



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 818**

51 Int. Cl.:
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06773998 .7**
96 Fecha de presentación : **26.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1896417**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **Miméticos de urea lineal antagonistas del receptor P2Y₁ útiles en el tratamiento de afecciones trombóticas.**

30 Prioridad: **27.06.2005 US 694801 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.06.2011

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Chao, Hannguang J.;**
Lawrence, R. Michael;
Ruel, Rejean y
Sutton, James C.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 818 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

Miméticos de urea lineal antagonistas del receptor P2Y₁ útiles en el tratamiento de afecciones trombóticas

Campo de la Invención

La presente invención proporciona nuevos miméticos de urea y análogos de los mismos, que son inhibidores selectivos del receptor P2Y₁ humano. La invención también proporciona diversas composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso para la preparación de medicamentos que son adecuados en procedimientos para tratar enfermedades sensibles a la modulación de la actividad del receptor P2Y₁.

Antecedentes de la invención

Los purinorreceptores se unen y se activan por una diversidad de purinas ribosiladas (nucleótidos) y no ribosiladas (nucleósidos). Esta distinción se ha usado para clasificar estos receptores en dos grupos amplios: los receptores P1 (A1, A2a, A2b y A3), que se unen y se activan por el nucleósido adenosina y los receptores P2 que comprenden una segunda clase más diversa de receptores que se activan por una amplia diversidad de nucleótidos incluyendo ATP, ADP, UTP y UDP. Los receptores P2 puede subdividirse adicionalmente en dos tipos distintos de receptores; los receptores P2X ionotrópicos que median el flujo de cationes a través de las membranas celulares en respuesta a ATP y la familia de receptores P2Y metabotrópicos que son receptores acoplados a proteína G. En seres humanos, generalmente se considera que la familia de receptores de P2Y consiste en siete miembros lejanamente relacionados; P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂ y P2Y₁₃ (Boeynaems, J. M. y col. Drug Development Research 2001, 52, 187-9). Además, se ha considerado un octavo receptor P2Y₁₄ por algunos como un miembro de esta clase aunque no responde a nucleótidos ribosilados y se activa por UDP-glucosa (Abbracchio, M. P. y col. Trends Pharmacol. Sci. 2003, 24, 52-5).

Varios estudios han sugerido que los moduladores de miembros específicos de la familia de receptores P2Y podrían tener potencial terapéutico para el tratamiento de una diversidad de trastornos (para una revisión, véase Burnstock, G. y Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9), incluyendo diabetes, cáncer, fibrosis quística y el tratamiento de lesión de reperfusión por isquemia (Abbracchio M. P., Burnstock G. Pharmacol. Ther. 1994, 64, 445-4.75). Los receptores P2Y₁, casi ubicuos entre órganos humanos (Janssens R; Communi D.; Piroton S. y col. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1996, 221, 588-593) se han identificado en microglía (Norenberg W. y col.; Br. J. Pharmacol. 1994, 111, 942-950) y en astrocitos (Salter M. W. y Hicks J. L. J. Neurosci. 1995, 15, 2961-2971). El ATP extracelular activa la microglía y/o astrocitos mediante receptores P2Y y conduce directamente a la liberación de mediadores inflamatorios. Se cree que la microglía y los astrocitos desempeñan un papel en la progresión de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos inflamatorios del SNC tales como apoplejía y esclerosis múltiple.

Dos miembros de la familia P2Y, P2Y₁ y P2Y₁₂, son de interés particular puesto que se ha mostrado ahora que ambos actúan como receptores importantes para ADP en plaquetas (Jin, J. y col. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 8070). ADP es un activador clave de plaquetas y se sabe que la activación de plaquetas desempeña un papel fundamental en la formación de trombos en condiciones de alta tensión de cizallamiento tales como las halladas en la circulación arterial. Además, datos más recientes han sugerido que la activación de plaquetas puede también desempeñar un papel en la mediación de la formación de trombos en tensión de cizallamiento menor tal como la hallada en la circulación venosa. ADP activa las plaquetas interactuando simultáneamente con P2Y₁ y P2Y₁₂ para producir dos señales intracelulares separadas que actúan de forma sinérgica para producir activación de plaquetas completa (Jin, J. y col. J. Biol. Chem. 1998, 273, 2030-4). La primera señal surge de la activación dirigida por ADP del receptor P2Y₁ y puede rastrearse más fácilmente midiendo el aumento transitorio de Ca²⁺ libre intracelular. Esta señal parece mediar la reacción inicial de cambio de forma e iniciar el proceso de activación de plaquetas. La segunda señal parece derivar de la activación por ADP del receptor P2Y₁₂ y sirve para consolidar el proceso y producir un agregado de plaquetas irreversible. Usando tres inhibidores estructuralmente relacionados pero distintos de P2Y₁ (A3P5P, A3P5PS y A2P5P), Daniel, J. L. y col. (J. Biol. Chem. 1998, 273, 2024-9), Savi, P. y col. (FEBS Letters 1998, 422, 291-5), y Hechler, B. y col. (Br. J. Haematol. 1998, 103, 858-66) fueron los primeros en publicar la observación de que la inhibición de P2Y₁ solamente podría bloquear la agregación dirigida por ADP independientemente del receptor P2Y₁₂. Aunque la inhibición de la reactividad de plaquetas con frecuencia se cree que es una prueba firme de una actividad antitrombótica, estos antagonistas carecen de las propiedades farmacológicas necesarias para estudio *in vivo*. La primera demostración directa de que la inhibición de la actividad de P2Y₁ podría conducir a un efecto antitrombótico *in vivo* se presentó por Leon, C. y col. Circulation 2001, 103, 718-23, en un modelo de tromboembolia inducida por tromboplastina usando un ratón knock-out de P2Y₁ y el antagonista de P2Y₁ MRS-2179 (Baurand, A. y Gachet, C. Cardiovascular Drug Reviews 2003, 21, 67-76). Estos resultados se extendieron posteriormente para incluir la inhibición de la trombosis arterial y venosa en la rata (Lenain, N. y col. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 1144-9) y la confirmación del fenotipo del ratón knock-out de P2Y₁ en un segundo laboratorio usando un animal derivado de forma independiente (Fabre, J-E. y col. Nature Medicine 1999, 5, 1199-1202). Estos estudios remarcen la necesidad de antagonistas de P2Y₁ más potentes y recientemente, usando el antagonista de P2Y₁ MRS-2500, Hechler, B. y col. J. Pharmacol Exp. Ther. 2006, 316, 556-563, tuvieron éxito en demostrar una actividad antitrombótica fuerte para un antagonista de P2Y₁ selectivo en el ratón. Tomados juntos, estos datos sugieren que el descubrimiento de nuevos antagonistas de P2Y₁ con características farmacéuticas mejoradas podrían tener utilidad significativa en el tratamiento de una diversidad de trastornos

trombóticos o tromboembólicos (véase Gachet, C y col. Blood Cell. Molecule and Disease 2006, 36, 223-227 para una revisión reciente). El documento WO 98/018430 informa sobre antagonistas de P2Y₁ selectivos derivados de ATP y UTP; y se describen compuestos que se ha indicado que son inhibidores del receptor de ADP de plaquetas eficaces en el documento US 2002/007486.

5 **Sumario de la invención**

En consecuencia, la presente invención proporciona nuevos miméticos de urea y análogos, que son útiles como inhibidores selectivos del receptor P2Y₁ incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

10 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

15 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en la modulación de la reactividad de plaquetas que comprende administrar a un huésped que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

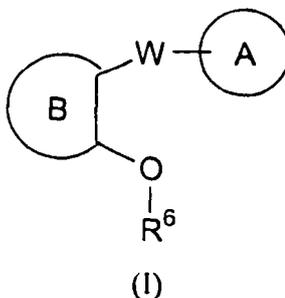
20 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en terapia, en particular para su uso en el tratamiento de trastornos trombóticos o tromboembólicos que comprenden administrar a un huésped que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico o tromboembólico.

25 Estas y otras características de la invención se expondrán en la forma expandida a medida que continúa la divulgación.

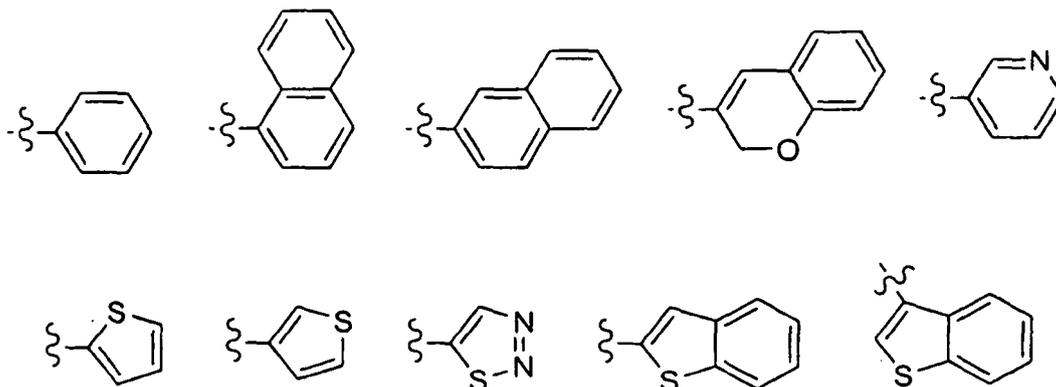
Descripción detallada de la invención

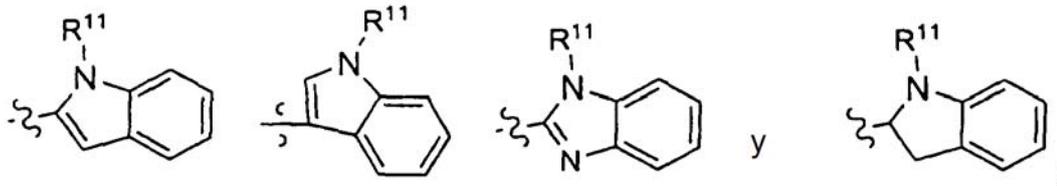
En una primera realización, la presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula (I):



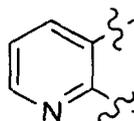
o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

30 el anillo A está sustituido con 0-4 R¹ y se selecciona entre:



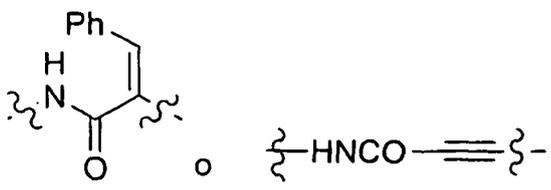


el anillo B es



sustituido con 0-3 R⁷;

5 W es -NHCOCH=CH-, -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, NHCOCH₂CH₂-, -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHSO₂-, -NHSO₂NH-, -NHSO₂CH₂-, -NHSO₂CH=CH-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,



10 R¹ es, independientemente cada vez que esta presente, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CR^fR^f)_r-NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-C(O)R^c, (CR^fR^f)_r-CO₂R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³, -OP(O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, (CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R^b o (CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p,

15 en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-5 R^b; como alternativa, dos R¹ o dos átomos de carbono adyacentes combinados con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p y 0-2 grupos carbonilo, estando dicho carbociclo o heterociclo sustituido con 0-4 R^b;

20 R^b es 2-t-Bu-Ph;

R⁷ es, independientemente cada vez que esta presente, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)_pR^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-3 R^b, -(CH₂)_r-fenilo C₃₋₇ sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{7b}, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^b;

como alternativa, dos R⁷ en dos átomos de carbono adyacentes forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N, NR^{7b} y S(O)_p;

30 R^{7b} es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo, o bencilo;

R¹¹ es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(CH₂)₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CR^fR^f)_r-fenilo o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 o 6 miembros; en el que dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^b y estando dichos heteroarilo y heterociclo sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p;

35 R¹² es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 6 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀) o -(CH₂)_n-heteroarilo de 6 a 10 miembros; estando dichos alquilo y arilo sustituidos con 0-2 R_g; y estando dicho heteroarilo sustituido con 0-2 R_g y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

45 R¹³ es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; como alternativa, R¹² y R¹³, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N,

NR¹¹, O y S(O)p;

R¹⁴ es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_r-fenilo;

R^a es, independientemente cada vez que esta presente, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;

R^b es, independientemente cada vez que esta presente, H, =O, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_rOR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c-(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;

R^c es, independientemente cada vez que esta presente, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -(CR^fRⁱ)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -(CR^fRⁱ)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CR^fRⁱ)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;

R^d es, independientemente cada vez que esta presente, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;

R^e es, independientemente cada vez que esta presente, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^f-(CH₂)_r-C(O)OR^f-NR¹⁴C(O)R^f-(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)p-alquilo C₁₋₄, -S(O)p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-2 R^g;

como alternativa, dos grupos R^e, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, estando dicho anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido con 0-3 R^g;

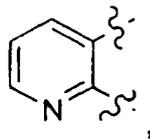
R^f es, independientemente cada vez que esta presente, H, F, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; R^g es, independientemente cada vez que esta presente, H, =O, OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -NR^fC(O)R^f, -C(O)NR^fR^f, -SO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂-alquilo C₁₋₄, -NR^fSO₂CF₃, -NR^fSO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆;

n, cada vez que esta presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, cada vez que esta presente, se selecciona entre 0, 1 y 2; y

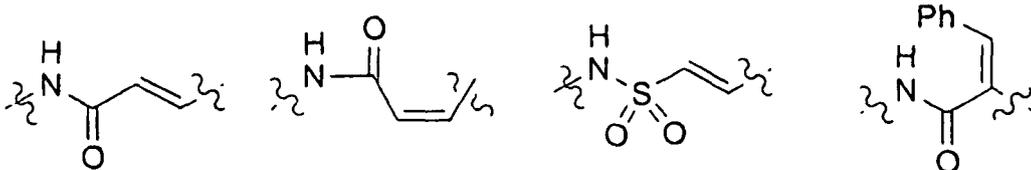
r, cada vez que esta presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

con la condición de que cuando W es -NHCOCH₂NH-, B es

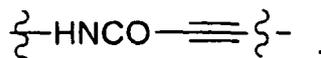


entonces es anillo A es distinto de 4-Cl-pirid-3-ilo.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización en la que: W es -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, NHCOCH₂CH₂-, -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHCO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,



o



En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (1), dentro del alcance de la segunda realización en la que:

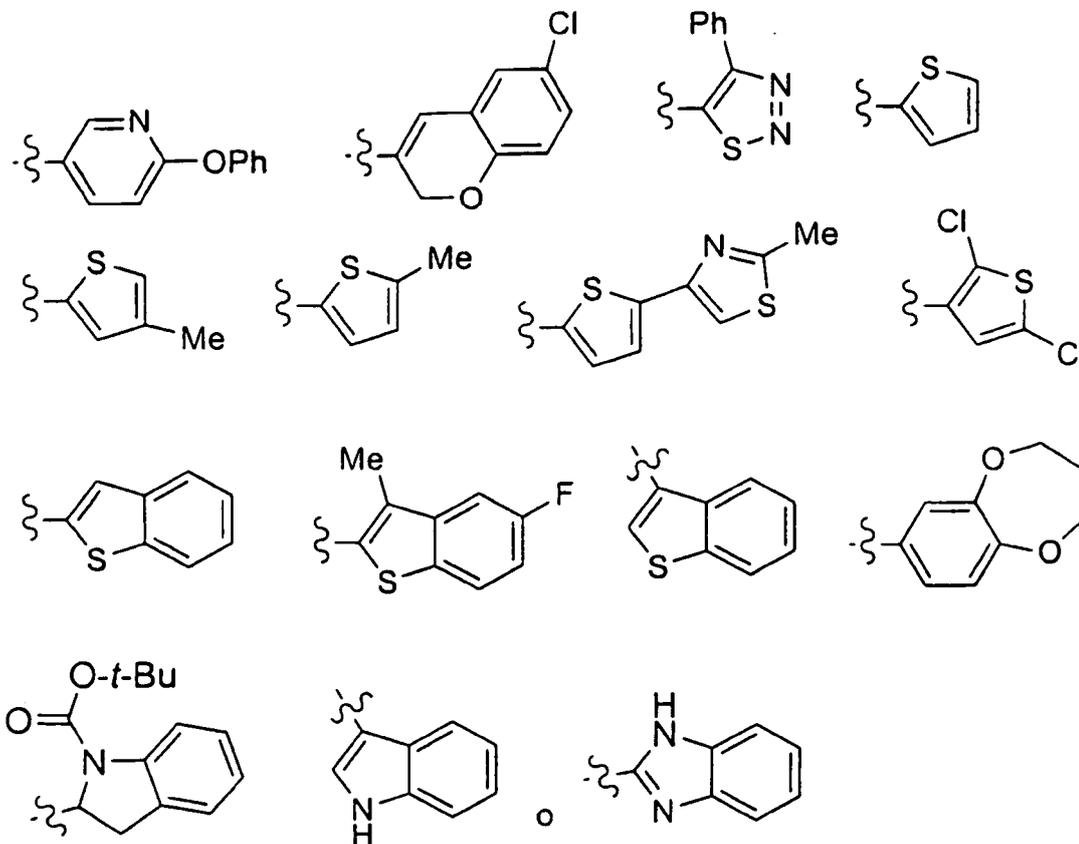
- 5 R^1 es, independientemente cada vez que esta presente, Me, Pr, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu, F, Cl, Br, OMe, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_r-OR^c, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -(CH₂)_r-CO₂R^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^b;
- 10 como alternativa, dos R¹ en dos átomos de carbono adyacentes combinados con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NH, O y S(O)_p.

