica sobre MgSO₄ y la evaporación proporcionó 230 mg (27 %) del producto.

Ejemplo 130c)

Trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido (S)-2-{3-[(R)-5-benciloxycarbonilamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-pentil]-ureido}-6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico

Clorhidrato de éster terc-butílico del ácido (S)-2-amino-6-terc-butoxicarbonilaminohexanoico comercialmente disponible (89 mg, 0,26 mmol) se mezcló en 4 ml de DMF con NEt₃ (0,12 ml, 0,53 mmol) y 1,1'-carbonyldiimidazol (43 mg, 0,26 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. A continuación se añadió clorhidrato de éster bencílico del ácido [(R)-5-amino-5-((S)-1-carbamoyl-2-metilpropilcarbamoyl)-pentil]-carbámico (100 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C hasta convertir por completo la imidazolidina formada como compuesto intermedio. HPLC preparativa proporcionó 76 mg (39 %) de trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido (S)-2-{3-[(R)-5-benciloxycarbonilamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-pentil]-ureido}-6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoico.

Ejemplo 130d)

Trifluoroacetato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxycarbonilamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-pentil]-ureido}-hexanoico

Trifluoroacetato de ácido (S)-2-{3-[(R)-5-benciloxycarbonilamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-pentil]-ureido}-6-terc-butoxicarbonilaminohexanoico (37 mg, 0,045 mmol) se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de TFA y se agitó a TA durante 14 h. La HPLC preparativa proporcionó 21 mg (70 %) de trifluoroacetato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxycarbonilamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-pentil]-ureido}-hexanoico.

LC/MS: R_t (min) = 1,17 calc.: [M+H]⁺ = 551,32, hall.: 551,31 (Método B).

Ejemplo 143

Ácido (S)-6-amino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-metoxycarbonil-2-metil-propilcarbamoyl)-2-metil-propilcarbamoyl]-2-fenil-etil}-sulfamidil)-hexanoico

Ejemplo 143a)

Éster metílico del ácido (S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butiril-amino)-3-metil-butírico

600 mg (1,65 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico comercialmente disponible (Z-Val-Val-OMe) se disolvieron en 10 ml de metanol, se mezcló con 20 mg de paladio sobre carbono (10 %) y se agitó durante 2 h a TA bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar). La mezcla de reacción se separó por filtración y se concentró y proporcionó el compuesto del título cuantitativamente.

LC/MS: R_t(min) 0,85; calc.: [M+H]⁺ 231,17 hall.: 231,16 (Método B).

Ejemplo 143b)

Éster metílico del ácido (S)-2-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-3-metil-butírico

247 mg de Z-Phe-OH (0,825 mmol, 1 eq) se disolvieron en 10 ml de DMF seca a 0°C bajo argón. A continuación se añadieron 56 mg de 1-hidroxibenzotriazol (0,5 eq), 221 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (1,4 eq) y 346 µl de base de Hünig (2,4 eq), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadieron 190 mg del compuesto del Ejemplo 143a), y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se combinó con 50 ml de disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo. Se obtuvieron 314 mg del compuesto deseado. LC/MS: R_t(min) 1,85; calc.: [M+H]⁺ 512,28 hall. 512,36 (Método B).

Ejemplo 143c)

Éster metílico de ácido (S)-2-[(S)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-3-metil-butírico

La desprotección de Z de Z-Phe-Val-Val-OMe para dar Phe-Val-Val-OMe se llevó a cabo según se describe en 143a) y proporcionó 247 mg del compuesto del título.

LC/MS: R_t(min) 1,09; calc.: [M+H]⁺ 378,24 hall. 378,33 (Método B).

Ejemplo 143d)

Cloruro de 2-oxo-oxazolidin-3-sulfonilo

A una disolución de 2,25 g clorosulfonilisocianato (15,9 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (100 ml) bajo argón se añadió a 0 °C lentamente una disolución de 1,13 ml de 2-brometanol (15,9 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml) de modo que la temperatura no superara los 10 °C. Después de completarse la adición, se continuó la agitación a 0°C durante 30 min. El producto obtenido de este modo se hizo reaccionar directamente de forma adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 143e)

Éster terc-butílico del ácido (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-oxo-oxazolidin-3-sulfonilamino)-hexanoico

A la disolución obtenida en el Ejemplo 143d) se añadió una suspensión de 5,39 g de clorhidrato de H-Lys(Boc)-OtBu (15,9 mmol, 1,0 eq) y 7,1 ml trietilamina (50,9 mmol, 3,2 eq) en diclorometano (70 ml) de modo que la temperatura no superara los 10 °C. Después de completarse la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la TA y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se combinó a continuación con 200 ml de ácido clorhídrico 0,2 M, y la fase orgánica se separó y se lavó con 100 ml de ácido clorhídrico 0,2 M y se concentró. Se obtuvieron 5,5 g del material deseado en forma de un aceite incoloro, que cristalizó tras reposar. LC/MS: R_t(min) 1,76; calc.: [M+H]⁺ 452,14 hall. 452,18 (Método B).

Ejemplo 143f)

Éster terc-butílico del ácido (S)-6-terc-butoxicarbonilamino-2-(3-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-metoxycarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-etil]-sulfamidil)-hexanoico

240 mg de Phe-Val-Val-OMe (compuesto del Ejemplo 143c), 0,636 mmol, 1 eq) se disolvieron con 345 mg del compuesto del Ejemplo 143e) en 7 ml de acetonitrilo, y se añadieron 106 µl de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 h y, después de enfriar, se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 275 mg del compuesto del título.

LC/MS: R_t(min) 1,733; calc.: [M+H]⁺ 742,41 hall. 742,35 (Método A).

Ejemplo 143g)

Ácido (S)-6-amino-2-(3-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-metoxycarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-etil]-sulfamidil)-hexanoico

Una disolución de 270 mg del compuesto del Ejemplo 143f) en 4 ml de diclorometano/TFA (1:1 v/v) se agitó a TA durante 2 h y a continuación se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa, y proporcionó 131 mg del compuesto del título como trifluoroacetato.

LC-MS: R_t(min) 1,16; calc.: [M+H]⁺, 586,29 hall. 586,39 (Método B).

