

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 535**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11714317 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2558462**

54 Título: **Piridil-vinil-pirazolo-quinolinas como inhibidores de PAR1**

30 Prioridad:

**16.04.2010 EP 10305395**

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

**26.01.2015**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue de la Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**SCHOENAFINGER, KARL;  
STEINHAGEN, HENNING;  
SCHEIPER, BODO;  
HEINELT, UWE;  
WEHNER, VOLKMAR;  
HERRMANN, MATTHIAS;  
MAUGER, JACQUES y  
SAFAR, PAVEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

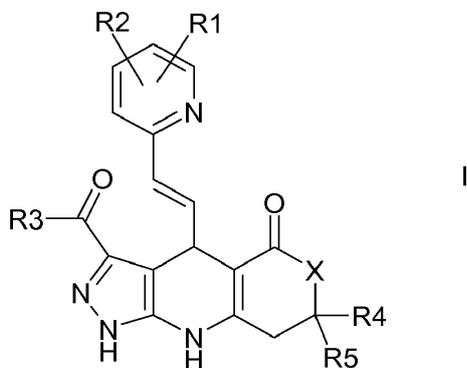
**ES 2 527 535 T3**

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

Piridil-vinil-pirazolo-quinolinas como inhibidores de PAR1

La invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I,



en la que R1, R2, R3, R4, R5 y X tienen el significado designado más abajo. Los compuestos de fórmula I tienen actividad antitrombótica e inhiben, en particular, el receptor activado por proteasas 1 (PAR1). La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I y su uso como medicamentos.

El receptor activado por proteasas 1 (PAR1) es un receptor de trombina que pertenece a la clase de receptores acoplados a proteína G (GPCR). El gen para PAR1 se encuentra en el cromosoma 5q13, se compone de dos exones y abarca una región de aproximadamente 27 kb. PAR1 se expresa, entre otros, en células endoteliales, células de la musculatura lisa, fibroblastos, neuronas y plaquetas sanguíneas humanas. En las plaquetas sanguíneas, PAR1 es un receptor importante de la transmisión de la señal que está implicado en la iniciación de la agregación de plaquetas sanguíneas. La activación de PAR tiene lugar a través de la escisión proteolítica de una parte del extremo N de los PARs, con lo que queda expuesta una nueva secuencia N-terminal, que luego activa el receptor (M. D. Hollenberg et al., *Pharmacol.Rev.* 54: 203-217, 2002).

La coagulación de la sangre es un proceso de control del torrente sanguíneo, esencial para la supervivencia de los mamíferos. El proceso de la coagulación y la posterior disolución del coágulo después de realizada la cicatrización se inicia después de una lesión vascular y se puede dividir en cuatro fases:

1. La fase de la constricción vascular: con ello se reduce la pérdida de sangre en la zona dañada.

2. La siguiente fase es la de la adhesión de las plaquetas al colágeno expuesto en el subendotelio. Esta adhesión primaria a la matriz activa las plaquetas, las cuales, después de ello, secretan diversos activadores que conducen a la mejora de la activación. Estos activadores estimulan, además, la reclutación ulterior de nuevas plaquetas al sitio de la lesión vascular y fomentan la agregación de plaquetas. Las plaquetas se agregan en el sitio del daño de la pared del vaso y forman un coágulo de plaquetas todavía suelto. Además, la activación de las plaquetas conduce a la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies de la membrana celular. La exposición de estos fosfolípidos es esencial para la unión y la activación de complejos multienzimáticos de la cascada de la coagulación.

3 El agregado de plaquetas, inicialmente todavía suelto, es reticulado por fibrina. Si el trombo sólo contiene plaquetas y fibrina, se trata de un trombo blanco. Si están presentes hematocitos adicionales, se trata de un trombo rojo.

4 Después de la cicatrización, el trombo se disuelve por la acción de la proteína plasmina.

Dos vías alternativas conducen a la formación de un coágulo de fibrina, la vía intrínseca y la vía extrínseca. Estas vías son iniciadas por diferentes mecanismos, pero en una fase posterior convergen en un tramo común de la cascada de la coagulación. La formación de un trombo rojo o de un coágulo en la parte inferior de una anormalidad pared del vaso sin herida es el resultado de la vía intrínseca. La formación de coágulos de fibrina en respuesta a un daño tisular o a una lesión es el resultado de la vía extrínseca. Ambas vías se componen de un número relativamente grande de proteínas que se conocen factores de coagulación.