En una cuarta realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del alcance de la tercera realización en la que:

- 15 R^1 es, independientemente cada vez que esta presente, Me, Pr, *i*-Pr, Bu, *f*-Bu, F, Cl, Br, OMe, CF₃, OCF₃, N(Me)₂, -CH₂N(Me)₂, -CH₂N(Et)₂, NO₂, -OCOMe, Ph, OPh, -CH₂OBn, 4-F-Ph, 2-OMe-Ph o 2-Me-tiazol-4-ilo; como alternativa, dos R¹ en dos átomos de carbono adyacentes combinados con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NH, O y S(O)_p.

20 En una quinta realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del alcance dentro del alcance de la cuarta realización en la que:

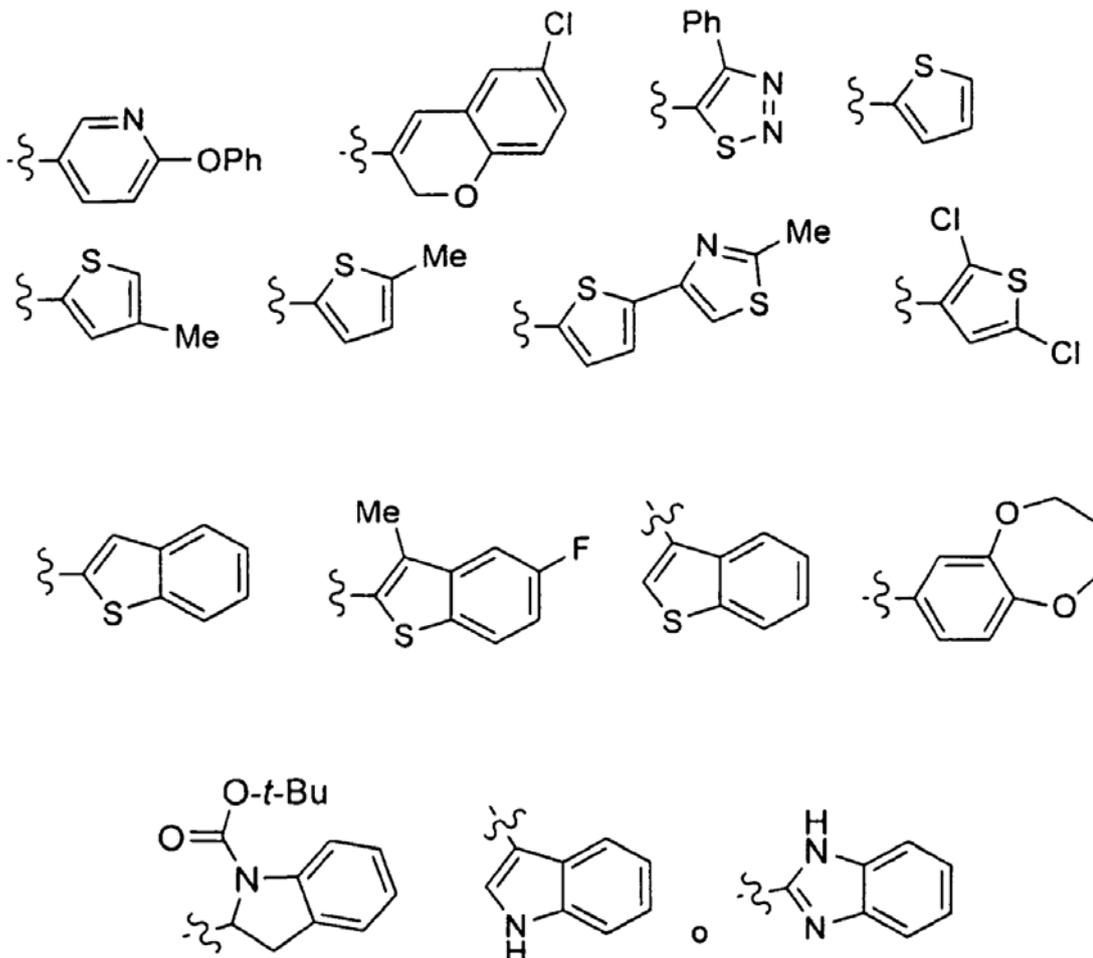
- 25 el anillo A es Ph, 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 3-Pr-Ph, 4-Pr-Ph, 4-Bu-Ph, 4-*f*-Bu-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 3-Br-Ph, 4-Br-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-N(Me)₂-Ph, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Et)₂-Ph, 3-NO₂-Ph, 2-OCOMe-Ph, 3-Ph-Ph, 4-Ph-Ph, 3-OPh-Ph, 4-CH₂OBn-Ph, 3-(2-OMe-Ph)-OPh, 4-(4-F-Ph)-Ph, 2,4-diCl-Ph, 3,4-diCl-Ph, 3,5-diCl-Ph, 3,5-di(OMe)-Ph, 3,5-di(CF₃)-Ph, 1-naftilo, 2-naftilo,



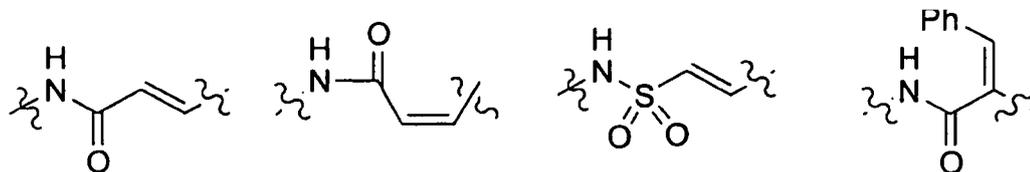
En una sexta realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), dentro del alcance de la

primera realización en la que:

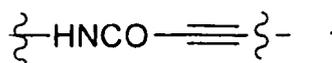
5 el anillo A es Ph, 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 3-Pr-Ph, 4-Pr-Ph, 4-Bu-Ph, 4-t-Bu-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 3-Br-Ph, 4-Br-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-N(Me)₂-Ph, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Et)₂-Ph, 3-NO₂-Ph, 2-OCOMe-Ph, 3-Ph-Ph, 4-Ph-Ph, 3-OPh-Ph, 4-CH₂OBn-Ph, 3-(2-OMe-Ph)-OPh, 4-(4-F-Ph)-Ph, 2,4-diCl-Ph, 3,4-diCl-Ph, 3,5-diCl-Ph, 3,5-di(OMe)-Ph, 3,5-di(CF₃)-Ph, 1-naftilo, 2-naftilo,



10 y W es -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, NHCOCH₂CH₂-, -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,

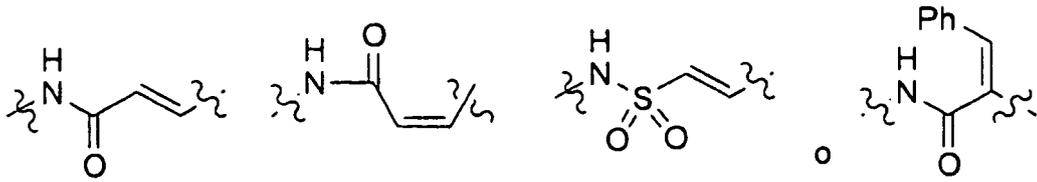


o

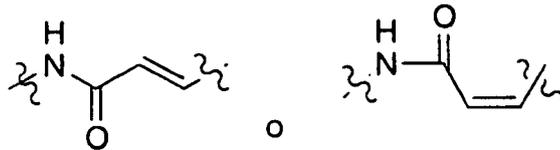


15 En una séptima realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados de la presente invención o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), en la que: W es

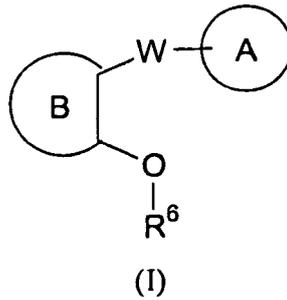


En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), en la que: W es



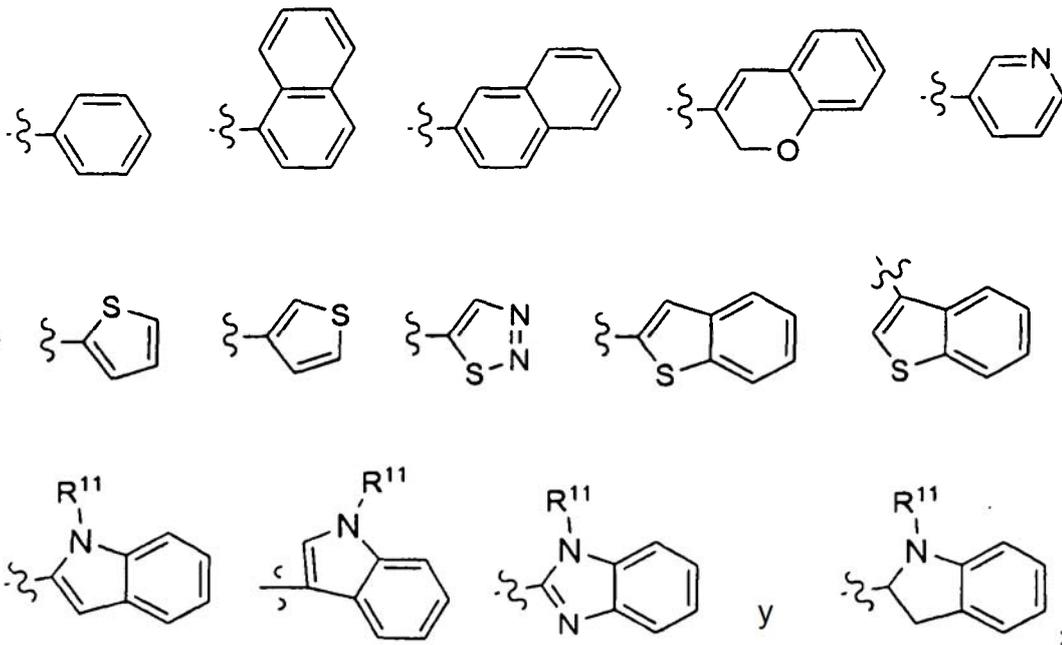
5 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en procedimientos de tratamiento como se describe a continuación. De forma análoga, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para dichos tratamientos.

Tratar un trastorno tromboembólico comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I):

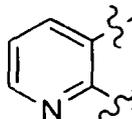


10 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

el anillo A está sustituido con 0-4 R¹ y se selecciona entre:

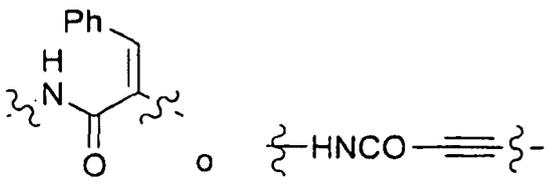


el anillo B es



sustituido con 0-3 R⁷;

5 W es -NHCOCH=CH-, -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, -NHCOCH₂CH₂-, -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHSO₂-, -NHSO₂NH-, -NHSO₂CH₂-, -NHSO₂CH=CH-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,



10 R¹ es, independientemente cada vez que esta presente, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, -(CR^fR^f)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CR^fR^f)_r-NR¹²R¹³, -(CR^fR^f)_r-C(O)R^c, -(CR^fR^f)_r-CO₂R^c, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³, -OP(O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R^b o (CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-5 R^b;

15 como alternativa, dos R¹ en dos átomos de carbono adyacentes combinados con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, y 0-2 grupos carbonilo, estando dicho carbociclo o heterociclo sustituido con 0-4 R^b;

R⁶ es 2-*t*-Bu-Ph;

20 R⁷ es, independientemente cada vez que esta presente, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-3 R^b, -(CH₂)_r-fenilo C₃₋₇ sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{7b}, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^b; como alternativa, dos R⁷ en dos átomos de carbono adyacentes forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N, NR^{7b} y S(O)_p;

25 R^{7b} es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo o bencilo; R¹¹ es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n (cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenil-(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CR^fR^f)_r-fenilo o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 o 6 miembros; estando dichos alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo sustituidos con 0-2 R^b y estando dichos heteroarilo y heterociclo sustituidos con 0-2 R^b y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p;

30 R¹² es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -(CR^fR^f)_r-C(O)NR¹²R¹³ alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 6 a 10 miembros), -(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀) o -(CH₂)_n-heteroarilo de 5 a 10 miembros; estando dichos alquilo y arilo sustituidos con 0-2 R⁹; y estando dicho heteroarilo sustituido con 0-2 R⁹ y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

35 R¹³ es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; como alternativa, R¹² y R¹³, cuando están unidos al mismo nitrógeno se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;

R¹⁴ es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_r-fenilo;

40 R^a es, independientemente cada vez que esta presente, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;

45 R^b es, independientemente cada vez que esta presente, H, =O, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-C(O)-, alquil C₁₋₄-O-C(O)-, alquil C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;

55

R^c es, independientemente cada vez que esta presente, H, $-OP(O)(OEt)_2$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-3 R^e , alquenilo C_{2-8} sustituido con 0-3 R^e , alquinilo C_{2-8} sustituido con 0-3 R^e , $-(CR^fR^f)_r$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-3 R^e , $-(CR^fR^f)_r$ -arilo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^e o $-(CR^fR^f)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende:

5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^fO y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e ;

R^d es, independientemente cada vez que esta presente, CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^e o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^fO y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e ;

10 R^e es, independientemente cada vez que esta presente, H, =O, $-(CH_2)_r-OR^f$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-(CH_2)_r-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)R^f$, $-(CH_2)_r-C(O)OR^f$, $-NR^{14}C(O)R^f-(CH_2)_r-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}SO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^{14}SO_2CF_3$, $-NR^{14}SO_2$ -fenilo, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_p$ -fenilo, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-8} sustituido con 0-2 R^g , alquenilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^g , alquinilo C_{2-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^g , $-(CH_2)_r$ -arilo C_{6-10} sustituido con 0-2 R^g , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^fO y $S(O)_p$, estando dicho heterociclo sustituido con 0-2 R^g ;

15 como alternativa, dos grupos R^e , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^fO y $S(O)_p$, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, estando dicho anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido con 0-3 R^g ;

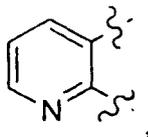
20 R^f es, independientemente cada vez que esta presente, H, F, alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n$ -fenilo;

R^g es, independientemente cada vez que esta presente, H, =O, OR^f , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-NR^fR^f$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-NR^fC(O)R^f$, $-C(O)NR^fR^f$, $-SO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2NR^fR^f$, $-NR^fSO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^fSO_2CF_3$, $-NR^fSO_2$ -fenilo, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O)_p$ -fenilo, $-(CF_2)_rCF_3$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ;

25 n, cada vez que esta presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, cada vez que esta presente, se selecciona entre 0, 1 y 2; y

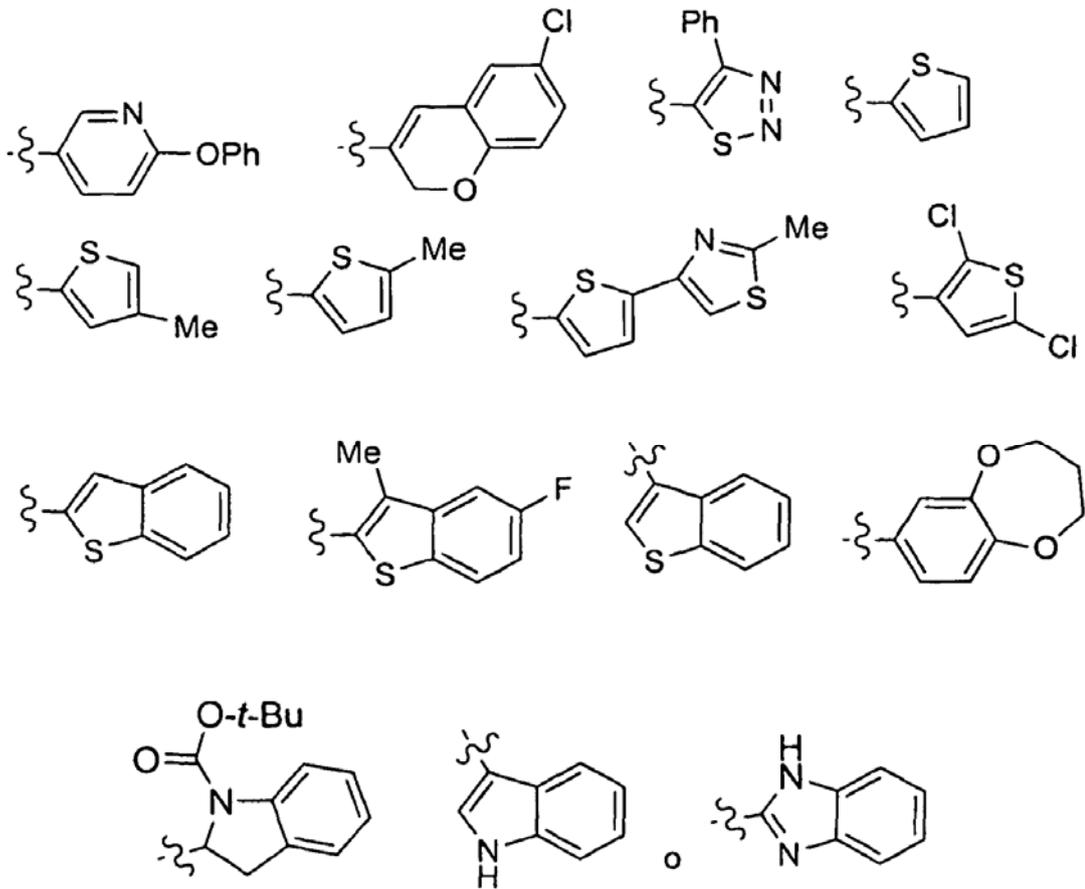
r, cada vez que esta presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; con la condición de que cuando W es $-NHCOCH_2NH-$ y B es



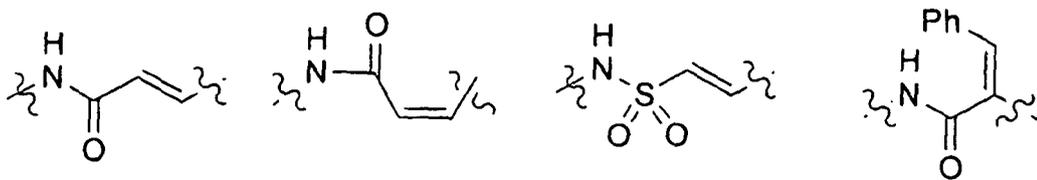
entonces el anillo A es distinto de 4-Cl-pirid-3-ilo.