Ejemplo 144

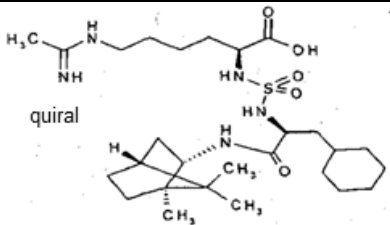
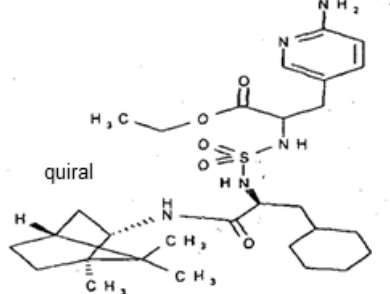
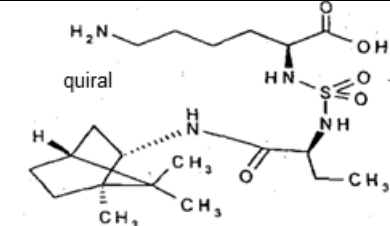
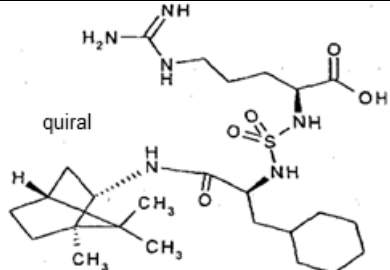
Ácido (S)-6-amino-2-[3-[(R)-1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoyl)-2-ciclohexil-etil]-sulamidil]-hexanoico

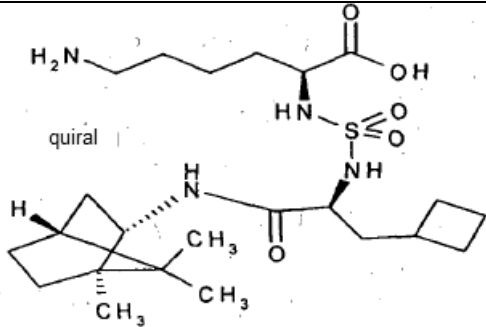
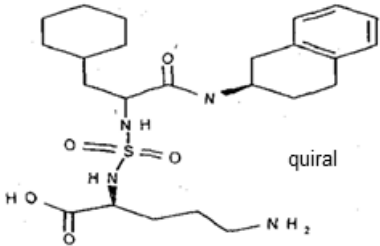
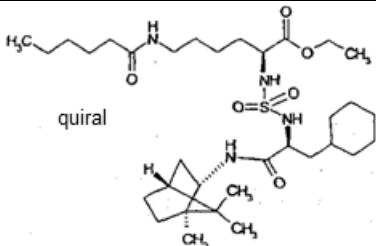
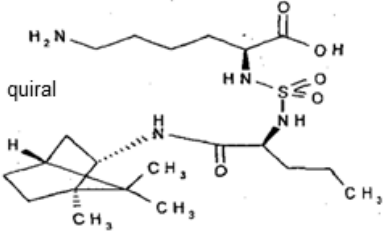
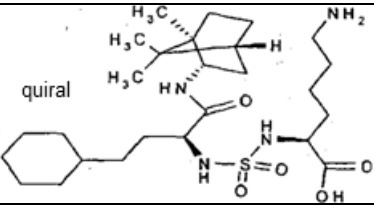
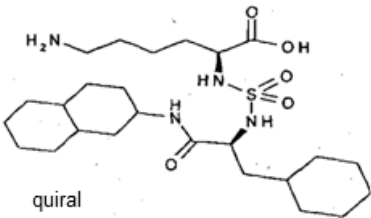
- 5 El compuesto del título era, en analogía al Ejemplo 143, empleando una endo-norborbonilamina comercialmente disponible en lugar del dipéptido en el Ejemplo 143c).
LC-MS: $R_t(\text{min})$ 1,34; calc.: $[M+H]^+$ 473,28 hall. 473,36 (Método B).

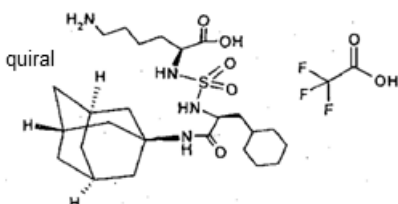
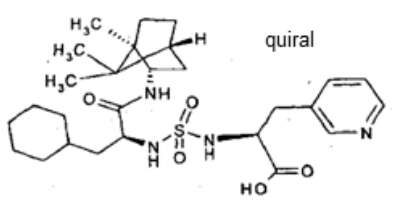
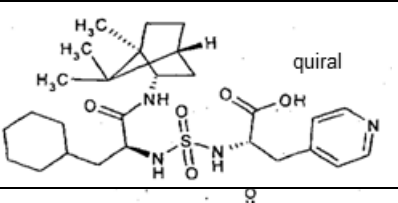
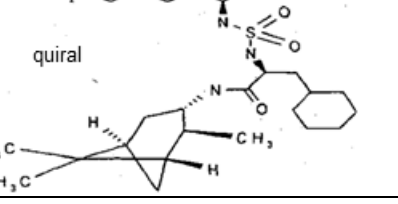
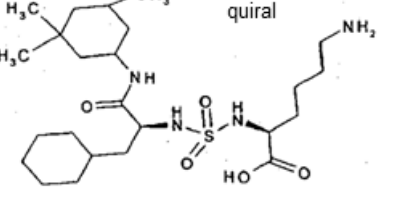
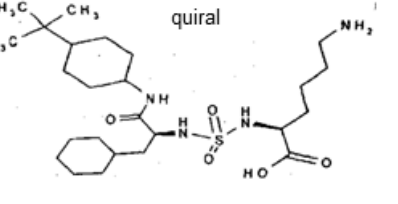
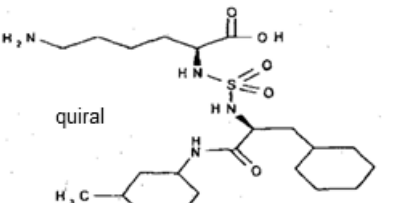
Ejemplo 145

- 10 Ácido (S)-6-amino-2-[3-[(S)-1-ciclohexilcarbamoyl-2-fenil-etil]-sulfamidil]-hexanoico ácido
- El compuesto del título se preparó, en analogía al Ejemplo 143, empleando una ciclohexilamina comercialmente disponible en lugar del dipéptido en el Ejemplo 143c).
- 15 LC-MS: $R_t(\text{min})$ 1,20; calc.: $[M+H]^+$ 455,24 hall. 455,33 (Método B).