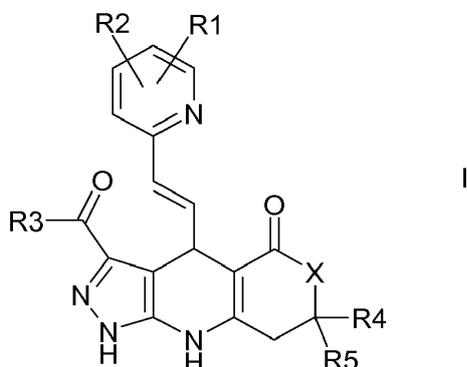
La vía intrínseca requiere los factores de coagulación VIII, IX, X, XI y XII, así como precalicreína, quininógeno de alto peso molecular, iones calcio y fosfolípidos de las plaquetas. Cada una de estas proteínas conduce a la

activación del factor X. La vía intrínseca se inicia cuando precalicreína, quinínogeno de alto peso molecular factor XI y XII se unen a una superficie cargada negativamente. Este momento se designa fase de contacto. La exposición frente a un colágeno de la pared del vaso es el estímulo primario de la fase de contacto. El resultado de los procesos de la fase de contacto es la conversión de precalicreína a calicreína, que a su vez activa el factor XII. El factor XII hidroliza precalicreína adicional para formar calicreína, con lo que la consecuencia es la activación. Con una activación creciente de factor XII se produce la activación del factor XI, que conduce a una liberación de bradiquinina, un vasodilatador. Con ello se produce la finalización de la fase inicial de la vasoconstricción. La bradiquinina se forma a partir quinínogeno de alto peso molecular. En presencia de iones  $\text{Ca}^{2+}$  el factor XI activa el factor IX. El factor IX es una proenzima que contiene restos  $\gamma$ -carboxiglutamato (GLA) dependientes de la vitamina K. La actividad de la serina proteasa surge después de la unión de iones  $\text{Ca}^{2+}$  a estos restos de GLA. Varias de las serina proteasas de la cascada de la coagulación de la sangre (factores II, VII, IX y X) contienen este tipo de restos GLA dependientes de la vitamina K. El factor IXa escinde al factor X y conduce a la activación para dar factor Xa. Requisito previo para la formación de factor IXa es la formación de un complejo de proteasas a base de iones  $\text{Ca}^{2+}$  y los factores VIIIa, IXa y X en la superficie de plaquetas activadas. Una de las reacciones de las plaquetas activadas es la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies. La exposición de estos fosfolípidos hace entonces posible la formación del complejo de proteasas. El factor VIII adopta en este proceso la función de un receptor para los factores IXa y X. El factor VIII, por lo tanto, representa un cofactor en la cascada de la coagulación. La activación del factor VIII con la formación del factor VIIIa, el receptor real, sólo requiere una cantidad mínima de trombina. Con el aumento en la concentración de trombina, el factor VIIIa es escindido e inactivado adicionalmente por la trombina. Esta doble actividad de la trombina en relación con el factor VIII conduce a una auto-limitación de la formación del complejo de proteasas y, por lo tanto, a una delimitación de la coagulación de la sangre.

En la activación de plaquetas sanguíneas humanas por parte de la trombina PAR1 y PAR4 juegan un papel central; la activación de estos receptores conduce a cambios morfológicos en las plaquetas sanguíneas, a la liberación de ADP y a la agregación de las plaquetas sanguíneas (S. Brass, Nature 413: 26-27, 2001).

Los inhibidores de PAR1 se describen, por ejemplo, en los documentos EP 1391451, EP 1391452, US 6063847, US 2004/152736, US 2004/176418, US 2004/192753, US 2005/267155, US 2006/063847, US 2006/079684, US 2007/149518, US 2007/232635, US 6326380, WO 99/26943, WO 01/96330, WO 03/089428, WO 2006/076564, WO 2006/105217 y WO 2008/042422. Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I muestran una alta inhibición específica del receptor activado por proteasas 1. Los compuestos de fórmula I se adecuan, por lo tanto, para el tratamiento profiláctico al igual que para la aplicación terapéutica en seres humanos que padecen enfermedades asociadas con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos. Ejemplos de tales enfermedades son la trombosis, trombosis venosa profunda, embolias pulmonares, infarto cerebral, infarto de corazón, presión arterial alta, enfermedades inflamatorias, reumatismo, asma, glomerulonefritis u osteoporosis. Los compuestos de fórmula I se pueden emplear para la prevención secundaria y son adecuados tanto para una terapia aguda como a largo plazo. Los compuestos de fórmula I también se pueden emplear en combinación con sustancias activas que actúan a través de otros principios antitrombóticos distintos a PAR1.

Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I,



y/o a todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de fórmula I y/o a mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de fórmula I, en donde

R1 y R2 son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan hidrógeno, -alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), -O-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), arilo, halógeno o hetarilo, elegido del grupo tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde alquilo, arilo y heteroarilo están en cada caso no sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, CN, -alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), -O-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o  $-\text{CF}_3$ ,



y en donde fenilo y hetarilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una vez o dos veces, independientemente uno de otro, con F, Br, Cl, CN, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>;

5 R3 representa -OH, -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-bencilo o -NH-metilen-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde cicloalquilo está no sustituido o está sustituido una vez con -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-OH;

R4 y R5 son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan hidrógeno o -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o

R4 y R5 junto con el átomo de C al que están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

X representa un enlace covalente. CH<sub>2</sub>, C(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> u oxígeno.