30 En otra realización, el tratamiento de un trastorno tromboembólico comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), dentro del alcance de la primera realización en la que:

35 el anillo A es Ph, 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 3-Pr-Ph, 4-Pr-Ph, 4-Bu-Ph, 4-f-Bu-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 3-Br-Ph, 4-Br-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-N(Me)₂-Ph, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Et)₂-Ph, 3-NO₂-Ph, 2-OCOMe-Ph, 3-Ph-Ph, 4-Ph-Ph, 3-OPh-Ph, 4-CH₂OBn-Ph, 3-(2-OMe-Ph)-OPh, 4-(4-F-Ph)-Ph, 2,4-diCl-Ph, 3,4-diCl-Ph, 3,5-diCl-Ph, 3,5-di(OMe)-Ph, 3,5-di(CF₃)-Ph, 1-naftilo, 2-naftilo,

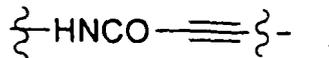


y
W es -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, NHCOCH₂CH₂-, -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHSO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,



5

o



En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Además, se describe en el presente documento un nuevo intermedio para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de agentes de apertura de canal de potasio, agentes de bloqueo de canal de potasio, agentes de bloqueo de canal de calcio, inhibidores de intercambiador de hidrógeno sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes

- protrombóticos, antagonistas fibrinógenos, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptor de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes antiansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes de enfermedad de reflujo gastroesofágico y antiulcerosos, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos de tiroideas, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o aturdimiento miocárdico, o una combinación de los mismos.
- 5
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente o agentes terapéuticos adicionales son un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta adrenérgico, antagonistas del receptor de ETA, antagonistas del receptor dual de ETA/AT-1 e inhibidores de vasopectidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de trombina, activadores de antitrombina III, activadores del co-
- 15 factor II de heparina, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa, inhibidores del factor XIa e inhibidores de calicreína o agentes antiplaquetarios seleccionados de agentes de bloqueo de GPIIb/IIIa, antagonistas del receptor activado por proteasa (PAR-1), inhibidores de fosfodiesterasa III, otros antagonistas de P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1 y aspirina o una combinación de los mismos.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona la composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un agente antiarrítmico, un agente antihipertensor, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un agente de bloqueo de canal de calcio, un agente de bloqueo de canal de potasio, un agente de reducción de colesterol/lípidos o una combinación de los mismos.
- 25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenac, sulfipirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa o una combinación de los
- 30 mismos.
- En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.
- 35 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario seleccionado de clopidogrel y aspirina o una combinación de los mismos.
- En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.
- 40 En otra realización el procedimiento para modulación de reactividad plaquetaria comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.
- En otra realización que trata trastornos tromboticos o tromboembolicos comprende: administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.
- 45 En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.
- 50 En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte repentina isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolica pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la
- 55 trombosis.
- En otra realización que trata a un paciente que necesite un tratamiento de trastorno tromboembólico comprende: administrar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente

aceptable, solvato o forma profarmacológica de los mismos en una cantidad eficaz para tratar un trastorno tromboembólico.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para tratar un trastorno trombótico o tromboembólico.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico o tromboembólico.

- 10 Adicionalmente, se desvela un nuevo artículo de preparación, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno trombótico o tromboembólico.

- 15 El nuevo artículo de preparación puede comprender adicionalmente: (d) un segundo recipiente; en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente.

- 20 Además, se desvela un nuevo artículo de preparación, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno trombótico o tromboembólico.

El nuevo artículo de preparación puede comprender adicionalmente: (d) un segundo recipiente; en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente.

- 25 La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención listados en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con todos y cada uno de los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

30 **Definiciones**

- Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se sabe bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o catalizadores ópticamente activos. También pueden presentarse isómeros geométricos de dobles enlaces, tales como olefinas y dobles enlaces C=N en los compuestos descritos en el presente documento y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se contemplan todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas, y todas las formas isoméricas racémicas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica. Cuando no se hace mención especial a la configuración (*cis*, *trans* o *R* o *S*) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se contempla cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención y sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tauroméricas, en las que átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que pueden existir, se incluyen dentro de la invención. Los compuestos de la invención pueden estar en forma libre o de hidrato.

- 50 Preferentemente, el peso molecular de los compuestos de la presente invención es inferior a aproximadamente 500, 550, 600, 650, 700, 750 u 800 gramos por mol. Preferentemente, el peso molecular es inferior a aproximadamente 800 gramos por mol. Más preferentemente, el peso molecular es inferior a aproximadamente 750 gramos por mol. Incluso más preferentemente, el peso molecular es inferior a aproximadamente 700 gramos por mol.

- 55 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado con una selección de grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando un

sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Cuando un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el átomo de carbono del grupo carbonilo o un átomo de carbono del doble enlace sea parte de (es decir, dentro de) el anillo. Dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, éstos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con agente de oxidación (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, todos los átomos de hidrógeno que se muestran y se reivindican se considera que incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O). En casos en los que hay átomos de carbono cuaternarios en compuestos de la presente invención, éstos pueden estar reemplazados por átomos de silicio, con la condición de que no formen un enlace Si-N o Si-O.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra un grupo que está sustituido con 0-3 R¹, entonces ese grupo puede estar sustituido con hasta tres grupos R¹ y R¹ en cada aparición se selecciona independientemente entre la definición de R¹. También, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuesto estables.

Cuando un enlace a un sustituyente se muestra que cruza un enlace que une dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente dicho sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual está unido dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyentes puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuesto estables.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" o "alquilenilo" se pretende que incluyan grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₁₀" (o alquilenilo), se pretende que incluya grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" representa alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo.

"Alquenilo" o "alquenileno" se pretende que incluyan cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono un enlace carbono-carbono insaturado que puede aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂-C₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3, pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

"Alquinilo" o "alquinileno" se pretende que incluyan cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada y un triple enlace carbono-carbono que puede aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂-C₆" (o alquinileno), se pretende que incluya grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etenilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos, cicloalquilo C₃₋₇ se pretende que incluya grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y similares.

"Alcoxi" o "alquiloxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de puente de oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi C₁-C₆" (o alquiloxi), se pretende que incluya grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de puente de azufre; por ejemplo metil-S-, etil-S- y similares.

"Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y "contraión" se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

"Haloalquilo" se pretende que incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que se pretende que incluya tanto grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número

indicado de átomos de carbono unidos través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁-C₆", se pretende que incluya grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares. De forma análoga, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" pretende indicar cualquier grupo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalino), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralino). Son carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende que incluya "arilo".

Como se usa en el presente documento, el término "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos condensados y que consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado con un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico o bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo", "arilo C₆-C₁₀" o "residuo aromático", pretende indicar un resto aromático que contiene, si se especifica, el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo fenilo o naftilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente para dar -NO-, -SO- o -SO₂-. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono o heteroátomo que de como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un átomo de nitrógeno en el heterociclo puede cuaternizarse opcionalmente. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor a 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende que incluya heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 2-pirrolidonilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilpirimidinilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinoclidinilo, carbolinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tiazolopiridinilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los heterociclos preferidos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos de 5 o 6 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado con un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

10 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de nitrógeno o carbono si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1.

15 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, 2,3-dihidrobenzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina y 1,2,3,4-tetrahidroquinazolina.

También se incluyen compuestos espiro y de anillo condensado que contienen, por ejemplo, los carbociclos o heterociclos anteriores.

25 También se incluyen anillo puenteados en la definición de carbociclo o heterociclo. Un anillo puenteadado aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de nitrógeno o carbono no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se indica que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes señalados para el anillo también pueden presentarse en el puente.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" se refiere a cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que es estable para dar un grupo un agente de reducción de éster, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente de reducción de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina con impedimentos estéricos y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores de amina que se ajustan a estos criterios incluyen los que se indican en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Nueva York (1991) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los que se indican a continuación: (Fmoc); (1) de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) de tipo carbamato aromático, tal como terc-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropil-metoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) de tipo carbamato de alquilo cíclico, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo; y (8) de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y de tipo alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y t-butilo; y de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones excesivas, coherentes con una proporción beneficio/riesgo razonables.

50 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los que precursor se modifica para fabricar ácidos o bases de sales del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales orgánicas o alcalinas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del precursor formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico,

metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del precursor que contiene un resto ácido o básico por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o base adecuado, en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990.

10 Los compuestos de la presente invención, posteriormente a su preparación, se aíslan y purifican preferentemente para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99% del compuesto de la presente invención ("sustancialmente puro"), que después se usa o formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

15 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de la mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico efectivo. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan ningún grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

20 Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco de un compuesto I. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados profármacos, véase:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Vol. 112, en las págs. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);
- 25 b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, en las págs. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pág. 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, p. 285 (1988); y
- e) N. Kakeya, y col., Chem Phar Bull., Vol. 32, p. 692 (1984).

30 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos, hidrolizándose en cuerpo para producir compuestos de la presente invención de por sí. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral ya que la hidrólisis aparece en muchos casos principalmente bajo la influencia de enzimas digestivas. Puede usarse administración parental cuando el éster es de por sí activo o en aquellos casos en los que la hidrólisis sucede en la sangre. Los ejemplos de los ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, 35 alcocixarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo, y otros ésteres hidrolizables fisiológicamente utilizados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la materia.

40 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto la presente invención con una o más moléculas disolventes, tanto orgánicas como inorgánicas. Estas asociaciones físicas incluyen enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislados. Los solvatos ejemplares incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos y similares. Los procedimientos de 45 solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

50 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarca tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, causar una regresión de la patología.

55 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende que incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación con otros principios activos para inhibir P2Y₁ o para tratar la afección o trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, administrados en combinación, de forma seriada o de forma simultánea. La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55, se produce cuando el efecto (en este caso inhibición de P2Y₁) de los compuestos

cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente sencillo. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede estar en términos de citotoxicidad inferior, efecto antitrombótico aumentado o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

- 5 La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéutico adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tal como diluyentes, agentes de conservación, cargas, agentes reguladores del flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes de lubricación y agentes de dispersión, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores dentro del ámbito de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene agente; la vía pretendida de administración de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una diversidad de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, incluyéndose tales ingredientes adicionales en la formulación por una diversidad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocida para los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., 1990.

- Abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen como se indica a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "atm" para atmósfera, "MPa" para mega Pascales ("psi" para libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "MS" o "Espc. de Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas de ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "CL-EM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" cromatografía líquida a alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, "tlc" para cromatografía de capa fina y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para el experto en la materia.

	Me	metilo
	Et	etilo
	MeOH	metanol
	EtOH	etanol
40	i-PrOH	isopropanol
	Ph	fenilo
	Bn	bencilo
	Bu	butilo
	iBu o i-Bu	isobutilo
45	Pr	propilo
	iPr o i-Pr	isopropilo
	t-Bu	butilo terciario
	AcOH	ácido acético
	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
50	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	EtOAc	acetato de etilo
	ADP	adenosín difosfato
	2MeS-ADP	2 metiltio adenosín difosfato
	ADNc	ADN complementario
55	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCE	1,2 dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
60	DIEA	dietilpropil amina
	DMEM	medios de Eagle modificado por Dulbecco
	DME	éter dimetílico
	DMF	dimetilformamida

	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC (o EDC.HCl)	o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
5	EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
	FBS	Suero Bocino Fetal
	HEPES	Ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperaxin-1-etanosulfónico
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
	LDA	diisopropilamida de litio
10	mCPBA o MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	OMs	mesilato, metanosulfoato
	OTf	triflato, trifluorometanosulfonato
	OTs	tosilato, <i>para</i> -toluenosulfonato
	D-PBS	Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
15	Pd/C	paladio sobre carbono
	SCX	Intercambiador catiónico fuerte
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
	TRIS	tris(hidroxi-metil)aminometano

20 Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de una diversidad de maneras conocidas para el experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando los procedimientos que se describen a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en materia de química orgánica o por variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente adecuado a los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se están efectuando. Se entenderá por los expertos en materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula será coherente con las transformaciones propuestas. Esto necesitará algunas veces un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento en particular sobre otro a fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Un compendio particularmente útil de procedimientos sintéticos que pueden ser aplicables a la preparación de compuestos de la presente invención puede encontrarse en Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: Nueva York, 1989. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación.

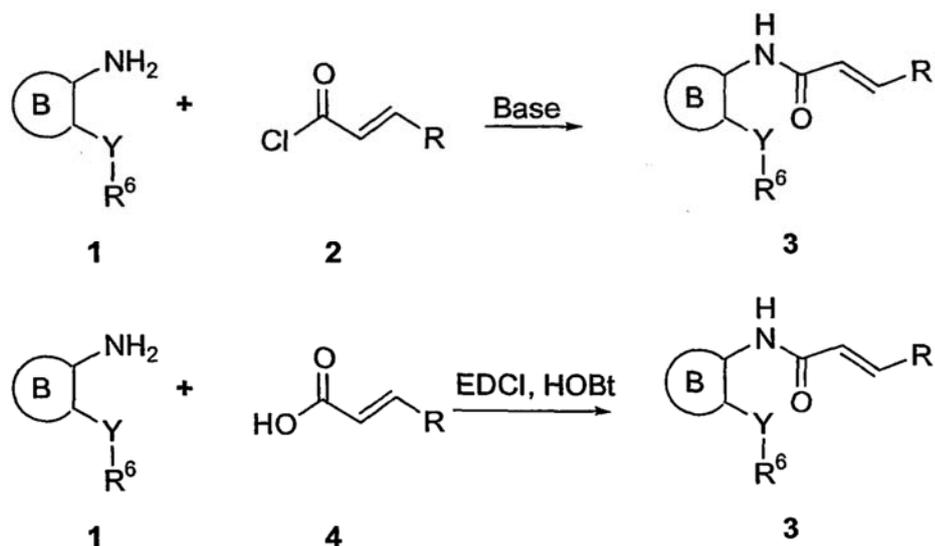
Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Además, en la descripción de los procedimientos sintéticos que se describen a continuación, debe entenderse que todas condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se eligen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, que deberían reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Serán evidentes restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción para un experto en la materia y entonces deben usarse procedimientos alternativos.

También se reconocerá que otra consideración principal en el plano de cualquier ruta sintética en este campo es la elección sensata del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un recuento autorizado que describe las muchas alternativas para el profesional entrenado es Greene y Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley y Sons, 1991).

Los esquemas 1-8 describen rutas sintéticas para fabricar compuestos de la invención. El Esquema 1 describe la preparación de compuestos de la invención a partir de un intermedio de amina clave **1**. El Esquema 2 describe una preparación de carbamatos y mono-*N*-alquil ureas a partir de la amina **1** correspondiente. El Esquema 3 describe una preparación de sulfonamidas y amidas mientras que el Esquema 4 describe la síntesis de *N*-alquil anilinas y el Esquema 5 describe la síntesis de semi-carbazidas. Los Esquemas 6,7 y 8 describen la preparación de los intermedios de anilina **1**.