De manera análoga al Ejemplo 143 se prepararon los siguientes ejemplos:

Ejemplo	Fórmula	Método de CL/EM	R_t	$[M+H]^+$ calc.	$[M+H]^+$ hall.
146	 quiral	D	2,20	556,35	556,36
147	 quiral	D	2,40	578,34	578,41
148	 quiral	D	1,80	447,26	447,28
149	 quiral	D	2,21	543,33	543,38

Ejemplo	Fórmula	Método de CL/EM	R _t	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ hall.
150	 quiral	C	1,58	485,28	485,39
151	 quiral	A	1,14	496,67	495,35
152	 quiral	D	3,21	641,43	641,34
153	 quiral	D	1,96	461,28	461,23
154	 quiral	D	2,29	529,34	529,34
155	 quiral	B	1,51	515,33	515,34

Ejemplo	Fórmula	Método de CL/EM	R _t	[M+H] ⁺ calc.	[M+H] ⁺ hall.
156		F	1,63	513,31	513,33
157		C	1,91	533,28	533,17
158		C	1,84	533,28	533,23
159		B	1,51	515,33	515,56
160		B	1,50	503,33	503,49
161		B	1,58	517,34	517,49
162		B	1,38	475,30	475,45

Ejemplo 163

Ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico

1) Éster bencílico del ácido (S)-6-benciloxycarbonilamino-2(2-oxo-oxazolidin-sulfonilamino)-hexanoico

A una disolución de 5,21 g de clorosulfonilisocianato (36,9 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (300 ml) se añadió a 0 °C bajo argón lentamente una disolución de 2,61 ml de 2-brometanol (36,9 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (20 ml), de modo que la temperatura interna permanecía por debajo de los 10 °C. A continuación se agitó durante 30 min más a 0 °C. A esta disolución se añadió gota a gota una disolución de 5,0 g de H-Lys(Z)-OBzL·HCl (36,9 mmol, 1,0 equiv.) y 16,5 ml de trietilamina (118,0 mmol, 3,2 equivalentes (equiv.)) en 120 ml de CH₂Cl₂, de modo que la temperatura de la mezcla de reacción no superaba los 10 °C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La disolución orgánica se lavó a continuación tres veces con 100 ml de HCl (ac.) 0,2 M, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se obtuvieron 18,4 g del compuesto bruto del título en forma de un aceite incoloro que se utilizó directamente de forma adicional en la etapa 3.

LC-MS: R_t(min) 1,82; calc.: [M+H]⁺ 520,17 hall.: 520,30 (Método B).

2) Éster terc-butílico del ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-carbámico

A una disolución de 5,0 g de ácido (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-ciclohexil-propiónico (Boc-Cha-OH, 18,4 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (60 ml) se añadieron a 0 °C bajo argón 3,53 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (18,4 mmol, 1,0 equiv.), 1,25 g de 1-hidroxibenzotriazol (9,2 mmol, 0,5 equiv.) y 7,3 ml de base de Hünig y se agitó la mezcla durante 30 min. A continuación se añadieron 2,83 g de (R)-(+)-bornilamina (18,4 mmol, 1,0 equiv.) y 3,7 ml de base de Hünig y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con NaHCO₃ (saturado, ac.) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó 6,58 g (88 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

LC-MS: R_t(min) 2,42; calc.: [M+H]⁺ 407,33 hall.: 407,32 (Método B).

3) Trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-propionamida

A una disolución de 6,5 g de éster terc-butílico del ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-carbámico (16,0 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ se añadieron bajo argón a 0 °C lentamente 50 ml de TFA. Se dejó llegar hasta TA. Después de 3 h se concentró la mezcla de reacción. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido, el cual se empleó directamente en la siguiente etapa.

LC-MS: R_t(min) 1,60; calc.: [M+H]⁺ 307,27 hall.: 307,39 (Método C).

4) Éster bencílico del ácido (S)-6-benciloxycarbonilamino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico

11,63 g de éster bencílico del ácido (S)-6-benciloxycarbonilamino-2(2-oxo-oxazolidina-sulfonil-amino)-hexanoico (22,4 mmol, 1,4 equiv.) y 4,9 g de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-propionamida (16,0 mmol, 1,0 equiv.) se suspendieron en 80 ml de MeCN y, después de la adición de 8,9 ml de Et₃N, la mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. Después del enfriamiento, los constituyentes volátiles se separaron en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 9,0 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una espuma incolora.

LC-MS: R_t(min) 2,61; calc.: [M+H]⁺ 739,41 hall.: 739,43 (Método B).

5) Ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico

9,0 g de éster bencílico del ácido (S)-6-benciloxycarbonilamino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico (12,2 mmol) se disolvieron en 90 ml de metanol y después de la adición de 600 mg de Pd al 10 %/C, se hidrogenaron a TA y una presión normal durante 3,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. Se obtuvieron 6,1 g (97 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Se disolvieron 100 mg del compuesto en 5 ml de MeCN. Después de la adición de 50 ml de agua se obtuvo una suspensión. Después de la liofilización se obtuvo un sólido incoloro.

LC-MS: R_t(min) 1,70; calc.: [M+H]⁺ 515,33 hall.: 515,35 (Método F).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,68 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,83-0,91 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,97 (dd, 1H, J = 4,8, 13,0 Hz), 1,08-1,34 (m, 7H), 1,35-1,55 (m, 5H), 1,56-1,72 (m, 9H), 1,78 (d, 1 H, J = 13,0 Hz), 2,04-2,13 (m, 1 H), 2,75 (t, 2H, J

= 7,1 Hz), 3,51 (t, 1 H, J = 5,5 Hz), 3,83 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 4,03-4,10 (m, 1 H), 6,91-7,05 (a, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,5-8,2 (a, 2H).

Ejemplo 164

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoi)-etilsulfamidil]-propiónico

1) Éster butílico del ácido 2-amino-3-(6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-propiónico

660 mg de éster terc-butílico de N-(difenilmetilen)glicina (2,23 mmol, 1,0 equiv.) se disolvieron en 15 ml de THF seco y se enfriaron hasta 0°C bajo argón. A continuación se añadieron gota a gota 2,23 ml de disolución de hexametildisilazano de litio (LiHMDS) 1 M en THF, y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Subsiguientemente, se añadieron 642 mg de (5-bromometilpiridin-2-il)-carbamato de terc-butilo (2,23 mmol, 1,0 equiv.), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se enfrió bruscamente con 18 ml de ácido cítrico sat. y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), y las fases orgánicas se lavaron con 50 ml de HCl 1 M. Las fases acuosas se reunieron y ajustaron a pH 10 con NaOH 2 M y a continuación se extrajeron 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 600 mg (80 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC-MS: R_f (min) 1,06; calc.: $[M+H]^+$ 338,21 hall.: 338,27 (Método B).