10 La invención se refiere, además, a un compuesto de la fórmula la y/o a todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula la y/o a mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o a una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula la, en donde

R1 representa -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, Cl o Br, en donde fenilo está no sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, CN, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>;

15 R3 representa -OH, -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -NH-metilen-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde cicloalquilo está no sustituido o está sustituido una vez con -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-OH;

R4 y R5 son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan hidrógeno o -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o

R4 y R5 junto con el átomo de C al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo;

X representa un enlace covalente. CH<sub>2</sub>, C(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> u oxígeno.

20 La invención se refiere, además, a un compuesto de fórmula I o la, y/o a todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de fórmula I o la y/o a mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de fórmula I o la, seleccionado de los siguientes compuestos:

Ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,

25 isopropilamida del ácido 7,7-dimetil-4-[(E)-2-(6-metil-piridin-2-il)-vinil]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,

isopropilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,

30 ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-6,6-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,

ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7-isopropil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,

ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,

35 isopropilamida del ácido 4-(((E)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,

isopropilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,

40 ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,

éster etílico del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico, y

(2,2-dimetil-propil)amida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico.

Por el término "alquilo", "-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" y "-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" se entienden radicales hidrocarbonados, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o bien 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo o neohexilo. Preferiblemente, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) contiene 1 a 4 átomos de carbono. "-Alquileno-C<sub>0</sub>" es un enlace covalente. Por la expresión "enlace covalente" se entiende una forma de enlace químico y es responsable como tal para la cohesión firme de átomos en muchos compuestos químicos. Un enlace covalente se forma particularmente entre los átomos de no metales.

Por el término "-O-alquilo", "-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" y "-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" se entienden radicales alcoxi, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o bien 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, 1-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, 1-hexoxi, 2-hexoxi o 3-hexoxi. Preferiblemente -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) contiene 1 a 4 átomos de carbono.

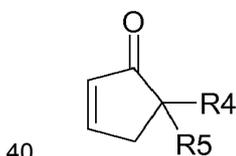
Por el término "-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)" se entienden monociclos de 3 miembros a 7 miembros tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, por el término "-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" se entienden monociclos de 3 miembros a 6 miembros tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Por el término "arilo" se entienden radicales hidrocarbonados aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Radicales arilo son, por ejemplo fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Radicales fenilo y radicales naftilo, especialmente radicales fenilo, son radicales arilo preferidos.

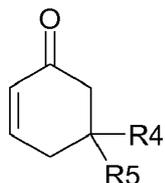
Por el término "heterarilo" en la definición de R<sub>3</sub> se entienden sistemas de anillos con 4 a 15 átomos de carbono que se presentan en uno, dos o tres sistemas de anillo unidos entre sí y que, en función del tamaño del anillo, contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de estos sistemas de anillos son los restos acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b] tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazoliny, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-oxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrolilo, tienopiridinilo, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo.

Por el término "halógeno" se entiende flúor, cloro, bromo o yodo, se prefieren flúor, cloro o bromo, en particular flúor o cloro.

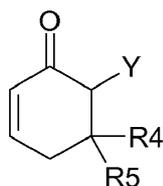
Por la expresión "X representa un enlace covalente" se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I o la:



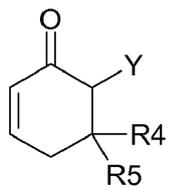
Por la expresión "X representa CH<sub>2</sub>" se entiende el siguientes anillo parcial de la fórmula I o la:



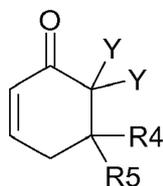
Por la expresión "X representa CH(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))" se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I o la entendido, en donde Y significa -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>):



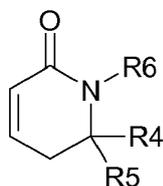
Por el término "X representa C(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>", se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I o la, en donde Y significa -(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>:



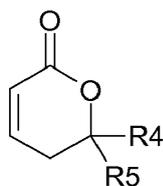
- 5 el cual también puede ser representado por la siguiente fórmula, en donde los dos grupos Y significan en cada caso -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).