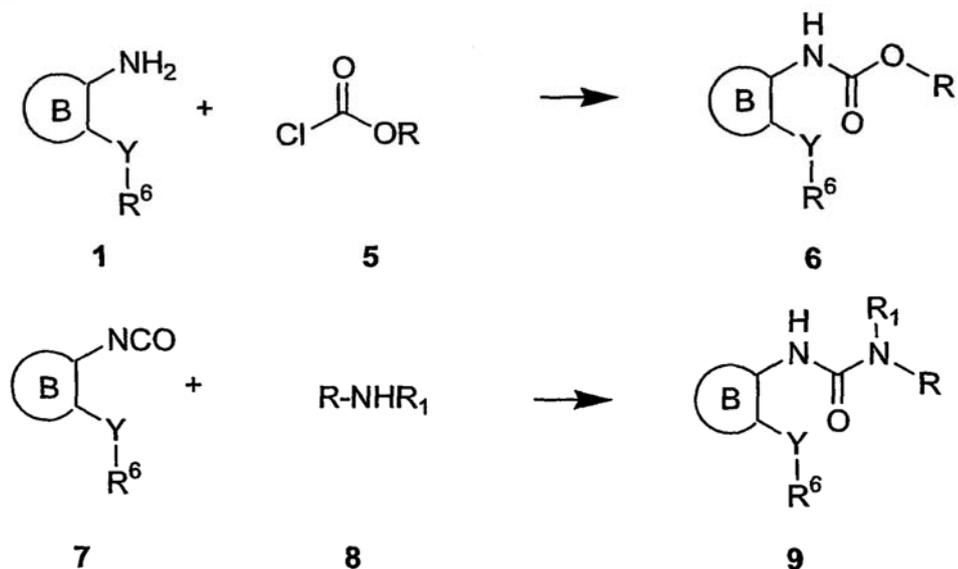
El Esquema 1 describe una preparación de una etapa de cinnamidas sustituidas de la reacción de un intermedio de amina clave **1** y un cloruro de cinnamoilo (R = Arilo) en presencia de una base. Un ácido cinnamoico también puede convertirse en el cloruro de cinnamoilo correspondiente usando reactivos, tales como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo o, como alternativa, el ácido cinnamoico puede usarse junto con un intermedio de amina clave **1** y reactivos de acoplamiento, tales como EDCI y HOBt.

Esquema 1



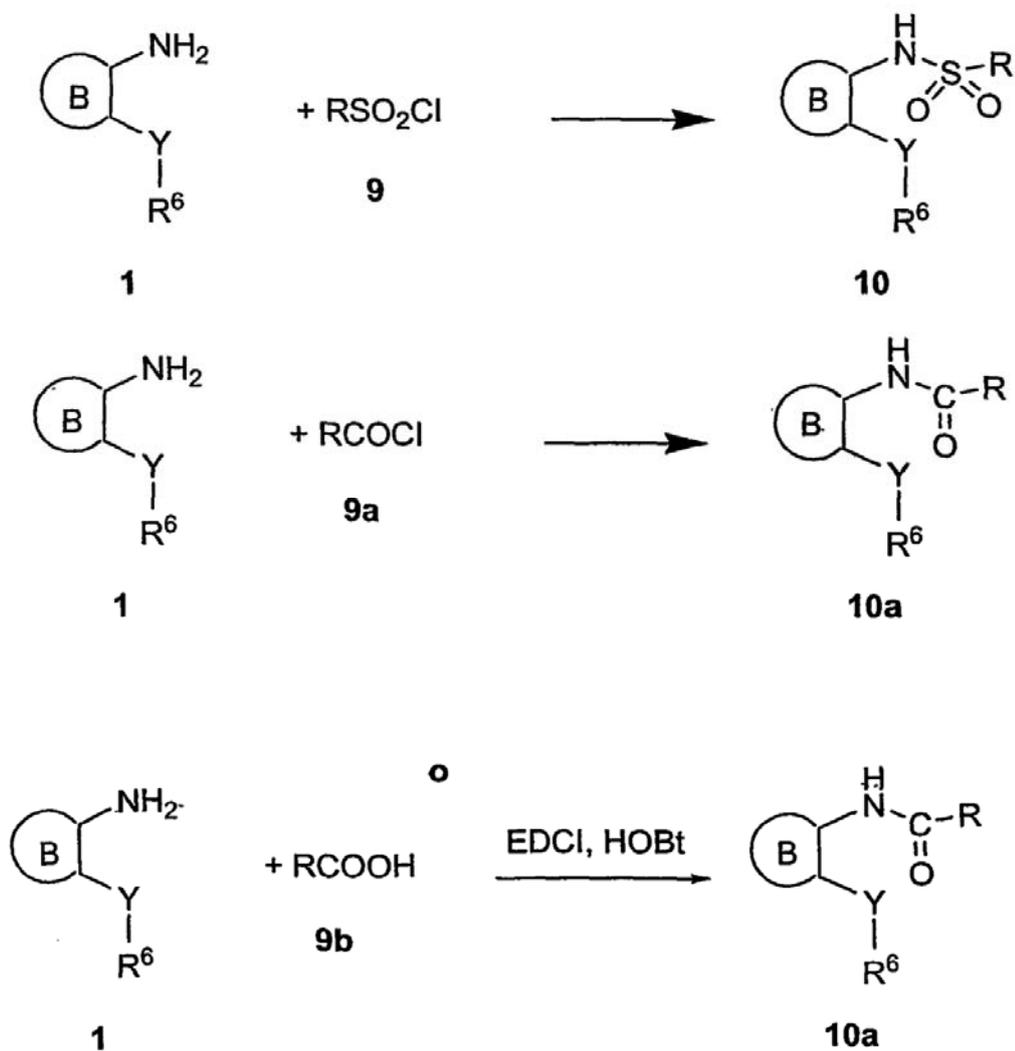
El Esquema 2 describe una preparación de carbamatos **6** a partir del intermedio de amina clave **1** y un derivado de cloroformiato **5**. Como alternativa, puede prepararse *N*-alquil urea **9** mediante la adición de una amina **8** a un intermedio de isocianato clave **7** que en cambio puede obtenerse a partir de la amina **1** usando procedimientos convencionales que usan un equivalente de fosgeno.

Esquema 2



El esquema 3 indica una preparación de las sulfonamidas **10**. Pueden tratarse anilinas **1**, preparadas de acuerdo con los esquemas **4**, **5** y **6** con un cloruro de sulfonilo para proporcionar la sulfonamida **10**. Se preparan amidas **10a** de una manera similar, tratando la amina **1** con un cloruro de acilo **9a** o, como alternativa, con un ácido carboxílico **9b** usando procedimientos de acoplamiento de péptidos convencionales.

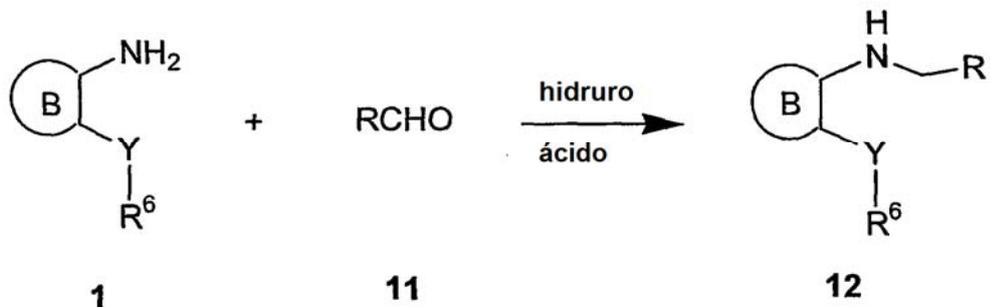
Esquema 3



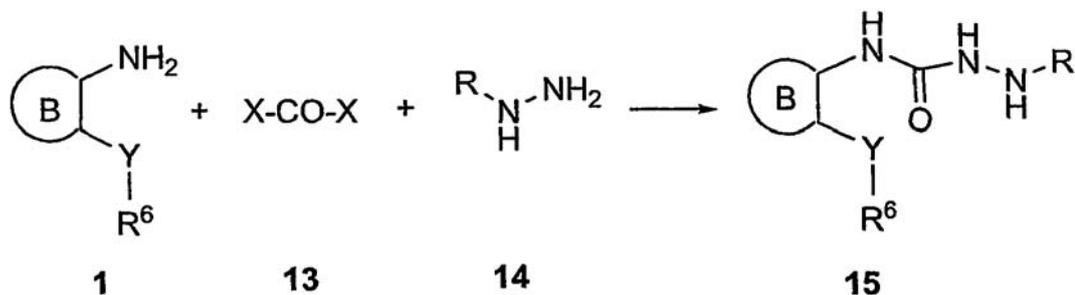
El Esquema 4 indica la preparación de anilinas **12** que pueden obtenerse por protocolos de aminación reductora convencionales y el Esquema 5 describe la preparación de semicarbazidas **15** que transcurre en primer lugar por activación de la amina **1** con un reactivo, tal como carbonildiimidazol seguido de la adición de un reactivo de hidrazida.

5

Esquema 4

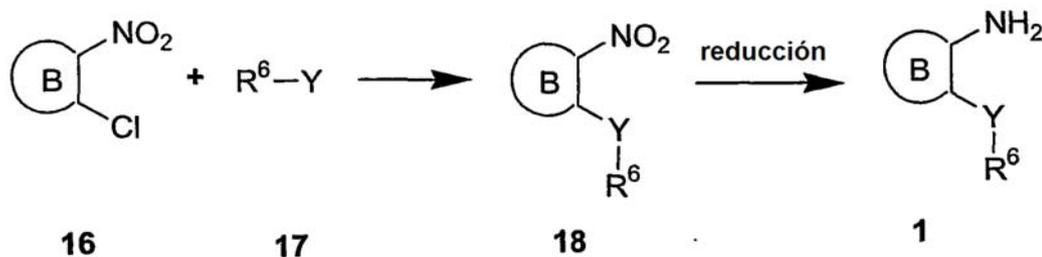


Esquema 5



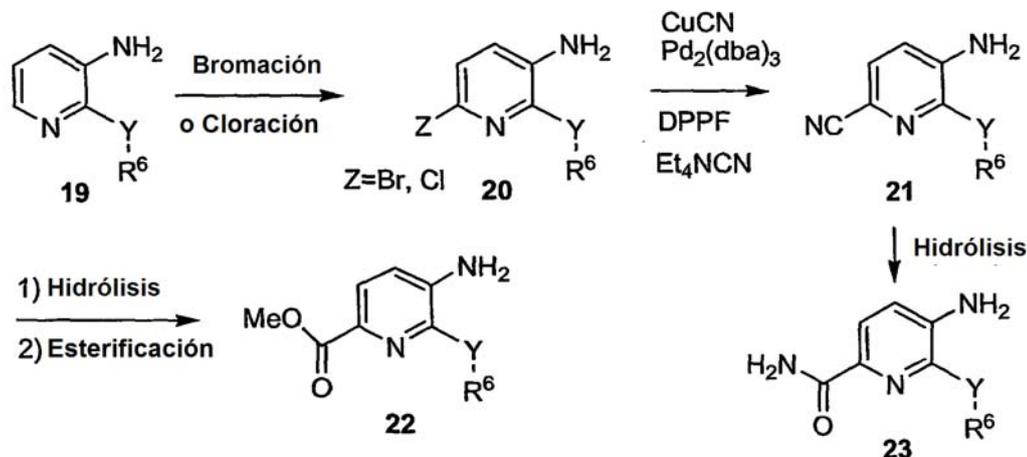
- El Esquema 6 indica una posible preparación de derivados amino **1**, que transcurre por sustitución nucleófila aromática seguido de reducción. Los derivados de nitroarilo o derivados de nitroheteroarilo **16**, sustituidos en la posición orto con un halógeno (tal como cloro, flúor o bromo), están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente por un experto en materia de síntesis orgánica. Éstos pueden hacerse reaccionar con nucleófilos, tales como alcoholes sustituidos, aminas sustituidas o tioles sustituidos para proporcionar el éter, amina o tioéter correspondiente, respectivamente. Las condiciones de reacción típicas implican la reacción de un nucleófilo y un derivado nitro de halo en un disolvente orgánico, tal como THF, DMF, tolueno, dioxano o n-butanol, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina o DIEA. La temperatura de reacción está normalmente entre temperatura ambiente y condición de reflujo. Algunas veces puede usarse radiación por microondas para acelerar la velocidad de la reacción. La síntesis preferida de éteres de diaril transcurre mediante un derivado de orto cloro-nitroarilo con un fenol sustituido y carbonato de cesio a 80 °C en DMF. Se obtienen diaril aminas preferentemente haciendo reaccionar un derivado de orto cloro-nitroarilo con una anilina y trietilamina en butanol a 210 °C usando radiación por microondas.
- 15 Siguiendo sustitución nucleófila aromática, el derivado de nitro resultante **18** puede reducirse para dar la anilina correspondiente. Las condiciones típicas incluyen hidrogenación en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio o platino. Otras condiciones incluyen tratamiento con agentes de reducción, tales como SnCl₂ o polvo de cinc con cloruro de amonio.

Esquema 6



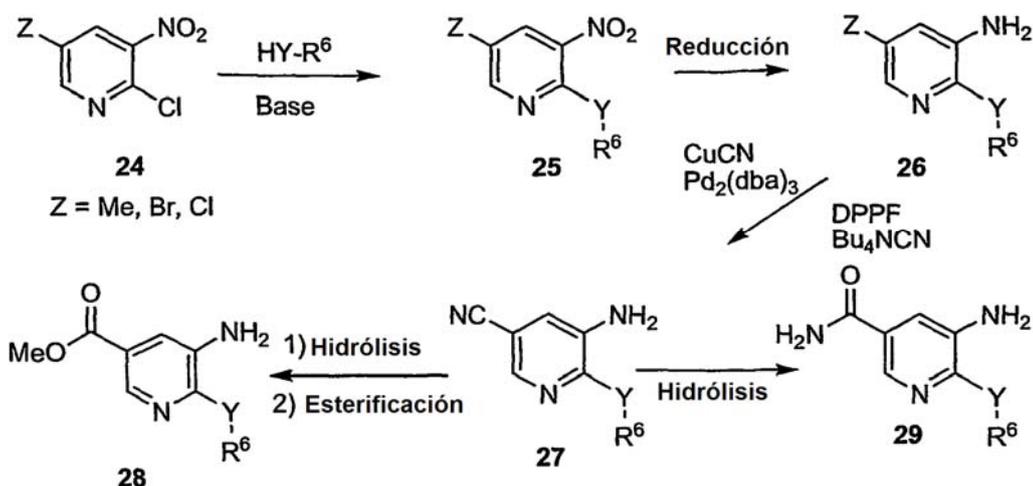
- 20 La Preparación de piridinaminas sustituidas, tales como **20**, **21**, **22** ó **23** se muestran en el Esquema 7. La piridin anilina **19** preparada como se describe en el Esquema 6 puede bromarse o clorarse usando agentes, tales como *N*-bromosuccinimida o *N*-clorosuccinimida en un disolvente orgánico, tal como DMF. El bromuro aromático resultante puede convertirse en el nitrilo correspondiente por cianación catalizada por metal. Por ejemplo, reacción del bromuro **20** (X=Br) con cianuro de cobre (I), tris-(dibencilidenoacetona)-bispaladio, difenilfosfina ferroceno y cianuro de tetrabutylamonio proporciona el nitrilo correspondiente **21**. El nitrilo resultante puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico correspondiente usando procedimientos conocidos en la técnica de síntesis orgánica, tales como tratamiento con hidróxido sódico acuoso. La conversión del ácido carboxílico correspondiente para dar el éster metílico puede realizarse por tratamiento con trimetilsilil diazometano o con ácido clorhídrico en metanol. Como alternativa, el nitrilo **21** puede convertirse en el éster **22** y amida **23** correspondientes por hidrólisis ácida o básica.

Esquema 7



La preparación de piridinas aminadas sustituidas, tales como 26, 27, 28 ó 29 se muestra en el Esquema 8. La nitrocloropiridina 24 puede prepararse como se ha descrito anteriormente para el Esquema 6. El bromuro aromático resultante puede convertirse en el nitrilo correspondiente por cianación catalizada por metal. Por ejemplo, la reacción del bromuro 26 ($\text{Z}=\text{Br}$) con cianuro de cobre (I), tris-(dibencilidenoacetona)-bispaladio, difenilfosfina ferroceno y cianuro de tetrabutilamonio proporciona el nitrilo correspondiente 27. El nitrilo resultante puede hidrolizarse en el ácido carboxílico correspondiente usando procedimientos bien conocidos en la técnica de síntesis orgánica, tales como tratamiento con hidróxido sódico acuoso. La conversión del ácido carboxílico correspondiente en el éster metílico 28 correspondiente puede realizarse por tratamiento con trimetilsilil diazometano o con ácido clorhídrico en metanol. Como alternativa, el nitrilo 27 puede convertirse en la amida 29 correspondiente por hidrólisis ácida o básica.

Esquema 8



En los siguientes procedimientos experimentales, las proporciones de solución expresan una relación en volumen, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos de RMN (δ) se indican en partes por millón.