2) Éster terc-butílico del ácido 3-(6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-2-(2-oxo-oxazolidine-3-sulfonilamino)-propiónico

Una disolución de 0,126 ml de 2-bromoetanol (1,78 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) se añadió lentamente gota a gota a una disolución de 251 mg de isocianato de clorosulfonilo (1,78 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) bajo argón a 0°C, de tal modo que la temperatura no superara los 10 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min adicionales. Una mezcla de 600 mg de 2-amino-3-(6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-propionato de terc-butilo (1,78 mmol, 1,0 equiv.) y 0,545 ml de trietilamina (3,91 mmol, 2,2 equiv.) en 5 ml de CH_2Cl_2 se añadió gota a gota a esta disolución, de tal modo que la temperatura no ascendía por encima de 10 °C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a TA durante 3 h adicionales. El residuo después de la concentración se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 320 mg (37 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC-MS: R_f (min) 1,40; calc.: $[M+H]^+$ 487,19 hall.: 487,26 (Método B).

3) Éster terc-butílico del ácido 3-(6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-ilmetil)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoi)-etilsulfamidil] propiónico

320 mg de éster terc-butílico del ácido 3-(6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-2-(2-oxo-oxazolidina-3-sulfonilamino)-propiónico (0,66 mmol, 1,0 equiv.) y 277 mg de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-propionamida (0,66 mmol, 1,0 equiv.), preparados como se describe antes, se suspendieron en 12 ml de MeCN y, después de la adición de 0,37 ml de Et_3N , se calentó a reflujo durante 20 h. Después del enfriamiento, los constituyentes volátiles se separaron por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 139 mg (30 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC-MS: R_f (min) 2,19; calc.: $[M+H]^+$ 706,42 hall.: 706,54 (Método B).

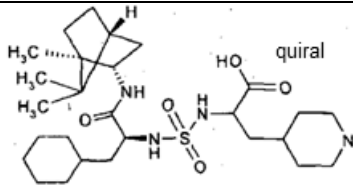
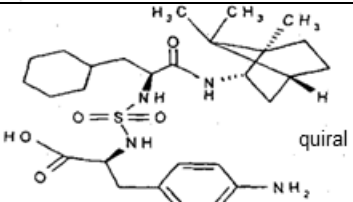
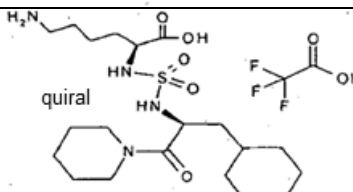
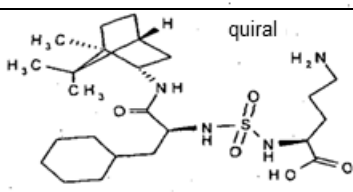
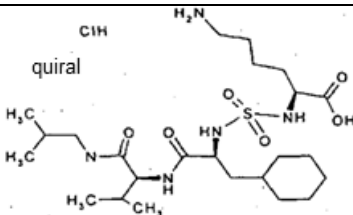
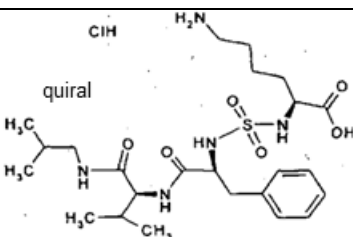
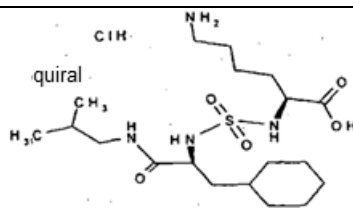
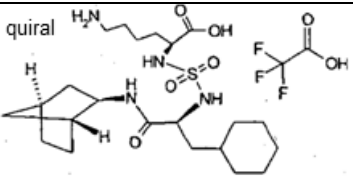
4) Trifluoroacetato de ácido 3-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoi)-etilsulfamidil]-propiónico

135 mg de éster terc-butílico del ácido 3-(6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-ilmetil)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoi)-etilsulfamidil]-propiónico (0,19 mmol) se disolvieron en 1,0 ml de CH_2Cl_2 y se enfriaron hasta 0°C. A continuación se añadieron 0,8 ml de TFA, y la mezcla se agitó a TA. Después de 1 h, los constituyentes volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante RP-HPLC. Se obtuvieron 70 mg (55 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

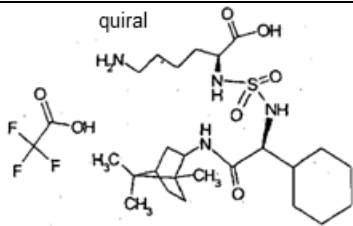
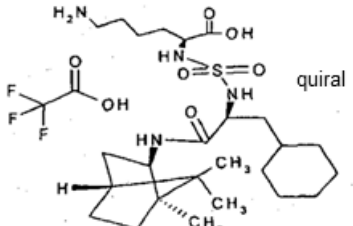
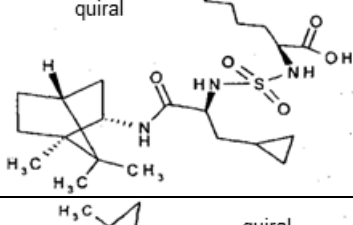
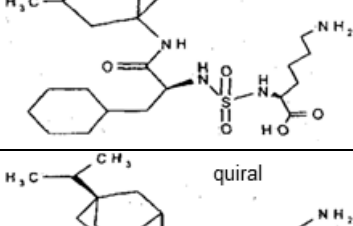
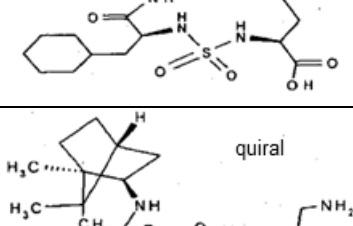
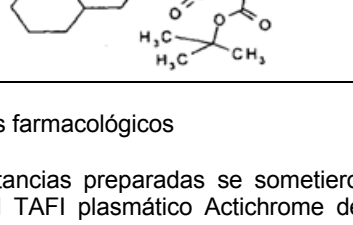
LC-MS: R_f (min) 1,61; calc.: $[M+H]^+$ 550,31 hall.: 550,39 (Método B), mezcla 1:1 de los diastereómeros.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 0,67 (s, 3H), 0,69 (s, 3H), 0,82 (s, 6H), 0,79-0,92 (m, 4H), 1,08-1,39 (m, 16H), 1,56-1,78 (m, 16H), 2,01 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 2,11 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 2,70 (dd, 1 H, J = 6,4, 13,9 Hz), 2,79 (dd, 2H, J = 7,0, 13,9 Hz), 2,94 (dd, 1 H, J = 5,5, 14,1 Hz), 3,73-3,90 (m, 2H), 4,01-4,13 (m, 1H), 6,80 (d, 0,5H, J = 8,0 Hz), 6,94 (dd, 2H, J = 5,3, 8,6 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,79 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 1,9, 9,1 Hz), 7,88-7,99 (a, 4H)