Por el término "X representa N-R<sub>6</sub>", se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I o la:



- 10 Por el término "X representa O", es decir, "X representa oxígeno o un átomo de oxígeno", se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I o la:



- 15 Grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas I y la y los compuestos intermediarios utilizados para su preparación, por ejemplo grupos amino o grupos carboxilo pueden estar enmascarados por grupos protectores adecuados. Grupos protectores adecuados para las funciones amino son, por ejemplo, el grupo terc.-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo ftaloilo, así como el grupo protector tritilo o el grupo protector tosilo. Grupos protectores adecuados para la función carboxilo son, por ejemplo, ésteres alquílicos, arílicos o arilalquílicos. Los grupos protectores pueden ser introducidos y separados por técnicas bien conocidas o aquí descritas (véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª edición, Wiley-Interscience ;o Kocienski, P.J., Protecting Groups (2004) 3ª ed., editorial Thieme). La expresión grupo protector puede comprender también correspondientes grupos protectores unidos a polímeros.

- 25 En una forma de realización de la invención R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en los compuestos de fórmula I son iguales o diferentes y representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, elegido del grupo tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde alquilo, arilo y heteroarilo están en cada caso no sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, CN, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en los compuestos de fórmula I son iguales o diferentes y representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, elegido del grupo tienilo,

pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde arilo y heteroarilo están en cada caso no sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R1 y R2 en los compuestos de fórmula I son iguales o diferentes y representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, elegido del grupo tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde arilo y heteroarilo están en cada caso no sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R1 y R2 en los compuestos de fórmula I son iguales o diferentes y representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, elegido del grupo tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde arilo y heteroarilo están en cada caso no sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R1 y R2 en los compuestos de fórmula I son iguales o diferentes y representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o halógeno, en donde fenilo está no sustituido o están mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>.

En una forma de realización de la invención uno de los grupos R1 y R2 en los compuestos de fórmula I representa hidrógeno, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halógeno, en otra forma de realización representa hidrógeno, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o halógeno, en otra forma de realización representa hidrógeno o halógeno, y el otro de los grupos R1 y R2 representa, en una forma de realización, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo o hetarilo elegido del grupo tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en otra forma de realización representa arilo o hetarilo elegido del grupo tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en otra forma de realización representa fenilo, en donde el alquilo, -O-alquilo, arilo, fenilo o hetarilo que representa el otro de los grupos R1 y R2 está, en una forma de realización, en cada caso no sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, CN, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>, en otra forma de realización, está no sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>, en otra forma de realización, está no sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>, en otra forma de realización, está no sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br o -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una forma de realización de la invención, grupos sustituidos, que representan R1 o R2, están sustituidos con uno o dos de los sustituyentes indicados, que pueden ser iguales o diferentes.

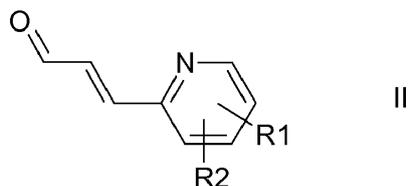
En una forma de realización de la invención, R1 en los compuestos de fórmula I representa fenilo o heteroarilo, en donde hetarilo representa uno o varios de los significados específicos de hetarilo en la definición de los compuestos de la fórmula I, en otra forma de realización R1 representa fenilo, en donde fenilo y hetarilo, en otra forma de realización, están en cada caso sin sustituir o están sustituidos una vez o dos veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, CN, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>, en otra forma de realización, están en cada caso sin sustituir o están sustituidos una vez o dos veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>, y en otra forma de realización, están en cada caso sin sustituir o están sustituidos una vez o dos veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una forma de realización de la invención, R3 en los compuestos de fórmula I representa -OH, -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-OH, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-hetarilo o -N(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, en otra forma de realización representa -OH, -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-OH, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-hetarilo, en otra forma de realización representa -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-OH, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-hetarilo, en otra forma de realización representa -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-OH, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-hetarilo, en donde arilo, cicloalquilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, OH, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH<sub>2</sub>, -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH u -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una forma de realización, hetarilo, que está contenida en R3 en los compuestos de fórmula I, representa uno o más de los significados específicos que puede tener hetarilo en los compuestos de fórmula I.

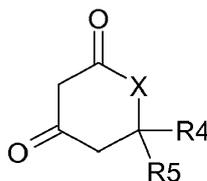
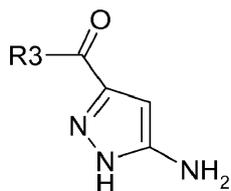
En una forma de realización, R3 en los compuestos de fórmula I representa -OH, -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-bencilo o -NH-metilen-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en otra forma de realización representa -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-



a) un compuesto de fórmula II,



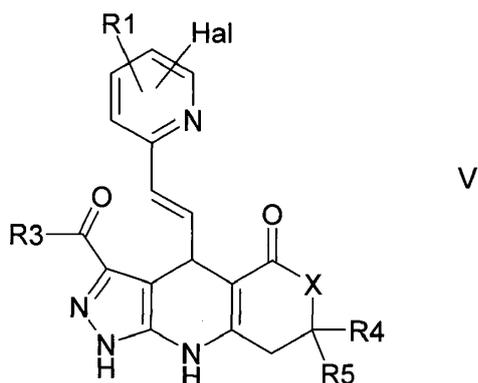
en donde los radicales R1 y R2 son como se definen en la fórmula I o Ia, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV,