Los productos se analizaron por HPLC analítica de fase inversa realizada en un sistema Shimadzu Analytical HPLC que opera el software DiscoveryVP usando Procedimiento A: columna Phenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente en 4 min de A al 100% a B al 100% (A: metanol al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, metanol al 89,9%, TFA al 0,1%, UV220 nm), Procedimiento B: columna Phenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de A al 100% a B al 100% (A: acetonitrilo al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, acetonitrilo al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm) o Procedimiento C: columna Zorbax SB C18 (4,6 x 75 mm) eluida a 2,5 ml/min con metanol/agua con H_3PO_4 al 0,2% como un gradiente del 10% al 90% de metanol durante 8 min seguido de retención con metanol al 90% durante 3 min (UV 220 nm). La purificación de intermedios y productos finales se realizó por cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó en un ISCO CombiFlash™ System Sq16x usando cartuchos preenvasados de SiO_2 eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó

usando un sistema de HPLC Preparativa Shimadzu que opera un software DiscoveryVP en una columna Shim-PackVP-ODS (50 I X 20 mm) a 20 ml/min, gradiente de 6 min de A al 100% a B al 100% con el sistema de disolvente usado para la analítica. Se obtuvieron CLEM en un sistema Shimadzu HPLC que opera un software DiscoveryVP, acoplado con un espectrómetro de masas Waters Model PlatformLC que opera software MassLynx versión 3.5 usando la misma columna y condiciones que las utilizadas para la analítica descrita anteriormente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los procedimientos descritos en el presente documento. Los siguientes Ejemplos demuestran un alcance parcial de la invención y no pretenden limitar el alcance la invención.

Ejemplo 1

N-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)cinnamamida

1a. 2-(2-*terc* butilfenoxi)piridin-3-amina: Una solución de 2-cloro-3-nitropiridina (21,1 g, 133 mmol) en DMF (100 ml) se trató con 2-*terc*-butilfenol (23,5 ml, 153 mmol) y carbonato de cesio (130 g, 398 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 h. La reacción se enfrió a ta y la mezcla se vertió con agitación en agua (1 l). El precipitado de color amarillo resultante se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó en etanol, proporcionando **2a** (32,8 g, rendimiento del 90%) en forma de un cristal de color beige; pureza de HPLC: 92%, 3,66 min (Procedimiento A); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 6,93 (m, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,47 (m, 1 H), 8,31 (dd, J = 4,82, 1,75 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 7,89, 1,75 Hz, 1 H).

1b. 2-(2-*terc*-Butilfenoxi)piridin-3-ilamina: Se disolvió **1a** (7,2 g, 27 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo (160 ml). Se añadió paladio sobre carbón (10%, 360 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (0,28 MPa (40 Psi)). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se concentró, proporcionando **2b** (7,2 g, rendimiento del 100%) en forma de un polvo de color blanco; pureza de HPLC: 100%, 2,87 min (Procedimiento A); [M+H]⁺ = 243,3.

Ejemplo 1: Se añadió cloruro de cinnamoilo (300 mg, 1,8 mmol) a una solución de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (385 mg, 1,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg) en piridina (8,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a ta durante 16 h y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) junto con diclorometano (20 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron y se evaporaron para producir un residuo oleoso que se purificó usando cromatografía ultrarrápida (diclorometano con incrementos lineales de trietilamina), proporcionando el compuesto del título. Como alternativa, el **Ejemplo 1** y análogos relacionados pueden prepararse usando protocolos de acoplamiento de péptidos convencionales con (en este caso) ácido cinnámico, EDCI y HOBt en diclorometano, aunque con bajo rendimiento. (M + H) = 373, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (s, 9H), 6,58 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,59 (m, 2H), 7,81 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 30

4-*terc*-butil-N-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)bencenosulfonamida

A una solución de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**1a**) (20 mg, 0,083 mmol) en piridina (0,75 ml) se le añadió cloruro de 4-*terc*-butilbenceno-1-sulfonilo (20 mg, 0,086 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara ta durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. La purificación por HPLC prep. (C18 28 mm x 100 mm, gradiente de disolvente B de 20-100%, 10 min., retención de 4 min., 25 ml/min: disolvente A = MeOH al 10%/agua + TFA al 0,1%, disolvente B = MeOH al 90%/agua + TFA al 0,1%) proporcionó el **Ejemplo 30** (16,3 mg, 0,037 mmol). (M+H)⁺ = 439,28.

Ejemplo 56

2-(2-*terc*-butilfenoxi)-N-(3-fenilpropil)piridin-3-amina

A una solución de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**1a**) (92 mg, 0,38 mmol) y hidrocinnamaldehído (76,5 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió ácido acético (21,7 µl, 0,38 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (121 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y se añadió una solución de carbonato potásico en agua. La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se evaporó. La purificación por HPLC prep. (C18 20 mm x 100 mm, gradiente de disolvente B de 20-100%, 10 min., 7 min. 20 ml/min: disolvente A = MeOH al 10%/agua + acetato amónico al 0,05%, disolvente B = MeOH al 90%/agua + acetato amónico al 0,05%) proporcionó el **Ejemplo 56** (90 mg, 0,24 mmol). (M+H)⁺ = 361.

Ejemplo 58**2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilcarbamato de *p*-tolilo**

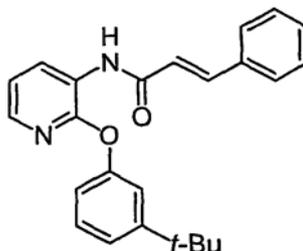
Una solución de THF anhidro (1 ml) que contenía la amina **1a** (49 mg, 0,2 mmol) y cloroformiato de *p*-tolilo (37,4 mg, 0,22 mmol) se calentó a 45 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía (15 g de SiO₂, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc en 20 min), dando **Ejemplo 58** en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 78%). EM (M+H) = 377,2.

Ejemplo 60**1-benzoil-4-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il)semicarbazida**

Una mezcla de 2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**1a**) (212 mg, 0,88 mmol) y 1,1-carbonilimidazol (142 mg, 0,88 mmol) en THF (2,5 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después, se añadió benzoil hidrazida (120 mg, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Después, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La solución acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se evaporó. La purificación por HPLC prep. (C18 20 mm x 100 mm, gradiente de 20-100% del disolvente B, 10 min., 7 min. 20 ml/min: disolvente A = MeOHal 10%/agua + acetato amónico al 0,05%, disolvente B = MeOH al 90%/agua + acetato amónico al 0,05%) proporcionó el **Ejemplo 60** (90 mg, 0,24 mmol). (M+H)⁺ = 405.

Ejemplo 61**3-(2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il)-1-metil-1-*p*-tolilurea**

Una solución de THF anhidro (0,5 ml) que contenía 2-(2-*tert*-butilfenoxi)-3-isocianatopiridina (28 mg, 0,1 mmol) (obtenida a partir de la amina **1a** usando procedimientos convencionales con fosgeno equivalentes) y N-metil *p*-toluidina (18,2 mg, 0,15 mmol) se calentó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el **Ejemplo 68** en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 52%). EM (M+H) = 390,2.

Ejemplo 69**N-(2-(3-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-il)cinnamamida**

69a. 2-(3-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina: **69a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para **1a** usando 3-*tert*-butilfenol en lugar de 2-*tert*-butilfenol.

Ejemplo 69: Se añadió cloruro de cinnamoilo (246 mg, 1,48 mmol) a una solución de 2-(3-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (325 mg, 1,35 mmol) en piridina (3,3 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a ta durante 72 h y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) junto con diclorometano (20 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron y se evaporaron para producir un residuo oleoso que se purificó usando cromatografía ultrarrápida (diclorometano con incrementos lineales de trietilamina) para proporcionar el **Ejemplo 69**. (M + H) = 373.

Ejemplo 70**2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-ilcarbamato de bencilo**

Una mezcla de 2-(2-*tert*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**1a**) (880 mg, 3,6 mmol), cloroformiato de bencilo (575 µl, 4,0 mmol) y base de Hunig (935 µl, 5,4 mmol) en diclorometano (9,0 ml) se agitó a ta durante 16 h. Se añadió cloruro de amonio saturado se añadió y la fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se evaporó para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. CL-EM m/z 377,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

N-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida

Una mezcla de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**1a**) (80 mg, 0,33 mmol), ácido 1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico (54 mg, 0,33 mmol) y BOP (172 mg, 0,39 mmol) en DMF se agitó a ta durante 3 días. El análisis por CL-EM solo mostró una pequeña cantidad del producto deseado. La reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con una solución 1 N de HCl, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. La purificación del producto en bruto por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 71** (12 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM m/z 387,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 72**N-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida**

El **Ejemplo 72** se preparó a partir de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-amina (**1a**) y ácido 1H-indolo-3-carboxílico usando el procedimiento descrito para **Ejemplo 70**. CL-EM m/z 386,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 73**2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida**

Se añadió HATU (26 mg, 0,07 mmol) a 4-(trifluorometoxi)anilina (12 mg, 0,07 mmol), ácido 2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)acético (10 mg, 0,035 mmol) y diisopropiletilamina (59 µl, 0,34 mmol) en DMF (0,5 ml) a ta y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se purificó directamente HPLC prep. para dar el **Ejemplo 72** en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 445, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,21-7,05 (m, 5H); 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 3,90 (s, 2H); 1,31 (s, 9H).

Ejemplo 74**2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)-N-(4-*terc*-butilfenil)acetamida**

74a. 2-(2-*terc* Butilfenoxi)-3-yodopiridina: A una solución de 2-(2-*terc*-butilfenoxi)-3-aminopiridina (3,30 g, 13,6 mmol) en HCl conc.:agua (3:4, 70 ml) a 0 °C se le añadió NaNO₂ (1,04 g, 15,0 mmol). Se observó inmediatamente desprendimiento de gas. La reacción se agitó a 0 °C durante ~25 min. y después la reacción se vertió lentamente en una solución a ta de KI (6,8, 40,8 mmol) en agua (150 ml), produciendo un líquido de color oscuro que contenía una cantidad de uno de color negro. Después de calentar la reacción a 60 °C durante 2 h, la reacción se enfrió a ta y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Después, los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con Na₂SO₃ acuoso saturado (2 x 300 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1 x 300 ml). Después, los extractos de acetato de etilo se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida - (columna de gel de sílice ISCO de 110 g, gradiente de etapa EtOAc del 0 al 5% en hexano) - dio **74a** (3,35 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39 (s, 9H); 6,74 (dd, J = 7,47, 4,83 Hz, 1H); 6,93 (dd, J = 7,91, 1,32 Hz, 1H); 7,12-7,25 (m, 2H); 7,45 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1 H); 8,10 (dd, J = 4,83, 1,76 Hz, 1H); 8,15 (dd, J = 7,69, 1,54 Hz, 1H).

74b. 2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)malononitrilo: Se añadió hidruro sódico (34 mg de una dispersión al 60% en aceite, 0,85 mmol) a malononitrilo (36 ml, 0,57 mmol) en DME (2,0 ml) a ta en una atmósfera de argón. Después de 5 min, se añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio (16 mg, 0,01 mmol) y seguido de **74a** (100 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 2 h y después se enfrió a ta. El material en bruto se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se purificó directamente por HPLC prep. para dar **74b** en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 292. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,26 (m, 2H); 7,19 (m, 1H); -6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 5,43 (s, 1H); 1,42 (s, 9H).

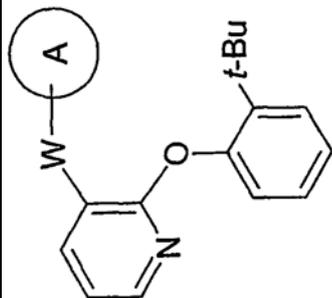
74c. ácido 2-(2-(2-*terc*-butilfenoxi)piridin-3-il)acético: Se añadió HCl 6 M (5,0 ml) a **74b** (55 mg, 0,19 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar **74c**. (M+H)⁺ = 286. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,41 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H); 8,18 (dd, J = 5,8, 1,7 Hz, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,01 (m, 1H); 3,96 (s, 2H); 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 74: Se añadió HATU (25 mg, 0,07 mmol) a 4-*terc*-butilanilina (11 µl, 0,07 mmol), **74c** (10 mg, 0,035 mmol) y diisopropiletilamina (58 µl, 0,34 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se purificó directamente por HPLC prep. para dar **Ejemplo 74** en forma de un sólido de color blanco. (M+H)⁺ = 417. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,30 (m, 2H); 7,22-7,10 (m, 3H); 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 3,88 (s, 2H); 1,32 (s, 9H); 1,28 (s, 9H).

Se prepararon ejemplos adicionales en procedimientos similares como se ha descrito anteriormente. A continuación, la Tabla 1 resume ejemplos representativos de los compuestos en la presente invención.

Tabla 1

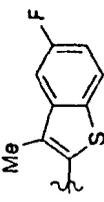
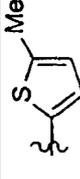
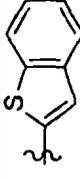
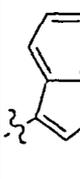
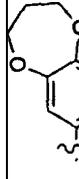
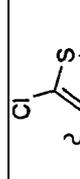
Ej.	W	anillo A	Nombre químico	datos de EM (M + H)
1		Ph	N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)cinnamamida	373
3		2-Me-Ph	(<i>E</i>)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3- <i>o</i> -tolilacrilamida	387
4		4-Br-Ph	(<i>E</i>)-3-(4-bromofenil)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)acrilamida	451, 453
5		4-Ph-Ph	(<i>E</i>)-3-(4-fenilfenil)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)acrilamida	449
6		2- CH ₂ N(Me) ₂ - Ph	(<i>E</i>)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-((dimetilamino)metil)fenil)acrilamida	506
7		4-N(Me) ₂ -Ph	(<i>E</i>)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-4-(dimetilamino)fenil)acrilamida	416

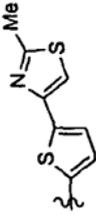
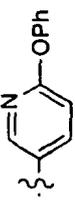
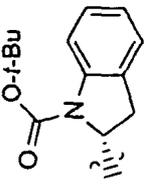


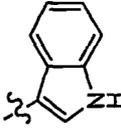
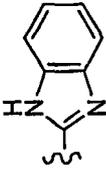
(continuación)		Nombre químico		datos de EM (M + H)	
Ej.	W	anillo A			
8		3-CF ₃ -Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)acrilamida	441	
9		3-OCF ₃ -Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida	457	
10		3-Me-Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3- <i>m</i> -tolilacrilamida	387	
11		4-CH ₂ N(Et) ₂ -Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-((dietilamino)metil)fenil)acrilamida	458,3	
12		2-Cl-Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-clorofenil)acrilamida	407, 409	
13		3-Cl-Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-clorofenil)acrilamida	407,409	
14		3-Br-Ph	(E)-3-(3-bromofenil)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)acrilamida	451, 453	
15		2-OMe-Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-metoxifenil)acrilamida	403	
16		3-OMe-Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-metoxifenil)acrilamida	403	

(continuación)		Nombre químico		datos de EM (M + H)	
Ej.	W	anillo A			
17		3-OPh-Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-fenoxifenil)acrilamida	465	
18		4-OCF ₃ -Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilamida	457	
19		3-NO ₂ -Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3-nitrofenil)acrilamida	418	
20		3,5-di(CF ₃)-Ph	(E)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)acrilamida	509	
21		2-OCOMe-Ph	acetato de (E)-2-(3-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-ilamino)-3-oxoprop-1-enil)fenilo	431	
22		3,5-di(OMe)-Ph	(E)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(3,5-dimetoxifenil)acrilamida	433	
23	-NHCO-		N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-6-cloro-2H-cromeno-3-carboxamida	435, 437	
24	-NHCO-		N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida	431	
25		2-OMe-Ph	(Z)-N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-metoxifenil)acrilamida	403	

Ej.	W	anillo A	Nombre químico	datos de EM (M + H)
			(continuación)	
26			(E)-N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-3-fenil-2-(tiofen-2-il)acrilamida	455
27		4-CH ₂ OBn-Ph	(E)-3-(4-(benciloximetil)fenil)-N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)acrilamida	493
28	-NHSO ₂ CH ₂ -	Ph	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)(fenil)metanosulfonamida	397,2
29	-NHSO ₂ -	Ph	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il) bencenosulfonamida	383,2
30	-NHSO ₂ -	4-t-Bu-Ph	4-terc-butil-N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)bencenosulfonamida	439,3
31	-NHSO ₂ -	1-naftilo	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)naftaleno-1-sulfonamida	433,2
32	-NHSO ₂ -	4-Pr-Ph	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-4-propilbencenosulfonamida	425,11
33	-NHSO ₂ -	4-CF ₃ -Ph	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida	451,04
34	-NHSO ₂ CH ₂ -	3-CF ₃ -Ph	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il) (3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida	465,08
35	-NHSO ₂ CH ₂ -	3,4-diCl-Ph	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)(3,4-diclorofenil)metanosulfonamida	464,95
36	-NHSO ₂ -	2-naftilo	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida	433,02
37		Ph	(E)-N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-2-feniletenosulfonamida	409,05
38	-NHSO ₂ -	4-OCF ₃ -Ph	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida	466,98
39	-NHSO ₂ -	3,5-diCl-Ph	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-3,5-diclorobencenosulfonamida	450,91
40	-NHSO ₂ -	3-Br-Ph	3-bromo-N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)bencenosulfonamida	460,91
41	-NHSO ₂ -	2,4-diCl-Ph	N-(2-(2-terc-butilfenoxi)piridin-3-il)-2,4-diclorobencenosulfonamida	450,92