De manera análoga al Ejemplo 163 se prepararon los siguientes ejemplos:

165		B	1,55	541,34	541,39
166		B	1,50	549,31	549,35
167		B	1,28	447,26	447,25
168		A	1,20	501,71	501,25
169		A	1,00	534,74	534,35
170		A	0,94	528,70	528,25
171		A	0,96	435,61	435,25
172		B	1,32	473,28	473,30

173		B	1,51	515,33	515,33
174		B	1,33	473,30	473,28
175		B	1,45	513,31	513,34
176		B	1,26	435,26	435,28
177		B	1,35	507,26	507,24
178		F	1,30	467,23	467,35
179		F	1,36	523,23	523,41
180		F	1,53	509,28	509,40

181		C	1,60	501,31	501,29
182		F	1,69	515,33	515,51
183		B	1,31	473,28	473,39
184		B	1,61	541,34	541,39
185		B	1,66	555,36	555,36
186		B	1,67	571, 39	571,50

Ejemplos farmacológicos

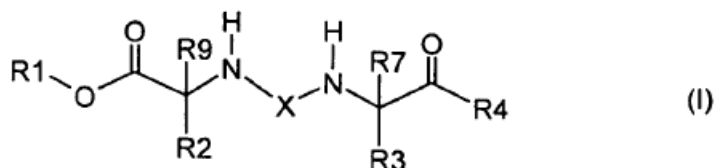
- 5 Las sustancias preparadas se sometieron a ensayo para determinar la inhibición de TAFIa utilizando el kit de actividad TAFI plasmático Actichrome de la empresa American Diagnostica (Nº de producto 874). Esto supuso añadir 28 µl de tampón de ensayo (Hepes 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4) y 10 µl de TAFIa (American Diagnostica Nº de producto 874TAFIA; 2,5/ml) a 2 µl de una disolución de DMSO 2,5 mM de la sustancia e incubar en una placa de microtitulación de 96 medios pocillos a TA durante 15 minutos. La reacción enzimática comenzó añadiendo 10 µl del “revelador” de TAFIa (prediluido a 1:2 con tampón de ensayo). Se siguió la evolución temporal de la reacción a 420
- 10 nm en un lector de placas de microtitulación (SpectraMax plus 384; Molecular Devices) a lo largo de 15 minutos. Se calcularon los valores Cl_{50} a partir de los valores medios (determinación por duplicado) de diluciones en serie de la sustancia, con la ayuda del software Softmax Pro (versión 4.8; empresa Molecular Devices). La Tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1:

Nº de Ejemplo	Valor CI_{50} [μ M]	Nº de Ejemplo	Valor CI_{50} [μ M]
		146	0,071
		149	0,049
		150	0,357
		153	1,087
		154	0,220
		155	0,669
		156	0,492
		157	0,2
		159	0,131
		163	0,012
		164	0,026
		165	0,882
		169	0,770
		172	0,420
		173	0,012
		174	0,326
		175	0,168
		177	2,117
		180	0,168
		182	0,069
		183	0,805
		184	1,069
		185	0,4
		186	22,943
		187	10,1176
143	9,756		
145	10,601		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



5 y/o una forma estereoisomérica del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de fórmula I, en la que

X representa -SO₂-,

10 R1 representa 1) átomo de hidrógeno,
2) -alquilo-(C₁-C₆),
3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂) o
4) -alquilen-(C₁-C₆)-arilo-(C₆-C₁₄),

15 R2 representa el resto de fórmula II



en la que

m significa el número entero cero o 1,

20 A1 representa 1) -(CH₂)_n-, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3,
2) -NH-(CH₂)_n-, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3,
3) -NH(alquilo-(C₁-C₆))-(CH₂)_n-, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3,
4) -NH(cicloalquilo-(C₃-C₆))-(CH₂)_n-, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3,
5) -O-(CH₂)_n-, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3 o
25 6) -(CH₂)_n-SO_x-, en el que n significa el número entero cero, 1, 2 o 3 y x significa el número entero cero, 1 o 2,

A2 representa 1) Het, entendiéndose por Het un sistema de anillo heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos de anillo, que se encuentran en uno, dos o tres sistemas de anillo unidos entre sí y que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o distintos de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre y está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con un -alquilo-(C₁-C₃), halógeno, -NH₂, -CF₃ o -O-CF₃,
2) -alquilen-(C₀-C₆)-NH₂,
3) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(=NH)-NH₂,
4) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(=NH)-alquilo-(C₁-C₄),
35 5) -alquilen-(C₀-C₄)-O-NH-C(=NH)-NH₂,
6) -alquilen-(C₀-C₄)-NH-C(O)-alquilo-(C₁-C₆),
7) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen-(C₁-C₄)-arilo, en el que arilo está no sustituido o sustituido con -NH₂ o está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
8) -cicloalquilo-(C₃-C₈)-NH₂ o
40 9) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo está no sustituido o sustituido con -NH₂ o está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,

R3 representa 1) -alquilo-(C₁-C₆),
2) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂),
45 3) -alquilen-(C₁-C₆)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,
4) -alquilen-(C₀-C₈)-N(R5)-PG,
5) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen-(C₁-C₄)-arilo, en el que arilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,
50 6) -alquilen-(C₀-C₄)-aril-(C₆-C₁₄)-alquilen-(C₀-C₄)-N(R5)-PG,
7) -alquilen-(C₀-C₈)-O-PG,
8) -alquilen-(C₀-C₄)-aril-(C₆-C₁₄)-alquilen-(C₀-C₄)-O-PG,
9) -alquilen-(C₀-C₈)-C(O)-O-PG,
10) -alquilen-(C₀-C₄)-aril-(C₆-C₁₄)-alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-PG o
55 11) átomo de hidrógeno,