5

en donde los radicales R1 y R2 son como se definen en la fórmula I o Ia, en presencia de un disolvente adecuado o de una mezcla de disolventes a 20°C a 120°C para dar un compuesto de fórmula I o Ia; o

b) un compuesto de fórmula V,



10 en donde los radicales X, R1, R3, R4 y R5 son como se definen en la fórmula I o Ia y Hal tiene el significado de cloro, bromo, yodo o triflato (trifluorometanosulfonilo), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R2-B(OH)<sub>2</sub> o un derivado del mismo en presencia de una base y de un catalizador metálico adecuado en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes para formar un compuesto de fórmula I o Ia; o

15 c) un compuesto de fórmula I en donde X tiene el significado de NH, se hace reaccionar con un agente alquilante adecuado en presencia de una base en un disolvente inerte o mezcla de disolventes adecuado, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada para dar un compuesto de fórmula I. en donde X tiene el significado de N-R6 y R6 significa -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo; o

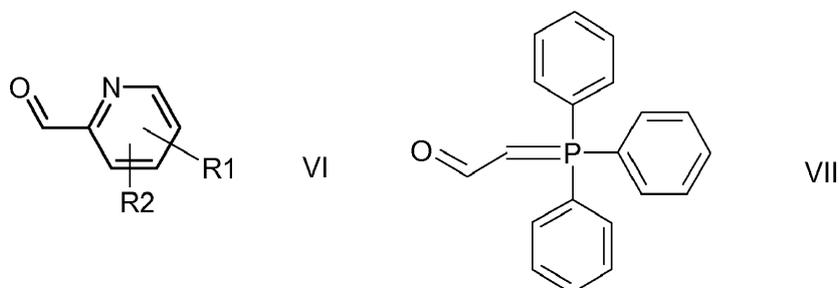
20 d) un compuesto de fórmula I o Ia, en donde R3 representa -OH, -O-arilo u -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y R1, R2, R4, R5 y X son como se definen en la fórmula I o Ia, se hace reaccionar, según procedimientos habituales, para dar un compuesto de fórmula I o Ia, en donde R3 representa -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-hetarilo o -N(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, en donde arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, -OH, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) arilo o hetarilo; o

25 e) el compuesto de fórmula I o Ia, o un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o Ia, preparado según los procedimientos a) a d) que, en virtud de su estructura química, se manifiesta en formas enantioméricas o diastereoméricas, mediante formación de sales con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como, por ejemplo, aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos, y disociación de los grupos auxiliares quirales, se separa en los enantiómeros o diastereómeros puros; o

f) el compuesto de fórmula I o la preparado según los procedimientos a) a e) se aísla en forma libre o se libera de una sal fisiológicamente incompatible o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, se transforma en una sal fisiológicamente aceptable.

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar por reacción de un aldehído de la fórmula VI con un compuesto

5



u otros reactivos de iluro de fósforo adecuados en un disolvente adecuado y, eventualmente, a temperatura elevada. Los aldehídos de la fórmula VI están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos. Así, por ejemplo piridina-2-aldehídos sustituidos con halógeno se pueden hacer reaccionar, en presencia de catalizadores de metales de transición adecuados tales como paladio o níquel y sus complejos de fosfano con derivados de ácido alquil-, aril- y hetaril-bórico o correspondientes derivados de éster del ácido borónico para dar derivados de la fórmula VI sustituidos con alquilo, arilo y hetarilo.

10

Compuestos de carácter ácido o básico de la fórmula I o la pueden existir en forma de sus sales o en forma libre. Se prefieren sales farmacológicamente aceptables, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de metales alcalinos o alcalinotérreos o hidroclouros, sulfatos, hemisulfatos, metilsulfonatos, p-toluenosulfonatos, fosfatos, así como sales de aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos tales como lactatos, citratos, tartratos, acetatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, maleatos o palmoatos. La preparación de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I capaces de formar sales, incluidas sus formas estereoisómeras, según la etapa f) del procedimiento se efectúa de una manera conocida per se. Si los compuestos de la fórmula I o la contienen una funcionalidad ácido, entonces se pueden formar sales de metales alcalinos, alcalinotérreos o de amonio eventualmente sustituidas, con reactivos de carácter básico tales como hidróxidos, carbonatos, hidrógeno-carbonatos, alcoholatos, así como amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también aminoácidos de carácter básico, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Grupos de carácter básico de los compuestos de fórmula I forman con ácidos sales por adición de ácidos. Para ello entran en consideración ácidos tanto inorgánicos como orgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, 4-brombencenosulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