		(continuación)		
Ej.	W	anillo A	Nombre químico	datos de EM (M + H)
42	-NHSO ₂ ⁻	3,5-di(CF ₃)-Ph	N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3,5- <i>bis</i> -(trifluorometil)benzenosulfonamida	519,01
43	-NHSO ₂ ⁻	3-(2-OMe-Ph)-OPh	N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-(2-metoxifenoxi)benzenosulfonamida	505,06
44	-NHSO ₂ ⁻	3-Ph-Ph	N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-fenilbenzenosulfonamida	459,04
45	-NHSO ₂ ⁻		N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida	470,97
46	-NHSO ₂ ⁻	4-(4-F-Ph)-Ph	N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)benzenosulfonamida	477,04
47	-NHSO ₂ ⁻		N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida	402,99
48	-NHSO ₂ ⁻		N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-5-metiltiofeno-2-sulfonamida	403,00
49	-NHSO ₂ CH ₂ ⁻	3,5-diCl-Ph	N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)(3,5-diclorofenil)metanosulfonamida	464,95
50	-NHSO ₂ ⁻		N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida	438,97
51	-NHSO ₂ ⁻		N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida	438,96
52	-NHSO ₂ ⁻		N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-sulfonamida	455,03
53	-NHSO ₂ ⁻		N-(2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-2,5-diclorotiofeno-3-sulfonamida	456,88

(continuación)		Nombre químico		datos de EM (M + H)	
Ej.	W	anillo A			
54	-NH ₂ ⁺		<i>N</i> -(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-5-(2-(2-metiltiazol-4-il)iofeno-2-sulfonamida	485,98	
55	-NH ₂ ⁺		<i>N</i> -(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-6-fenoxipiridin-3-sulfonamida	476,05	
56	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Ph	2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)- <i>N</i> -(3-fenilpropil)piridin-3-amina	361,1	
57	-NHCH ₂ -	Ph	<i>N</i> -bencil-2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-amina	333	
58	-NHCO ₂ -	4-Me-Ph	2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-ilcarbamato de <i>p</i> -tolilo	377,2	
59	-NHCO ₂ CH ₂ -	3,5-diCl-Ph	2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-ilcarbamato de 3,5-diclorobencilo	445,2, 447,1, 449,2, patrón isotópico dicloruro	
60	-NHCONHNHCO-	Ph	1-benzoil-4-2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)semicarbazida	405	
61	-NHCON(Me)-	4-Me-Ph	3-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-1-metil-1- <i>p</i> -tolilurea	390,2	
62	-NHCOCH ₂ NH-	4-Me-Ph	<i>N</i> -(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-2- <i>p</i> -tolilaminoacetamida	390,22	
63	-NHCOCH(Me)-	4-Cl-Ph	<i>N</i> -(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-2-(4-clorofenil)propanamida	409,26	
64	-NHCOCH ₂ CH ₂ -	Ph	<i>N</i> -(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-fenilpropanamida	375	
65	-NHCO-	Ph	<i>N</i> -(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-3-fenilpropinamida	371	
66	-NHCOCH ₂ -	Ph	<i>N</i> -(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-2-fenilacetamida	361	
67	-NHCO-		2-((2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)carbamoil)indolin-1-carboxilato de (<i>R</i>)- <i>tert</i> -butilo	489	
68	-NHCOCH ₂ CONH-	4-OCF ₃ -Ph	<i>N</i> -(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)- <i>N</i> -(4-(trifluorometoxi)fenil)malonamida	488	

		(continuación)		
Ej.	W	anillo A	Nombre químico	datos de EM (M + H)
70	-NHCO ₂ CH ₂ -	Ph	2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-ilcarbamato de bencilo	377,1
71	NHCO-		N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida	386,2
72	-NHCO-		N-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-1H-benzol[d]imidazol-2-carboxamida	386,2
73	-CH ₂ CONH-	4-OCF ₃ -Ph	2-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	445
74	-CH ₂ CONH-	4- <i>t</i> -Bu-Ph	2-(2-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)piridin-3-il)-N-(4- <i>tert</i> -butilfenil)acetamida	417

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son agentes antiplaquetarios y por lo tanto son útiles para mantener la fluidez de la sangre. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con plaquetas. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno asociado a plaquetas" se refiere a cualquier trastorno que pueda evitarse, aliviarse parcialmente o curarse por la administración de un agente antiplaquetario.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la agregación, adhesión o secreción de contenido granular de las plaquetas.

El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (plural trombos); coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de tejidos proporcionados por el vaso. El término "embolia", como se usa en el presente documento, se refiere a un bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o material ajeno que se ha traído a su sitio de alojamiento por la corriente sanguínea. El término "tromboembolia", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde el sitio de origen para taponar otro vaso.

En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos sanguíneos, (es decir, enfermedades que implican formación de fibrina, activación de plaquetas y/o agregación de plaquetas). La expresión "trastornos (o afecciones) tromboembólicos" como se usa en el presente documento también incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares arteriales o venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de diversos trastornos asociados a plaquetas incluyendo: afecciones trombóticas o tromboembólicas; síndromes coronarios agudo (tales como enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio (MI), angina inestable y MI sin Ondas Q); apoplejía tromboembólica (tal como la resultante de fibrilación auricular o de trombo mural ventricular (fracción de eyección baja)); trombosis venosa (incluyendo trombosis venosa profunda); trombosis arterial; trombosis cerebral; embolia pulmonar; embolia cerebral; embolias renales; enfermedad arterial oclusiva periférica (por ejemplo, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, isquemia de la pierna crítica, prevención de amputación, prevención de morbilidad cardiovascular tal como MI, ataque isquémico transitorio, apoplejía, o muerte repentina isquémica); consecuencias tromboembólicas de cirugía, cardiología de intervención o inmovilidad; consecuencias tromboembólicas de medicación (tales como anticonceptivos orales, reemplazo hormonal y heparina); consecuencias trombóticas de enfermedad vascular aterosclerótica y ruptura de placa aterosclerótica que conduce a isquemia tisular; prevención de formación de placa aterosclerótica; aterosclerosis de trasplante; complicaciones tromboembólicas del embarazo incluyendo pérdida del feto, consecuencias tromboembólicas de trombofilia (por ejemplo, Factor V Leiden y homocistinemia); consecuencias protrombóticas y/o complicaciones de cáncer; coagulopatías (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada (DIC)); síndromes de coagulación; aterosclerosis de remodelación vascular, reestenosis e infección sistémica; prevención de metástasis e implantación de tumores; complicaciones diabéticas incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía; inflamación (por ejemplo, tromboflebitis); isquemia (tal como la resultante de oclusión vascular, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, apoplejía y enfermedades vasculares cerebrales relacionadas); síndrome de Kasabach-Merritt; fibrilación auricular; hipertrofia ventricular (incluyendo miopatía cardíaca dilatada e insuficiencia cardíaca); reestenosis (por ejemplo, después de lesión arterial inducida endógena o exógenamente); trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero sin limitación: válvulas prostáticas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores de la sangre, shunts, orificios de acceso vascular e injertos vasculares. Los procedimientos incluyen, pero sin limitación: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis.

Además de actuar como agentes antiplaquetarios, los compuestos de la presente invención también pueden encontrar utilidad en una diversidad de otras situaciones incluyendo como inhibidores de reabsorción de hueso tal como se encuentran en diversas afecciones osteoporóticas, como inhibidores de secreción de insulina en afecciones de hiperinsulinemia, como agentes vasoconstrictores tales como los usados en casos de choque séptico o hipovolémico, como inhibidores de relajación de músculo liso tal como para el tratamiento de incontinencia o en otros casos en los que la inhibición de la transmisión del nervio simpático tendría beneficios terapéuticos tales como nocicepción o regeneración de tejido neuronal. Estas y muchas otras utilidades potenciales para antagonistas de P2Y₁ se han revisado recientemente (Burnstock, G. y Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9) y se sugieren en dicho documento.

Los compuestos de la presente invención pueden adicionalmente ser útiles como agentes y accesorios de diagnóstico. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden ser útiles para mantener la reactividad de sangre completa fraccionada que contiene plaquetas tal como se requiere para ensayos analíticos o biológicos o transfusiones. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para mantener la permeabilidad

de vasos sanguíneos junto con cirugía vascular incluyendo introducción de injertos de derivación, reconstrucción arterial, aterectomía, permeabilidad de endoprótesis vascular e injerto vascular, trasplante e implantación de órganos, tejidos y células. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos junto con cardiología de intervención o cirugía vascular incluyendo injerto de derivación, reconstrucción arterial, aterectomía, permeabilidad de endoprótesis vascular e injerto vascular, trasplante e implantación de órganos, tejidos y células.

ENSAYOS DE P2Y₁

A. Ensayo de Unión

Se usó un ensayo de unión de membrana para identificar inhibidores de la unión a [³³P] 2MeS-ADP con receptores P2Y₁ humanos clonados. El clon de ADNc para P2Y₁ humano se obtuvo de Incyte Pharmaceuticals y su secuencia se confirmó por técnicas establecidas (para un compendio de técnicas usadas véase Ausubel, F. y col. *Current Protocols in Molecular Biology* 1995 John Wiley y Sons, NY, NY). Las secuencias codificantes esenciales se subclonaron en pCDNA 3.1 (Invitrogen) para producir una construcción de expresión de P2Y₁. Esta construcción se transfirió después a la línea celular de riñón embrionario humano HEK-293 y se seleccionaron los transfectantes estables en Genetecin[®] (G418 sulfato; Life Technologies). Se exploraron varias líneas con respecto a actividad de unión y una (HEK293 N^o 49) se seleccionó para caracterización adicional. Las membranas se prepararon cultivando HEK293 N^o 49 en placas de 150 mm en DMEM/FBS al 10% en presencia de G418 1 mg/ml hasta que las células tenían una confluencia del 80-90%. Las placas se lavaron después con D-PBS frío (4°C) dos veces y las células se recolectaron por raspado en 10 ml de D-PBS. Las células se sedimentaron por centrifugación (1.000g, 10min, 4°C) y el sedimento resultante se resuspendió en Tampón de Lisis (cóctel inhibidor de proteasa Complete[®] que contenía Tris 10 mM (7,4), MgCl₂ 5 mM (Roche Cat N^o 1873580) como se recomendó por el fabricante). La suspensión se homogeneizó después en un homogeneizador Dounce (10-15 impulsos; mano de mortero B, en hielo) y el homogeneizado se centrifugó a 1.000 g, 4°C, 5 minutos para sedimentar residuos grandes. El sobrenadante se centrifugó a 150.000g, 4°C durante 1 hora y el sedimento de membrana resultante se resuspendió en 0,5-1 ml de Tampón B (HEPES 15mM (7,4), NaCl 145 mM, MgCl₂ 0,1 mM, EDTA 5 mM, KCl 5 mM) y se almacenó a -70°C hasta su uso.

Se realizaron reacciones de unión en WGA FlashPlates (PerkinElmer Life Sciences, Cat N^o SMP105A) en un volumen de 200 µl que contenía ~45 fmol de receptor P2Y₁ (5 µg de proteína total), [³³P] 2MeS-ADP 0,5 nM (PerkinElmer; 2.000 Ci/mmol) y diversas concentraciones del compuesto de ensayo (habitualmente entre 50 µM y 10 pM) en Tampón B que contenía DMSO al 1%. Se permitió que las reacciones continuaran hasta su compleción a temperatura ambiente durante 1 hora y después se aspiró la solución acuosa. Las placas se sellaron y el [³³P] residual unido a la placa se determinó por conteo de centelleo. Las curvas de respuesta a dosis (CI₅₀) se ajustaron por regresión no lineal (XLFit, ID Business Solutions Ltd.) y se calcularon las constantes de unión (K_i) usando la relación Cheng-Prusoff ($K_i = CI_{50}/(1+L/K_d)$) en la que una K_d para 2MeS-ADP para el receptor P2Y₁ se determinó que era 1,4 nM.

En general, se ha identificado que los compuestos preferidos de la presente invención, tales como los compuestos particulares desvelados en los ejemplos anteriores, muestran K_i igual o menores a 10 µM en el ensayo de unión de P2Y₁, demostrando de este modo estos compuestos preferidos de la presente invención como moduladores especialmente eficaces de actividad P2Y₁. Los compuestos más preferidos tienen K_i iguales o menores de 5 µM, preferentemente iguales o menores de 1 µM, más preferentemente iguales o menores de 0,5 µM.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos puede determinarse usando modelos de trombosis *in vivo* relevantes, incluyendo Modelos de Trombosis de Arteria Carótida Inducida Eléctricamente *In Vivo* y Modelos de Trombosis de Shunt Arteriovenosos de Conejo *In Vivo*.

Modelo de Trombosis de Arteria Carótida Inducida Eléctricamente *In Vivo* (ECAT):

El modelo de ECAT de conejo, descrito por Wong y col. (*J Pharmacol Exp Ther* 2000, 295, 212-218), puede usarse en este estudio. Se anestesiaron conejos blancos de Nueva Zelanda machos con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estas anestesias se complementan según sea necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnético en un segmento de una arteria carótida aislada para controlar el flujo sanguíneo. Los agentes de ensayo o vehículos se proporcionarán (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes del inicio de la trombosis. La formación de trombos se induce por estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 minutos a 4 mA usando un electrodo bipolar de acero inoxidable externo. El flujo sanguíneo de la carótida se mide continuamente durante un periodo de 90 minutos para controlar la oclusión inducida por trombos. El flujo sanguíneo total de la carótida durante 90 minutos se calcula por regla del trapecio. El flujo carótido medio durante 90 minutos se determina después convirtiendo el flujo sanguíneo total de la carótida durante 90 minutos a porcentaje del flujo sanguíneo total de la carótida control que se produciría si el flujo sanguíneo control se hubiera mantenido continuamente durante 90 minutos. La DE₅₀ (dosis que aumenta el flujo sanguíneo medio de la carótida durante 90 minutos a 50% del control) de los compuestos se estima por un programa de regresión de mínimos cuadrados no lineal usando la ecuación de E_{max} sigmoidea de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Modelo de Trombosis de Shunt Arteriovenoso (AV) de Conejo *In Vivo*:

El modelo de shunt AV de conejo, descrito por Wong y col. (Wong, P. C. y col. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, 292, 351-357), puede usarse en este estudio. Se anestesian conejos blancos de Nueva Zelanda macho con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estas anestesias se complementan según se necesite. La arteria femoral, vena yugular y vena femoral se aíslan y cateterizan. Un dispositivo de shunt AV lleno de salino se conecta entre la arteria femoral y la cánula de la vena femoral. El dispositivo de shunt AV consiste en una pieza exterior de intubación de tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una parte interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). El shunt AV también contiene un hilo de seda de 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye de la arteria femoral a través del shunt AV a la vena femoral. La exposición de flujo sanguíneo a un hilo de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después el shunt se desconecta y el hilo de seda cubierto con el trombo se pesa. Se proporcionarán agentes o vehículos de ensayo (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes de la apertura del shunt AV. El porcentaje de inhibición de formación de trombos se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de DI_{50} (dosis que produce 50% de inhibición de la formación de trombos) se estiman por un programa de regresión de mínimos cuadrados no lineal usando la ecuación de E_{max} sigmoidea de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Estos otros agentes incluyen, pero sin limitación, agentes inhibidores de la coagulación o anticoagulantes, otros agentes inhibidores de plaquetas o antiplaquetarios o agentes fibrinolíticos o trombolíticos.

Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente al mamífero que se trata. Cuando se administran en combinación cada componente puede administrarse a la vez o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo. Por lo tanto, cada componente puede administrarse de forma separada pero suficientemente cerca en el tiempo de modo que se proporcione el efecto terapéutico deseado.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados para su uso en combinación con los presentes compuestos incluyen: agentes de Clase I (tales como propafenona); agentes de Clase II (tales como carvedilol o propranolol); agentes de Clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de Clase IV (tales como diltiazem y verapamilo); agentes de apertura de canales de K^+ tales como inhibidores de I_{Ach} , e inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos tales como los desvelados en el documento WO01/40231).

Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: agentes de bloqueo alfa adrenérgicos; agentes de bloqueo beta adrenérgicos; agentes de bloqueo de canales de calcio (por ejemplo diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo); diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ACE) (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor de angiotensina AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan); antagonistas del receptor de ET-A (por ejemplo, sitaxsentan, atrasentan y compuestos desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 5.612.359 y 6.043.265); antagonistas Duales de ET-A/AT-1 (por ejemplo compuestos desvelados en el documento WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores duales NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat, gemopatrilat y nitratos); y agentes de bloqueo β (por ejemplo, propranolol, nadolol o carvedilol).

Los ejemplos de otros agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos tales como acetaminofén, aspirina, codeína, diclofenac, droxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfpirazona, sulindac y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. De los AINE, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen agentes de bloqueo de glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban, integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de tromboxano A2-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa-III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE V (tales como sildenafil), antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1) (por ejemplo, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, incluyen: antagonistas del receptor de ADP (adenosín difosfato) que incluyen antagonistas de P_2Y_{12} y otros antagonistas de P_2Y_1 . Los antagonistas del receptor P_2Y_{12} preferidos, incluyen, pero sin limitación, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel y AZD-6140, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ticlopidina y clopidogrel también son compuestos preferidos puesto que se sabe que son más suaves que la aspirina en su uso en el tracto gastrointestinal. Clopidogrel es un agente aún más preferido.