R4 representa -N(R6)₂,

en el que R6 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

60 1) átomo de hidrógeno,
2) -alquilo-(C₁-C₆),

- 3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 4) -alquilen-(C₀-C₆)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo y alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11, -C(O)-N(R8)₂ o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 5) -alquilen-(C₀-C₈)-N(R5)-PG,
 6) -alquilen-(C₀-C₄)-aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₀-C₄)-N(R5)-PG,
 7) -alquilen-(C₀-C₈)-O-PG,
 8) -alquilen-(C₀-C₄)-aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₀-C₄)-O-PG,
 9) -alquilen-(C₀-C₈)-C(O)-O-R11,
 10) -alquilen-(C₀-C₄)-aril-(C₆-C₁₄)-alquil-(C₀-C₄)-C(O)-O-PG,
 11) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que por Het se entiende un sistema de anillo heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos de anillo, que se encuentran en uno, dos o tres sistemas de anillo unidos entre sí y que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o distintos de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en el que Het o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 12) -fluoroalquilo (C₁-C₃),
 13) -alquilen-(C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH₂,
 14) -alquilen-(C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo-(C₁-C₄) o
 15) -alquilen-(C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

o los dos restos R6 junto con el átomo de N, al que están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico con 4 a 9 átomos de anillo, que está saturado, parcialmente saturado o es aromático, estando el anillo no sustituido o sustituido una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o fenilo,

R5 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆),

PG representa un grupo protector para la función amino, carboxilo o para la hidroxilo,

R7 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆),

R8 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆),

R9 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₆),

R11 y R12 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

- 1) átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo-(C₁-C₆),
- 3) -alquilen-(C₀-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo-(C₁-C₄),
- 4) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil-(C₁-C₄)-O-R13, -O-alquilo-(C₁-C₄) o -alquilen-(C₀-C₄)-fenilo,
- 5) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R13)₂ o
- 6) -alquilen-(C₀-C₄)-indolilo,

R13 representa

- 1) átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo-(C₁-C₄),
- 3) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R14,
- 4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R14 o
- 5) -alquilen-(C₀-C₄)-O-R14,

R14 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -NH₂ o -OH y

R15 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.

2. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R1 representa

- 1) átomo de hidrógeno o
- 2) -alquilo-(C₁-C₄),

R2 representa

- 1) -alquilen-(C₁-C₆)-NH₂,
- 2) -alquilen-(C₀-C₄)-piridil-NH₂,
- 3) -alquilen-(C₀-C₄)-piperidinil-NH₂,
- 4) -alquilen-(C₀-C₄)-tiazolil-NH₂,
- 5) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(=NH)-NH₂,

- 6) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquil-(C₃-C₈)-NH₂,
 7) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(=NH)-alquilo-(C₁-C₄),
 8) -alquilen-(C₀-C₄)-O-NH-C(=NH)-NH₂,
 9) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen-(C₁-C₄)-arilo, en el que arilo está no sustituido o sustituido con -NH₂ o está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
 10) -alquilen-(C₀-C₄)-NH-C(O)-alquilo-(C₁-C₄),
 11) -alquilen-(C₀-C₄)-arilo-(C₆-C₁₄), en el que arilo está no sustituido o sustituido con -NH₂ o está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15 o
 12) -alquilen-(C₁-C₄)-SO_x-alquilen-(C₁-C₄)-NH₂ en el que x significa el número entero cero, 1 o 2,
- R3 representa 1) -alquilo-(C₁-C₄),
 2) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 3) -alquilen-(C₁-C₆)-arilo, en el que arilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,
 4) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen-(C₁-C₄)-arilo, en el que arilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,
 5) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-PG,
 6) -alquilen-(C₁-C₆)-O-PG,
 7) -alquilo-(C₁-C₆) o
 8) átomo de hidrógeno,
 representando PG t-butilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
- R4 representa -N(R6)₂,
 en el que R6 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí
 1) átomo de hidrógeno,
 2) -alquilo-(C₁-C₆),
 3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(R11)(R12)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 5) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que por Het se entiende un sistema de anillo heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos de anillo, que se encuentran en uno, dos o tres sistemas de anillo unidos entre sí y que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o distintos de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en el que Het o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 6) -alquilen-(C₀-C₆)-arilo, en el que arilo o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₀-C₄)-O-R11 o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 7) -alquilen-(C₀-C₄)-C(R11)(R12)-arilo, en el que arilo o alquilen están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₀-C₄)-O-R11 o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 8) 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo,
 9) -alquilen-(C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH₂,
 10) -alquilen-(C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo-(C₁-C₄),
 11) -alquilen-(C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,
 12) -alquilen-(C₀-C₆)-C(O)-O-R11, en el que alquilen está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una o dos veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 13) -alquilen-(C₀-C₄)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11 o
 14) -fluoroalquilo (C₁-C₃),
- o los dos restos R6 junto con el átomo de N, al que están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico con 4 a 9 átomos de anillo, que está saturado, parcialmente saturado o es aromático, estando el anillo no sustituido o sustituido una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o fenilo,
- R7 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),
- R9 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),
- R11 y R12 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí
 1) átomo de hidrógeno,
 2) -alquilo-(C₁-C₄),
 3) -alquilen-(C₀-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 4) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil-(C₁-C₄)-O-R13, -O-alquilo-(C₁-C₄) o -

alquilen-(C₀-C₄)-fenilo,
 5) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-N(R13)₂ o
 6) -alquilen-(C₀-C₄)-indolilo,

- 5 R13 representa 1) átomo de hidrógeno,
 2) -alquilo-(C₁-C₄),
 3) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R14,
 4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R14 o
 5) -alquilen-(C₀-C₄)-O-R14,

10 R14 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -NH₂ o -OH y

R15 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.