20

25

30

35

40

45

Los compuestos de fórmula I y la pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden presentarse en forma de diastereómeros o enantiómeros o mezclas de los mismos. Siempre que un compuesto de fórmula I o la se presente como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros o resulte en la síntesis elegida en forma de mezcla de los mismos, se puede separar en los estereoisómeros puros, ya sea mediante cromatografía en un material de soporte eventualmente quiral o, si el compuesto racémico de fórmula I o la es capaz de formación de sales, puede llevarse a cabo también una cristalización fraccionada de las sales diastereoméricas formadas con una base ópticamente activa o ácido como adyuvante. En calidad de fases estacionarias quirales para cromatografía de capa fina o separación cromatográfica en columna de enantiómeros se adecuan, por ejemplo, soportes de gel de sílice (las denominadas fases Pirkle), así como hidratos de carbono de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. Para fines analíticos, después de una correspondiente derivatización, conocida por el experto en la materia, son aplicables también métodos de cromatografía de gases en fases estacionarias quirales. Para la separación en enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, con una base ópticamente activa, por lo general disponible comercialmente, tal como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina se forman las sales diastereoméricas de diferente solubilidad, se aísla el componente menos soluble en forma de un sólido, el diastereómero más soluble se separa de las aguas madre y a partir de las sales diastereoméricas así obtenidas se obtienen los enantiómeros puros. En principio de la misma manera los compuestos racémicos de la fórmula I o la que contienen un grupo de carácter básico tal como un grupo amino, con ácidos ópticamente activos tales como ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico, así como ácido (+)- y (-)-mandélico se pueden transformar en los enantiómeros puros. También compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina se pueden transformar, con aminoácidos

puros en cuanto a los enantiómeros, correspondientemente activados o eventualmente N-protegidos, en los ésteres o amidas correspondientes, o a la inversa, ácidos carboxílicos quirales con aminoácidos carboxi-protegidos, puros en cuanto a los enantiómeros, se pueden transformar en las amidas, o con ácidos hidroxicarboxílicos puros en cuanto a los enantiómeros tal como ácido láctico, se pueden transformar en los correspondientes ésteres quirales. Entonces, la quiralidad del residuo aminoácido o del residuo alcohol introducido en forma pura en cuanto a los enantiómeros puede utilizarse para la separación de los isómeros efectuando una separación de los diastereoisómeros ahora presentes mediante cristalización o cromatografía en fases estacionarias adecuadas y separando luego de nuevo la parte de la molécula quiral mediante métodos adecuados.

Además, en el caso de algunos de los compuestos de fórmula I o la resulta la posibilidad de la preparación de las estructuras básicas a partir de productos de partida puros en cuanto a los diastereómeros o puros en cuanto a los enantiómeros. Con ello también se pueden utilizar procedimientos distintos o simplificados para purificar los productos finales. Estos productos se prepararon antes puros en cuanto a los enantiómeros o puros en cuanto a los diastereómeros según procedimientos conocidos por la bibliografía. Esto puede significar, en particular, que en la síntesis de las estructuras básicas pasan a emplearse procedimientos enantioselectivos o bien se lleva a cabo una separación en los enantiómeros o una separación en los diastereómeros en una etapa de síntesis anterior y no sólo en la fase de los productos finales. Del mismo modo, se puede conseguir una simplificación de las separaciones, procediendo en dos etapas o en varias etapas.

La invención también se refiere a medicamentos y composiciones farmacéuticas, que se caracteriza por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o la y/o de una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula I o la y/o de una forma estereoisomérica o tautomérica del compuesto de la fórmula I o la, junto con un soporte farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable, aditivo y/u otros principios activos y coadyuvantes

La invención se refiere, además, a un compuesto de fórmula I o la y/o a todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I o la y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de fórmula I o la, para uso como un producto farmacéutico o sustancia activa en un medicamento.

En virtud de las propiedades farmacológicas, los compuestos de acuerdo con la invención se adecuan, por ejemplo, para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que se pueden tratar mediante una inhibición del receptor activado por proteasa 1 (PAR1). Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención se adecuan tanto para un tratamiento profiláctico como para un uso terapéutico en el hombre.

Son adecuados tanto para un tratamiento agudo como para un tratamiento crónico en una terapia a largo plazo. Los compuestos de fórmulas I y la se pueden emplear en pacientes que padecen trastornos del bienestar o enfermedades asociadas con trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o alteraciones fibróticas. A ellas pertenecen infarto de miocardio, angina de pecho y todas las demás formas de síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular agudo, o su prevención secundaria, enfermedades vasculares periféricas, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, embolia o eventos tromboticos causados por arritmias cardíacas, eventos cardiovasculares tales como restenosis después de revascularización, angioplastia e intervenciones similares tales como implantes de stent y operaciones de bypass.