Los ejemplos de anticoagulantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente

invención incluyen warfarina y heparina (heparina no fraccionada tal como enoxaparina y dalteparina o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible en el mercado, por ejemplo LOVENOX™), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de actuación directa que incluyen hirudina y argatroban, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, Arixtra™, apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a y los desvelados en los documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 y WO 00/076970), inhibidores del factor XIa e inhibidores de TAFI y PAI-1 activados conocidos en la técnica.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes antitrombina), como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la trombina de serina proteasa. Inhibiendo trombina, se interrumpen diversos procesos mediados por trombina, tales como activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción de contenidos granulares de plaquetas incluyendo serotonina) y/o formación de fibrina. Se conocen varios inhibidores de trombina por los expertos en la materia y estos inhibidores se contemplan para usarse en combinación con los presentes compuestos. Tales inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837 y los desvelados en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados peptídicos y de N-acetilo de ácido borónico, tal como derivados de ácido α -aminoborónico C terminal de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y análogos de isotiouonio correspondientes de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados adecuados o análogos de hirudina, denominados en el presente documento hirólogos, tales como disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan coágulos sanguíneos (trombos). Tales agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de inhibidores de activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea N° 028.489, la descripción del cual se incorpora por la presente en el presente documento por referencia en el presente documento. El término uroquinasa, como se usa en el presente documento, se pretende que indique uroquinasa de cadena tanto doble como sencilla, denominándose la segunda también en el presente documento prouroquinasa.

Los ejemplos de agentes de bloqueo de canales de calcio adecuados (tipo L o tipo T) para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo.

Los ejemplos de glucósidos cardíacos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabaina.

Los ejemplos de diuréticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosamida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida y espirolactona.

Los ejemplos de antagonistas del receptor de mineralocorticoides adecuado para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espirolactona y eplirinona.

Los ejemplos de agentes reductores de colesterol/lípidos adecuados y terapias de perfil lipídico para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocida como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, atavastatina o visastatina)); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácido biliar (tales como questrano); inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de lipooxigenasa; ácido nicotínico; derivados de ácido fenofibrato (por ejemplo gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato); probucol; inhibidores de absorción de colesterol e inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414).

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: biguanidas (por ejemplo metformina); inhibidores de glucosidasa (por ejemplo acarbosa); insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina); meglitinidas (por ejemplo repaglinida); sulfonilureas (por ejemplo, glibeprida, gliburida y glipizida); combinaciones de biguanida/ gliburida (por ejemplo, glucovance), tiazolidinedionas (por ejemplo troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR- α , agonistas de PPAR- γ , agonistas duales de PPAR α / γ , inhibidores de SGLT2, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los desvelados en el documento WO00/59506, péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

Los ejemplos de agentes antidepresivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente

invención incluyen nefazodona y sertralina.

5 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: prednisona; dexametasona; enbrel; inhibidores de proteína tirosina quinasa (PTK), inhibidores de ciclooxigenasa (incluyendo AINES e inhibidores de COX-1 y/o COX-2); aspirina; indometacina; ibuprofeno; piroxicam; naproxeno; celecoxib; y/o rofecoxib.

Los ejemplos de agentes antiosteoporosis adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendroanto y raloxifeno.

Los ejemplos de terapias de reemplazo hormonal adecuadas para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen estrógeno (por ejemplo, estrógenos conjugados) y estradiol.

10 Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen orlistat, inhibidores de α P2 (tales como los desvelados en el documento WO00/59506) y antagonistas del receptor cannabinoide CB1 (por ejemplo, rimonabant, AVE-1625, SR-147778 y CP-945598).

Los ejemplos de agentes antiansiedad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diazepam, loracepam, buspirona y pamoato de hidroxicina.

15 Los ejemplos de agentes antiproliferativos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ciclosporina A, paclitaxel, adriamicina; efitilonas, cisplatino y carboplatino.

Los ejemplos de agentes de enfermedad de reflujo gastroesofágico y antiúlceras adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen famotidina, ranitidina y omeprazol.

20 La administración de los compuestos de la presente invención (es decir, un primer agente terapéutico) en combinación con al menos un agente terapéutico adicional (es decir, un segundo agente terapéutico), preferentemente proporciona una ventaja de eficacia con respecto a los compuestos y agentes por sí solos, preferentemente permitiendo a la vez el uso de dosis menores de cada uno. Una menor dosificación minimiza el potencial de efectos secundarios, proporcionando de este modo un margen aumentado de seguridad. Se prefiere que al menos uno de los agentes terapéuticos se administre en una dosis subterapéutica. Se prefiere incluso más que todos los agentes terapéuticos se administren en dosis subterapéuticas. Subterapéutico se pretende que signifique una cantidad de un agente terapéutico que por sí mismo no proporciona el efecto terapéutico deseado para la afección o enfermedad que se trata. Combinación sinérgica se pretende que signifique que el efecto observado de la combinación es mayor que la suma de los agentes individuales administrados por sí solos.

30 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos de referencia o patrones, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican la inhibición del receptor de ADP de plaquetas. Tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica receptor de ADP de plaquetas. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se realiza de forma apropiada y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para ensayar su efectividad.

35 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican receptor de ADP de plaquetas. Por ejemplo, la presencia de $P2Y_1$ en una muestra desconocida podría determinarse por adición del compuesto radiomarcado relevante a la muestra y midiendo el alcance de la unión con el receptor $P2Y_1$.

40 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, el artículo de fabricación se prevé que incluya, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) un prospecto que indique que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico. El artículo de fabricación puede comprender adicionalmente: (d) un segundo recipiente; en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y segundo recipiente significa que el recipiente respectivo retiene el artículo dentro de sus límites.

55 El primer recipiente es un receptáculo usado para retener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricación, almacenamiento, transporte y/o venta a granel/individual. Se pretende que el primer recipiente abarque un frasco, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente usado para fabricar, conservar, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

- El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de plástico o cartón), embalajes, envases de cartón, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsillos y sacos. El prospecto puede unirse físicamente a la parte externa del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas o cualquier otro procedimiento de unión o puede permanecer dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en la parte externa del segundo recipiente. Como se localiza en la parte externa del segundo recipiente, es preferible que el prospecto se una físicamente mediante cinta adhesiva, pegamentos, grapas o cualquier otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con la parte exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido.
- El prospecto es un marcador, etiqueta, indicador, etc. que relata información relacionada con la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información relatada habitualmente estará determinada por la agencia reguladora que rige el área en el que va a venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto relata específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede hacerse de cualquier material en el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel adhesivo o plástico, etc.) en el que la información deseada se ha formado (por ejemplo, impreso o aplicado).

Dosificación y formulación

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en tales formas farmacéuticas orales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación prolongada o liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse de forma intravenosa (embolada o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas usando formas farmacéuticas bien conocidas para los expertos en la materia farmacéutica. Pueden administrarse solas, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica convencional.

- El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica y peso del receptor; la naturaleza y alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, revertir o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

- Como directrices generales, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal por día y más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosificación diaria sencilla o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias.

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administran de forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

- Los compuestos se administran típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados de forma colectiva en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma pretendida de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

- Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales pueden combinarse con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 5 Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido pliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidrobútrico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

- 15 Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará de forma ordinaria presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 95% en peso basándose en el peso total de la composición.

- 20 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para preparar comprimidos preparados por compresión. Pueden prepararse tanto comprimidos como cápsulas como productos de liberación prolongada para proporcionar liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos fabricados por compresión pueden revestirse de azúcar o revestidos de película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera o revestirse de forma entérica para desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

- 25 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden contener coloración y saporíferos para aumentar la aceptación del paciente.

- 30 En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral preferentemente contienen una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, solos o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.

- 35 Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

- 40 Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 0,1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma farmacéutica en comprimido, los compuestos de la presente invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a 100 miligramos por unidad de dosificación y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 50 miligramos por unidad de dosificación.

- 45 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, como directriz general, típicamente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 1 mg del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a 3 mg de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

- 50 Cuando los compuestos de la presente invención se administren en combinación con agente trombolítico, una dosificación diaria típicamente puede ser de aproximadamente 0,1 a 1 miligramos del compuesto de la presente invención, por kilogramo del peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosificación habitual del agente trombolítico cuando se administra solo puede reducirse en aproximadamente 50-80% cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

- 55 Cuando se administran dos o más de los anteriores segundos agentes terapéuticos con el compuesto de la presente invención, generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y forma farmacéutica típica puede reducirse en relación con la dosificación habitual del agente cuando se administra solo, a la vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

Particularmente cuando se proporcionan como una unidad de dosificación sencilla, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón cuando el compuesto de la presente

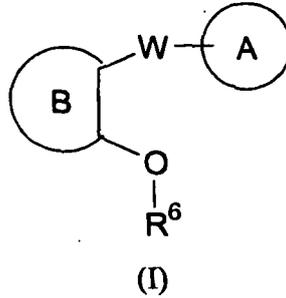
5 invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación sencilla se formulan de modo que aunque los principios activos se combinen en una unidad de dosificación sencilla, el contacto físico entre los principios activos se minimiza (es decir, reduce). Por ejemplo, un principio activo puede estar revestido de forma entérica. Revestiendo de forma entérica uno de los principios activos, es posible no solamente minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de modo que uno de estos componentes no se libera en el estómago sino que en su lugar se libera en los intestinos. Uno de los principios activos también puede revestirse con un material que efectúe una liberación prolongada a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación prolongada puede revestirse de forma entérica adicionalmente de modo que la liberación de este componente se produce solamente en el intestino. Otro enfoque más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente está revestido con un polímero de liberación prolongada y/o entérica, y el otro componente también está revestido con un polímero tal como un grado de viscosidad baja de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados como se conocen en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional para la interacción con el otro componente.

10 Estos así como otros modos de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, administrados en una forma farmacéutica única o administrados en formas separadas pero a la vez de la misma manera, resultará fácilmente evidente para los expertos en la materia, una vez proveídos con la presente divulgación.

20

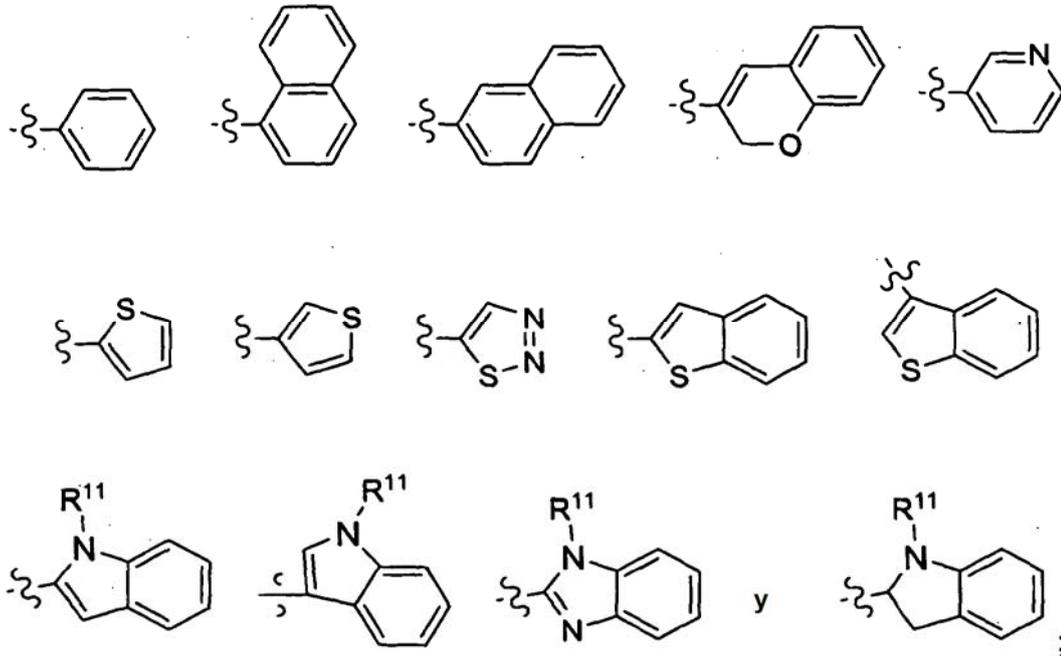
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

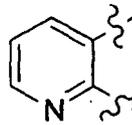


o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

5 el anillo A está sustituido con 0-4 R¹ y se selecciona entre:

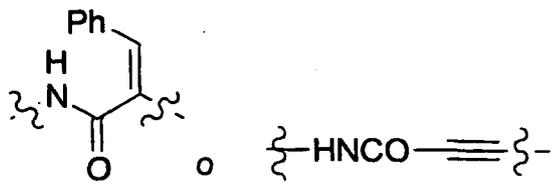


y el anillo B es



sustituido con 0-3 R⁷;

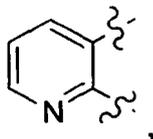
10 W es -NHCOCH=CH-, -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, NHCOCH₂CH₂-, -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHSO₂-, -NHSO₂NH-, -NHSO₂CH₂-, -NHSO₂CH=CH-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,



15 R¹ es, independientemente cada vez que esta presente, F, Cl, Br, I, CF₃, -CF₂CF₃, OCF₃, -OCF₂CF₂H, -OCF₂CF₃, SiMe₃, (CR¹R¹)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, -(CR¹R¹)_r-NR¹²R¹³, -(CR¹R¹)_r-C(O)R^c, -(CR¹R¹)_r-CO₂R^c, -(CR¹R¹)_r-C(O)NR¹²R¹³, -OP(O)(OEt)₂, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquenilo

- C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquínulo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CR^fR^f)_r-carbociclo C₃₋₁₃ sustituido con 0-5 R^b o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-5 R^b;
- 5 como alternativa, dos R¹ son dos átomos de carbono adyacentes combinados con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p y 0-2 grupos carbonilo, estando dicho carbociclo o heterociclo sustituido con 0-4 R^b;
- R⁶ es 2-f-Bu-Ph;
- R⁷ es, independientemente cada vez que esta presente, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, NO₂, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquénulo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquínulo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-3 R^b, -(CH₂)_r-fenilo C₃₋₇ sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{7b}, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^b;
- 15 como alternativa, dos R⁷ en dos átomos de carbono adyacentes forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N, NR^{7b} y S(O)_p;
- R^{7b} es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)fenilo, -C(O)bencilo o bencilo;
- R¹¹ es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -(CR^fR^f)_rC(O)NR¹²R¹³, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -C(O)(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(alquilo C₁₋₈), -C(O)O(CH₂)_n(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(CH₂)_nfenilo, -C(O)O(CH₂)₂₋₄(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_nfenilo, -(CR^fR^f)_rcicloalquilo C₃₋₇, -(CR^fR^f)_rfenilo o -(CR^fR^f)_rheterociclo de 5 o 6 miembros; estando dichos alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo sustituidos con 0-2 R^b y estando dichos heteroarilo y heterociclo sustituidos con 0-2 R^b y comprenden: átomos de carbono y 1-4, heteroátomos seleccionados entre N, NR^fO y S(O)_p;
- 20 R¹² es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 flúor, -(CR^fR^f)_rC(O)NR¹²R¹³, alquilo C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nC(O)NH(alquilo C₁₋₆), -(CH₂)_nC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -(CH₂)_nC(O)NH(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(CH₂)_n(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_n(arilo C₆₋₁₀) o -(CH₂)_n-heteroarilo de 5 a 10 miembros; estando dichos alquilo y arilo sustituidos con 0-2 R^g; y estando dicho heteroarilo sustituido con 0-2 R^g y comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- 25 R¹³ es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; como alternativa, R¹² y R¹³, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p;
- 30 R¹⁴ es, independientemente cada vez que esta presente, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_r-fenilo;
- R^a es, independientemente cada vez que esta presente, F, OCF₃, CF₃, OR^c, SR^c, CN, -NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;
- 35 R^b es, independientemente cada vez que esta presente, H, =O, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_r-OR^c, SR^c, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^c, -(CH₂)_r-C(O)OR^c, -(CH₂)_rC(O)NR¹²R¹³, -NR¹⁴C(O)R^d, -S(O)_pNR¹²R¹³, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-C(O)-, alquilo C₁₋₄-C(O)NH-, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquénulo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, alquínulo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_rcarbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e, o -(CH₂)_rheterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;
- 40 R^c es, independientemente cada vez que esta presente, H, -OP(O)(OEt)₂, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alquénulo C₂₋₈ sustituido con 0-3 R^e, alquínulo C₂₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -(CR^fR^f)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^e, -(CR^fR^f)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CR^fR^f)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;
- 45 R^d es, independientemente cada vez que esta presente, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_rcarbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^e;
- 50 R^e es, independientemente cada vez que esta presente, H, =O, -(CH₂)_r-OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -C(O)R^f, -(CH₂)_rC(O)OR^f, -(CH₂)_rC(O)NR¹²R¹³, -SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂NR¹²R¹³, -NR¹⁴SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR¹⁴SO₂CF₃, -NR¹⁴SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, C₁₋₈ alquilo sustituido con 0-2 R^g, alquénulo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, alquínulo C₂₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^g, -(CH₂)_r-arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-2 R^g o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-2 R^g;
- 55 como alternativa, dos grupos R^e, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^f, O y S(O)_p, 0-1 carbonilo y 0-3 dobles enlaces, estando dicho anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido con 0-3 R^g;
- 60
- 65