15 3. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que

R1 representa 1) átomo de hidrógeno o
 2) -alquilo-(C₁-C₄),

- 20 R2 representa 1) -alquilen-(C₁-C₆)-NH₂,
 2) -alquilen-(C₁-C₄)-piridil-NH₂,
 3) -alquilen-(C₁-C₄)-piperidinil-NH₂,
 4) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(=NH)-NH₂,
 5) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquil-(C₃-C₆)-NH₂,
 25 6) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(=NH)-alquilo-(C₁-C₄),
 7) -alquilen-(C₁-C₄)-O-NH-C(=NH)-NH₂,
 8) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen-(C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o
 sustituido con -NH₂ o está sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
 9) -alquilen-(C₁-C₄)-NH-C(O)-alquilo-(C₁-C₆),
 30 10) -alquilen-(C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con -NH₂ o está
 sustituido con -NH₂ y una, dos o tres veces con R15,
 11) -alquilen-(C₁-C₄)-SO₂-alquilen-(C₁-C₄)-NH₂ o
 12) -alquilen-(C₁-C₄)-S-alquilen-(C₁-C₄)-NH₂,

- 35 R3 representa 1) -alquilo-(C₁-C₄),
 2) -alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),
 3) -alquilen-(C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está sustituido independientemente entre sí una, dos o
 tres veces con R15,
 4) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen-(C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está sustituido
 40 independientemente entre sí una, dos o tres veces con R15,
 5) átomo de hidrógeno,

R4 representa -N(R6)₂,
 en el que R6 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

- 45 1) átomo de hidrógeno,
 2) -alquilo-(C₁-C₄),
 3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo, ciclopentilo,
 ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidro-naftalenilo,
 50 tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido
 o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11 o -alquilen-
 (C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con halógeno,
 4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(R11)(R12)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo,
 ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftaleno,
 55 tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido
 o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11 o -alquilen-
 (C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con halógeno,
 5) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het se selecciona del grupo acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo,
 benzimidazolinilo, benzimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo,
 60 benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo,
 quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-
 hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo,
 dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo,
 indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo,
 isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo,
 65 morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo,
 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo,

- fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en el que Het o alquileo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄)
- 6) -alquilen-(C₁-C₆)-fenilo, en el que fenilo o alquileo están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11, -O-alquilo-(C₁-C₄) o -alquilo-(C₁-C₄),
- 7) -alquilen-(C₀-C₄)-C(R11)(R12)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con fenilo o flúor,
- 8) 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo,
- 9) -alquilen-(C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH₂,
- 10) -alquilen-(C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo-(C₁-C₄),
- 11) -alquilen-(C₀-C₄)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,
- 12) -alquilen-(C₁-C₆)-C(O)-O-R11, en el que alquileo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11, -O-alquilo-(C₁-C₄) o -alquilo-(C₁-C₄),
- 13) -alquilen-(C₀-C₄)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11 o
- 14) -fluoroalquilo (C₁-C₃),
- o los dos restos R6 junto con el átomo de N, al que están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico seleccionado del grupo pirrolidina, piperidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en el que el anillo está no sustituido o sustituido una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o fenilo,
- R7 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),
- R9 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),
- R11 y R12 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí
- 1) átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo-(C₁-C₄),
- 3) -alquilen-(C₀-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo-(C₁-C₄),
- 4) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidro-naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R13 o fenilo o
- 5) -alquilen-(C₀-C₄)-indolilo,
- R13 representa
- 1) átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo-(C₁-C₄),
- 3) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R14,
- 4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R14 o
- 5) -alquilen-(C₀-C₄)-O-R14 y
- R14 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -NH₂ o -OH y
- R15 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.
4. Compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en la que
- R1 representa
- 1) átomo de hidrógeno o
- 2) -alquilo-(C₁-C₄),
- R2 representa
- 1) -alquilen-(C₁-C₆)-NH₂,
- 2) -alquilen-(C₁-C₄)-piridil-NH₂,
- 3) -alquilen-(C₁-C₄)-piperidinil-NH₂,
- 4) -alquilen-(C₁-C₄)-NH-C(=NH)-NH₂,
- 5) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(=NH)-alquilo-(C₁-C₄),
- 6) -alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquil-(C₃-C₆)-NH₂,
- 7) -alquilen-(C₁-C₄)-O-NH-C(=NH)-NH₂,
- 8) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen-(C₁-C₄)-fenilo,
- 9) -alquilen-(C₁-C₄)-NH-C(O)-alquilo-(C₁-C₆),
- 10) -alquilen-(C₁-C₄)-fenil-NH₂,
- 11) -alquilen-(C₁-C₄)-SO₂-alquilen-(C₁-C₄)-NH₂ o
- 12) -alquilen-(C₁-C₄)-S-alquilen-(C₁-C₄)-NH₂,

R3 representa 1) -alquilo-(C₁-C₄),
 2) -alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),
 3) -alquilen-(C₁-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido con -OH,
 4) -alquilen-(C₁-C₆)-NH-C(O)-O-alquilen-(C₁-C₄)-fenilo,
 5) átomo de hidrógeno,

R4 representa -N(R6)₂,
 en el que R6 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

1) átomo de hidrógeno,
 2) -alquilo-(C₁-C₆),
 3) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidro-naftaleno, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo-(C₁-C₄) o fenilo,
 4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,
 5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,
 6) -alquilen-(C₀-C₄)-Het, en el que Het se selecciona del grupo benzimidazolilo, isoxazolilo, piperidina, piridina, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxol,
 7) 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo,
 8) -alquilen-(C₀-C₄)-C(R11)(R12)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con fenilo o flúor,
 9) -CH(R11)-C(O)-NH₂,
 10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH₂-OH,
 11) -alquilen-(C₁-C₆)-fenilo, en el que fenilo o alquilenos están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una o dos veces con cloro, flúor, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11, -O-alquilo-(C₁-C₄), fenilo o -alquilo-(C₁-C₄),
 12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo-(C₁-C₄),
 13) -alquilen-(C₀-C₄)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en el que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o sustituido de una a cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄),
 14) -alquilen-(C₁-C₆)-C(O)-O-R11, en el que alquilenos están no sustituidos o sustituidos independientemente entre sí una o dos veces con cloro, flúor, -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11, -O-alquilo-(C₁-C₄), fenilo o -alquilo-(C₁-C₄),
 15) -alquilen-(C₀-C₄)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11 o
 16) -CH₂-CF₂-CF₃,

o los dos restos R6 junto con el átomo de N, al que están unidos, forman un anillo mono- o bicíclico, seleccionado del grupo pirrolidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en el que el anillo está no sustituido o sustituido una o dos veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R11, -alquil-(C₁-C₄)-O-R11 o fenilo,