Además, los compuestos de fórmulas I y la se pueden utilizar en todas las intervenciones que conduzcan a un contacto de la sangre con superficies extrañas tal como en pacientes de diálisis y en pacientes con catéteres permanentes. Los compuestos de las fórmulas I y la se pueden utilizar para reducir el riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como operaciones de articulación de rodilla y cadera. Los compuestos de las fórmulas I y la son adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares asociados con la inflamación.

Además, compuestos de las fórmulas I y la son adecuados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico, y sus consecuencias. Trastornos del sistema hemostático (por ejemplo depósitos de fibrina) han sido implicados en mecanismos que conducen al crecimiento de tumores y a metástasis de tumores, así como en enfermedades inflamatorias y degenerativas de las articulaciones tales como la artritis reumatoide y la artrosis. Los compuestos de las fórmulas I y la son útiles para ralentizar o prevenir este tipo de procesos.

Otras indicaciones para el empleo de los compuestos de las fórmulas I y la son cambios fibróticos en el pulmón tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y del ojo tales como depósitos de fibrina después de operaciones oculares. Compuestos de las fórmulas I y la son también adecuados para la prevención y/o el tratamiento de cicatrices.

La aplicación de los medicamentos de acuerdo con la invención puede tener lugar, por ejemplo, por vía oral, por inhalación, rectal o transdérmica, o por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se da preferencia a la administración oral. También es posible un revestimiento de stents con compuestos de las fórmulas I y la y otras superficies que entran en contacto con la sangre en el cuerpo.

5 La invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación de un medicamento, que se caracteriza por que se lleva al menos un compuesto de fórmula I o la con un soporte farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable y, eventualmente, otras sustancias activas, aditivos o adyuvantes adecuados, a una forma de dosificación adecuada.

10 Formas de preparados sólidas o galénicas adecuadas son, por ejemplo, granulados, polvos, grageas, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, zumos, suspensiones, emulsiones, gotas y soluciones inyectables, así como preparados de liberación retardada de la sustancia activa, en cuya preparación encuentran aplicación coadyuvantes habituales tales como sustancias de soporte, disgregantes, aglutinantes, agentes de revestimiento, agentes de expansión, agentes deslizantes o lubricantes, saborizantes, edulcorantes y solubilizantes. Como coadyuvantes utilizados con frecuencia se deben mencionar carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína de la leche, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de bacalao, aceite de girasol, aceite de cacahuete o aceite de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes monovalentes o polivalentes tales como glicerol.

20 Preferiblemente, los preparados farmacéuticos se producen y administran en unidades de dosificación, conteniendo cada unidad como componente activo una determinada dosis del compuesto de fórmula I o la de acuerdo con la invención. En el caso de unidades de dosificación sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios, esta dosis puede ser de hasta aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 mg a 300 mg, y en el caso de disoluciones de inyección en forma de ampolla, de hasta aproximadamente 300 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a 100 mg.

25 Para el tratamiento de un paciente adulto que pese aproximadamente 70 kg están indicadas, dependiendo de la actividad del compuesto de fórmula I o la, dosis diarias de aproximadamente 2 mg a 1000 mg de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 50 mg a 500 mg. Bajo determinadas circunstancias, pueden ser apropiadas dosis diarias mayores o menores. La administración de la dosis diaria puede tener lugar tanto por administración única en forma de una unidad de dosificación única o bien de varias unidades de dosificación más pequeñas como por administración múltiple de dosis divididas a determinados intervalos.

30 Los compuestos de la fórmula I o la pueden administrarse tanto como monoterapia como en combinación o junto con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias de acción profibrinolítica, hipotensores sanguíneos, reguladores del azúcar en sangre, agentes hipolipemiantes y antiarrítmicos. Como inhibidores de la agregación plaquetaria entran en consideración con ello inhibidores de ciclooxigenasa 1 tales como aspirina, antagonistas de P2Y<sub>12</sub> irreversibles tales como clopidogrel o prasugrel, antagonistas de P2Y<sub>12</sub> reversibles tales como cangrelor o AZD6140 y antagonistas de tromboxano A<sub>2</sub>/prostaglandina H<sub>2</sub> tales como terutroban. Por ejemplo, se pudieron mostrar efectos aditivos del bloqueo de PAR1, en combinación con el bloqueo de P2Y<sub>12</sub> (Chintala M. et al., Eur. Heart J. 28 (Suplemento de Resumen 1): 188, 2007).