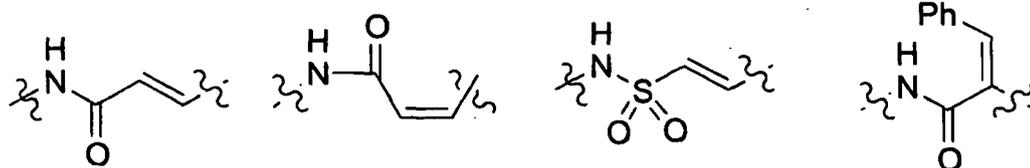
R^f es, independientemente cada vez que esta presente, H, F, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;
 R^g es, independientemente cada vez que esta presente, H, =O, OR^f, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -NR^fC(O)R^f, -C(O)NR^fR^f, -SO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂NR^fR^f, -NR^fSO₂-alquilo C₁₋₄, -NR^fSO₂CF₃, -NR^fSO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆;
 n, cada vez que esta presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;
 p, cada vez que esta presente, se selecciona entre 0, 1 y 2; y
 r, cada vez que esta presente, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;
 con la condición de que cuando W es -NHCOCH₂NH-, B es



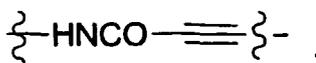
entonces el anillo A es distinto de 4-Cl-pirid-3-ilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

W es -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, NHCOCH₂CH₂-, -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,



o



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

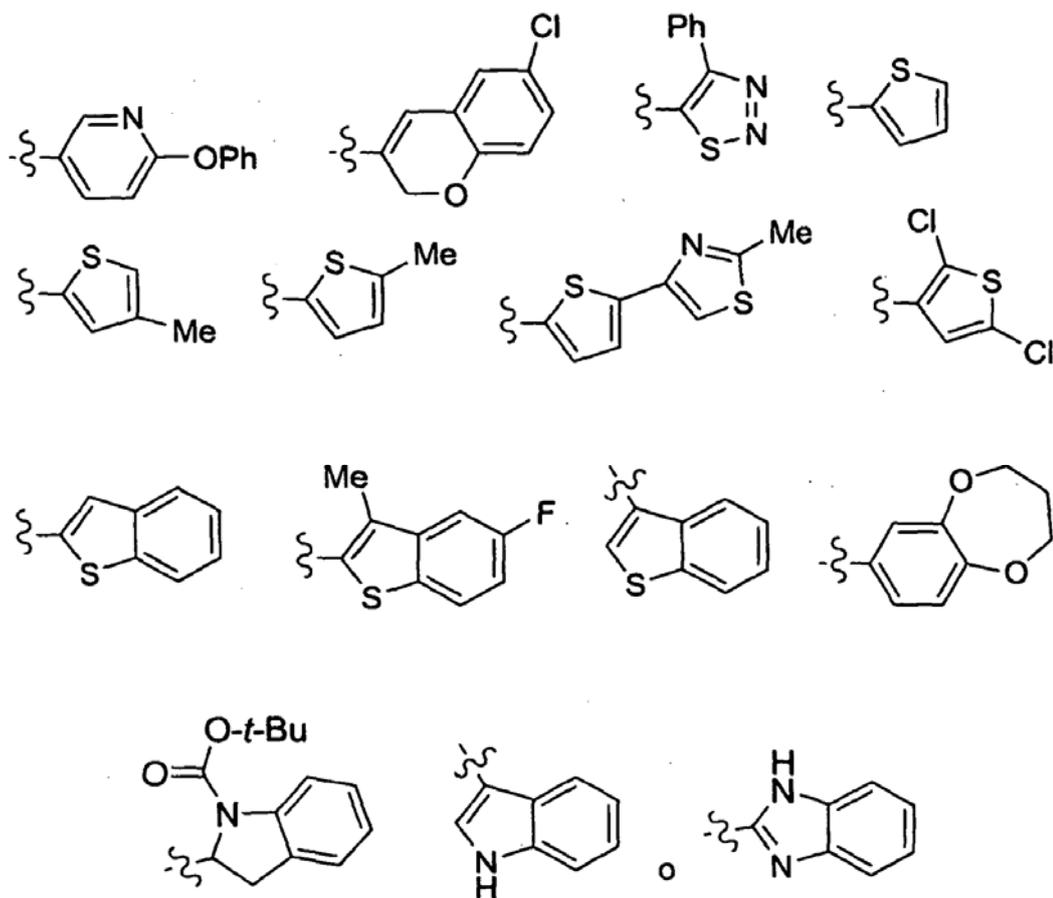
R¹ es, independientemente cada vez que esta presente, Me, Pr, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu, F, Cl, Br, OMe, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_r-OR^c, -(CH₂)_r-NR¹²R¹³, -(CH₂)_r-CO₂R^c, -(CH₂)_r-C(O)NR¹²R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^a, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^a, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^b o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S(O)_p, estando dicho heterociclo sustituido con 0-3 R^b;
 como alternativa, dos R¹ en dos átomos de carbono adyacentes combinados con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NH, O y S(O)_p.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

R¹ es, independientemente cada vez que esta presente, Me, Pr, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu, F, Cl, Br, OMe, CF₃, OCF₃, N(Me)₂, -CH₂N(Me)₂, -CH₂N(Et)₂, NO₂, -OCOMe, Ph, OPh, -CH₂OBn, 4-F-Ph, 2-OMe-Ph o 2-Me-tiazol-4-ilo;
 como alternativa, dos R¹ en dos átomos de carbono adyacentes combinados con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NH, O y S(O)_p.

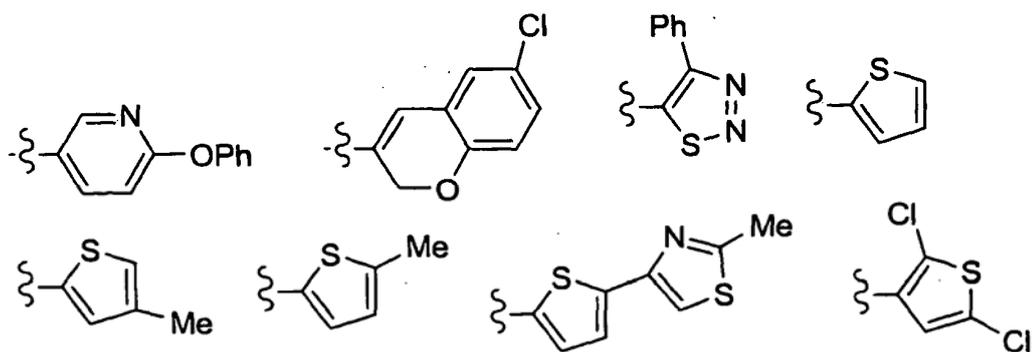
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que:

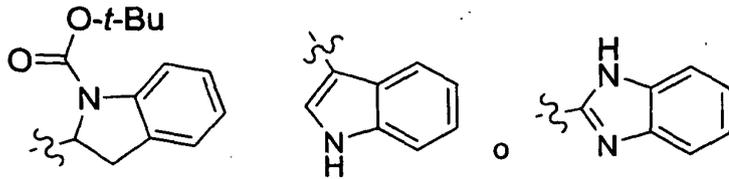
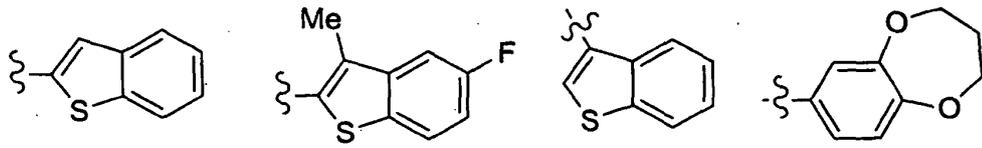
el anillo A es Ph, 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 3-Pr-Ph, 4-Pr-Ph, 4-Bu-Ph, 4-f-Bu-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 3-Br-Ph, 4-Br-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-N(Me)₂-Ph, 2-CH₂N(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Et)₂-Ph, 3-NO₂-Ph, 2-OCOMe-Ph, 3-Ph-Ph, 4-Ph-Ph, 3-OPh-Ph, 4-CH₂OBn-Ph, 3-(2-OMe-Ph)-OPh, 4-(4-F-Ph)-Ph, 2,4-diCl-Ph, 3,4-diCl-Ph, 3,5-diCl-Ph, 3,5-di(OMe)-Ph, 3,5-di(CF₃)-Ph, 1-naftilo, 2-naftilo,



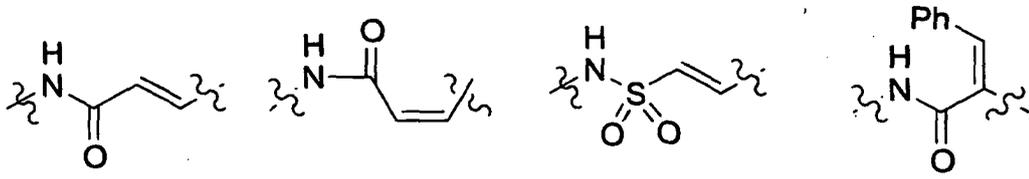
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

el anillo A es Ph, 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 3-Pr-Ph, 4-Pr-Ph, 4-Bu-Ph, 4-f-Bu-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 3-Br-Ph, 4-Br-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 3-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 4-N(Me)₂-Ph, 2-CH₂(Me)₂-Ph, 4-CH₂N(Et)₂-Ph, 3-NO₂-Ph, 2-OCOMe-Ph, 3-Ph-Ph, 4-Ph-Ph, 3-OPh-Ph, 4-CH₂OBn-Ph, 3-(2-OMe-Ph)-OPh, 4-(4-F-Ph)-Ph, 2,4-diCl-Ph, 3,4-diCl-Ph, 3,5-diCl-Ph, 3,5-di(OMe)-Ph, 3,5-di(CF₃)-Ph, 1-naftilo, 2-naftilo,

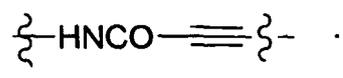




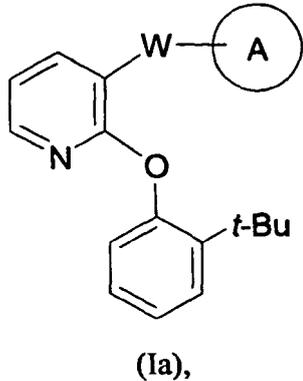
y
 W es -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂CH₂-, -NHCON(Me)-, -NHCOCH₂NH-, -NHCOCH(Me)-, NHCOCH₂CH₂-,
 -NHCOCH₂CONH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂-, -NHSO₂-, -NHSO₂CH₂-, -NHCONHNHCO-, -CH₂CONH-,



5
 o

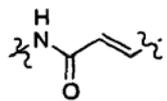


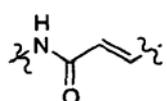
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ia):



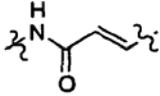
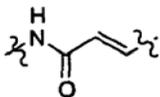
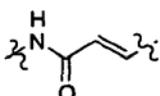
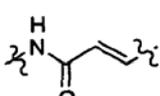
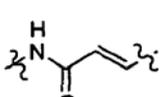
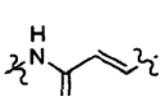
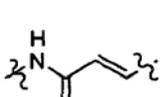
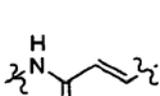
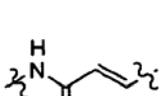
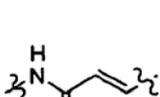
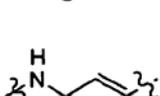
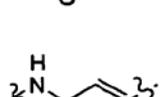
10

en al que :

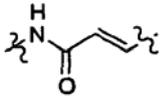
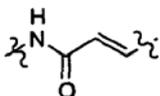
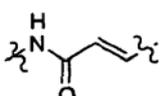
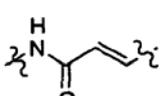
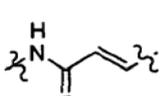
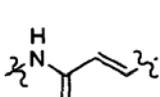
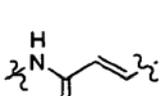
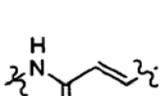
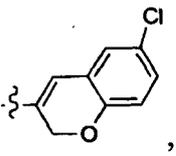
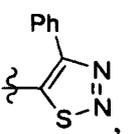
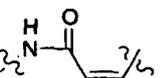
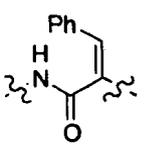
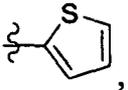
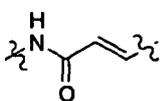
W es  y el anillo A es Ph

W es  y el anillo A es 2-Me-Ph

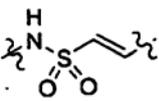
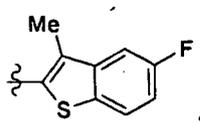
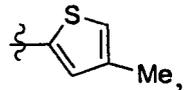
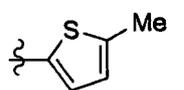
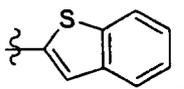
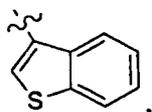
(continuación)

W es		y el anillo A es	4-Br-Ph
W es		y el anillo A es	4-Ph-Ph
W es		y el anillo A es	2-CH ₂ N(Me) ₂ -Ph
W es		y el anillo A es	4-N(Me) ₂ -Ph
W es		y el anillo A es	3-CF ₃ -Ph
W es		y el anillo A es	3-OCF ₃ -Ph
W es		y el anillo A es	3-Me-Ph
W es		y el anillo A es	4-CH ₂ N(Et) ₂ -Ph
W es		y el anillo A es	2-Cl-Ph
W es		y el anillo A es	3-Cl-Ph
W es		y el anillo A es	3-Br-Ph
W es		y el anillo A es	2-OMe-Ph

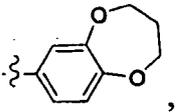
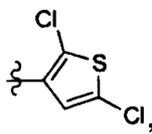
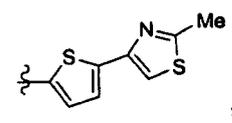
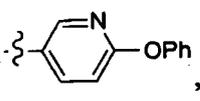
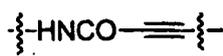
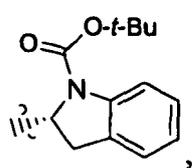
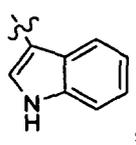
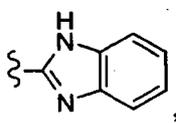
(continuación)

W es		y el anillo A es	3-OMe-Ph
W es		y el anillo A es	3-OPh-Ph
W es		y el anillo A es	4-OCF ₃ -Ph
W es		y el anillo A es	3-NO ₂ -Ph
W es		y el anillo A es	3,5-di(CF ₃)-Ph
W es		y el anillo A es	2-OCOMe-Ph
W es		y el anillo A es	3,5-di(OMe)-Ph
W es		y el anillo A es	
W es	-NHCO-	y el anillo A es	
W es		y el anillo A es	2-OMe-Ph
W es		y el anillo A es	
W es		y el anillo A es	4-CH ₂ OBn-Ph

(continuación)

W es	-NHSO ₂ CH ₂ -	y el anillo A es	Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	4-f-Bu-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	1-naftilo,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	4-Pr-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	4-CF ₃ -Ph,
W es	-NHSO ₂ CH ₂ -	y el anillo A es	3-CF ₃ -Ph,
W es	-NHSO ₂ CH ₂ -	y el anillo A es	3,4-diCl-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	2-naftilo,
W es		y el anillo A es	Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	4-OCF ₃ -Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	3,5-diCl-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	3-Br-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	2,4-diCl-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	3,5-di(CF ₃)-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	3-(2-OMe-Ph)-OPh,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	3-Ph-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	 ,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	4-(4-F-Ph)-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	 ,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	 ,
W es	-NHSO ₂ CH ₂ -	y el anillo A es	3,5-diCl-Ph,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	 ,
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	 ,

(continuación)

W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	
W es	-NHSO ₂ -	y el anillo A es	
W es	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	y el anillo A es	Ph,
W es	-NHCH ₂ -	y el anillo A es	Ph,
W es	-NHCO ₂ -	y el anillo A es	4-Me-Ph,
W es	-NHCO ₂ CH ₂ -	y el anillo A es	3,5-diCl-Ph,
W es	-NHCONHNHCO-	y el anillo A es	Ph,
W es	-NHCON(Me)-	y el anillo A es	4-Me-Ph,
W es	-NHCOCH ₂ NH-	y el anillo A es	4-Me-Ph,
W es	-NHCOCH(Me)-	y el anillo A es	4-Cl-Ph,
W es	-NHCOCH ₂ CH ₂ -	y el anillo A es	Ph,
W es		y el anillo A es	Ph,
W es	-NHCOCH ₂ -	y el anillo A es	Ph,
W es	-NHCO-	y el anillo A es	
W es	-NHCOCH ₂ CONH-	y el anillo A es	4-OCF ₃ -Ph,
W es	-NHCO ₂ CH ₂ -	y el anillo A es	Ph,
W es	-NHCO-	y el anillo A es	
W es	-NHCO-	y el anillo A es	

(continuación)

W es $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ y el anillo A es $4\text{-OCF}_3\text{-Ph}$ o

W es $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ y el anillo A es 4-f-Bu-Ph ;

o una forma de estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en terapia.
- 5 10. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.
- 10 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 15 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte repentina isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.
- 20 14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 25 15. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte repentina isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.