R7 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

R9 representa átomo de hidrógeno o -alquilo-(C₁-C₄),

R11 y R12 son iguales o distintos y representan independientemente entre sí

1) átomo de hidrógeno,
 2) -alquilo-(C₁-C₄),
 3) -alquilen-(C₀-C₄)-fenilo, en el que fenilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo-(C₁-C₄),
 4) -alquilen-(C₀-C₄)-cicloalquilo-(C₃-C₁₂), en el que cicloalquilo se selecciona del grupo ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetil-biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-4,7-metano-indenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente entre sí una, dos, tres o cuatro veces con -alquilo-(C₁-C₄), -C(O)-O-R13 o fenilo o
 5) -alquilen-(C₀-C₄)-indolilo,

R13 representa 1) átomo de hidrógeno,
 2) -alquilo-(C₁-C₄),
 3) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-O-R14,
 4) -alquilen-(C₀-C₄)-C(O)-R14 o
 5) -alquilen-(C₀-C₄)-O-R14,

R14 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -NH₂ o -OH y

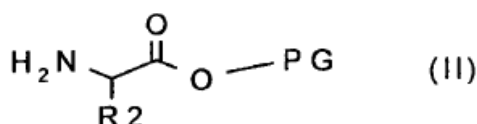
R15 representa átomo de hidrógeno, -alquilo-(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ o halógeno.

5. Compuesto de fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** es el compuesto de fórmula I
 ácido (S)-6-amino-2-(3-((S)-1-((S)-1-metoxycarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil)-2-fenil-

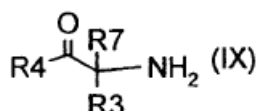
etil}-sulfamidil]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-sulfamidil}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-2-fenil-etil)-sulfamidil]-hexanoico, ácido (S)-6-acetimidolamino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, éster etílico del ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]-propiónico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-propilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-5-guanidino-pentanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclobutil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-5-amino-2-[[2-ciclohexil-1-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil]-etilsulfamidil]]-pentanoico, éster etílico del ácido (S)-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-6-hexanoilamino-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-butilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-3-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-propilsulfamidil]]-metil]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-(decahidro-naftalen-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-2-[[[(S)-1-(adamantan-1-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilsulfamidil]]-6-amino-hexanoico, ácido (S)-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-3-piridin-3-il-propiónico, ácido (S)-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-3-piridin-4-il-propiónico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-(3,3,5-trimetil-ciclohexilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-1-(4-terc-butil-ciclohexilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-(3-metil-ciclohexilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido 3-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-propiónico, ácido 2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-3-piperidin-4-il-propiónico, ácido (S)-3-(4-amino-fenil)-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-propiónico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-1-ciclohexilmetil-2-oxo-2-piperidin-1-il-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-5-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-pentanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((S)-1-isobutilcarbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-1-((S)-1-isobutilcarbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-2-fenil-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-isobutilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-1-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-1-((1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-(octahidro-4,7-metan-inden-5-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-1-terc-butilcarbamoil-2-ciclohexil-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-2-[[[(S)-1-(adamantan-1-ilcarbamoil)-2-fenil-etilsulfamidil]]-6-amino-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-1-((1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-2-[[[(S)-1-(adamantan-1-ilcarbamoil)-2-(4-hidroxi-fenil)-etilsulfamidil]]-6-amino-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-fenil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-ciclohexil-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-metil]-sulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclopropil-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-(3,5-dimetil-adamantan-1-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-(3-isopropil-adamantan-1-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico, éster terc-butílico del ácido (S)-6-amino-2-[[[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]]-hexanoico o ácido (S)-2-[[[(S)-1-(adamantan-1-ilcarbamoil)-3-metil-butilsulfamidil]]-6-amino-hexanoico.

6. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** se hace reaccionar

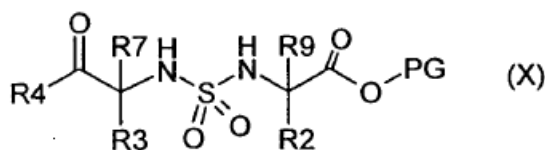
a) un compuesto de fórmula II



en la que R₂ y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de fórmula I, con un compuesto de fórmula IX,



en la que R3, R4, R7 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de fórmula I, para dar un compuesto de fórmula X,



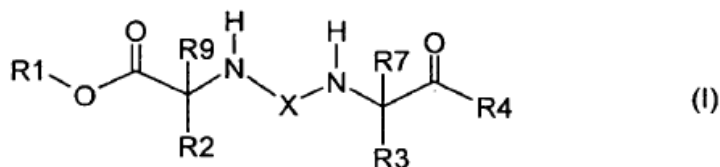
5 en la que R2, R3, R4, R7, R9 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de fórmula I, y entonces se convierte en un compuesto de fórmula I, o

10 b) un compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con el procedimiento a), o un precursor adecuado de fórmula I, que debido a su estructura química aparece en formas enantioméricas, se separa mediante formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos enantioméricamente puros quirales tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos con ello, y escisión de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros, o

15 c) el compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con los procedimientos a) o b) o bien se aísla en forma libre o bien, en el caso de la existencia de grupos ácidos o básicos, se convierte en sales fisiológicamente compatibles.

7. Fármaco, **caracterizado por** un contenido efectivo en al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5 junto con un vehículo, aditivo y/u otros principios activos y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente compatibles.

8. Uso del compuesto de fórmula I



25 y/o una forma estereoisomérica del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un fármaco para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de una o varias enfermedades, que van acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o alteraciones fibróticas seleccionadas de la serie infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas del síndrome coronario agudo, el accidente cerebrovascular, las enfermedades vasculares periféricas, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos debidos a arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis tras revascularización y angioplastia e intervenciones similares tales como implantes de endoprótesis vascular y operaciones de revascularización, o la reducción del riesgo de trombosis tras intervenciones quirúrgicas tal como en operaciones de la articulación de la rodilla y de la cadera, o la coagulación intravascular diseminada, septicemia y otros acontecimientos intravasculares que van acompañados de una inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento tumoral y metástasis tumoral, enfermedades de articulaciones inflamatorias y degenerativas tales como la artritis reumatoide y la artrosis, trastornos del sistema hemostático tales como depósitos de fibrina, alteraciones fibróticas del pulmón tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto o depósitos de fibrina del ojo tras operaciones oculares o impedimento o tratamiento de la formación de cicatrices.