40 Ejemplos

Los compuestos preparados se caracterizaron, por norma general, mediante datos espectroscópicos y cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y los tiempos de retención de HPLC (R<sub>t</sub>, en min), que se obtuvieron. mediante caracterización por HPLC/MS analítica combinada (LC/MS) En la caracterización MS se indica, por lo general, el número de masa (m/z) del pico del ion molecular (M o bien M<sup>+</sup>) o de un ion relacionado como el del ion M + 1 (o bien M + 1<sup>+</sup>; ion molecular protonado M + H<sup>+</sup>), que se ha formado, en función del método de ionización utilizado. En general, se utilizó el método de ionización por electroproyección (ESI). Se utilizaron los siguientes métodos LC/MS:

Método B

Columna: Chirapak IA/103 mm 250x4,6 mm

50 Disolvente: Hep:EtOH:MeOH, isocrático 10:1:1

Ionización: ESI<sup>+</sup>

Método C

## ES 2 527 535 T3

Columna: Chirapak IA/103 mm 250x4,6 mm

Disolvente: Hep:EtOH:MeOH, preacondicionado con dietilamina, isocrático 10:1:1

Ionización: ESI<sup>+</sup>

Método D

5 Columna: YMC J'sphere ODS H80 20x2,1 mm 4 µm

Disolvente: MeCN:H<sub>2</sub>O + TFA al 0,05% (caudal 1 mL/min)

Gradiente: de 4:96 (0 min) a 95:5 (2 min) a 95:5 (2,4 min) a 96:4 (2,45 min)

Ionización: ESI<sup>+</sup>

Método E

10 Columna: Chirapak IA/104 mm 250x4,6 mm

Disolvente: MeCN + dietilamina al 0,1%, isocrático

Ionización: ESI<sup>+</sup>

Método J

Columna: Luna C18 10x2 mm 3 µm

15 Disolvente: MeCN +TFA al 0,05%:H<sub>2</sub>O + TFA al 0,05% (caudal 1,1 mL/min)

Gradiente: 7:93 (0 min) a 95:5 (1,2 min) a 95:5 (1,4 min) a 7:93 (1,45 min)

Ionización: ESI<sup>+</sup>

Además, tuvo lugar una caracterización de los compuestos mediante espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN. Las abreviaturas utilizadas se explican o corresponden a las convenciones habituales. La separación por evaporación de disolventes tuvo lugar, en general, bajo presión reducida a 35°C a 45°C en un evaporador rotatorio y se transcribe con se "libera de disolvente" se "concentra", se "separa por evaporación" o "se separa el disolvente". Las reacciones tuvieron lugar en sistemas de aparatos de reacción estándares tales como matraz de una sola boca o matraz de múltiples bocas, los cuales, a menos que se indique lo contrario, tenían un volumen, adecuado a las necesidades, de 5 ml a 2000 ml y, en función de los requisitos, estaban equipados con tabique, tapón, condensador, agitador u otros objetos del equipo. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron bajo argón como gas protector y se agitaron con agitadores magnéticos.

Abreviaturas utilizadas:

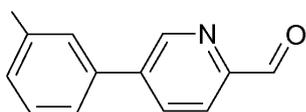
DCM	diclorometano
DME	1, 2-dimetoxietano
30 DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EtOH	etanol
sat.	saturado
35 HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
hep	heptano
HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol

NMM	N-metil-morfolina
TA	temperatura ambiente (20°C a 25°C)
Rt	tiempo de retención
TFA	ácido trifluoroacético

- 5 En las reacciones se forman, por lo general, varios diastereómeros, los cuales se pueden separar en forma de mezclas racémicas por cromatografía en columna. Si no se especifica, aún no se ha tenido lugar inequívocamente una asignación de estas mezclas racémicas a determinadas configuraciones. Asimismo, tampoco ha tenido lugar la asignación absoluta de los diastereómeros puros, que se obtienen a partir de las mezclas racémicas mediante cromatografía en columna quiral. Si se especifica una estereoquímica definida, la asociación a partir de las constantes de acoplamiento de los átomos de hidrógeno en el anillo de pirrol tuvo lugar por procedimientos espectroscópicos de RMN.

## Ejemplo 1

## 5- (3-fluoro-fenil)-piridin-2-carbaldehído

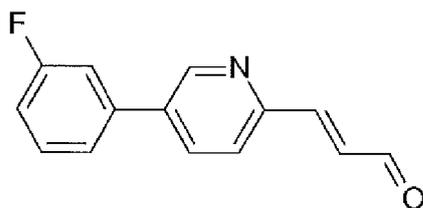


- 15 La mezcla de 2 g de 5-bromo-piridin-2-carbaldehído, 1,96 g de ácido 3-fluoro-fenilborónico, 11,2 g de  $K_2CO_3$ , 160 ml de tolueno, 60 ml de agua, 60 ml de etanol y 0,93 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) se agita bajo argón a 100°C durante 2 horas. Los disolventes se separan por evaporación y el residuo se dispersa en 100 ml de agua y el producto se extrae con 2 porciones de 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 30 ml de disolución sat. de sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo resultante se recrystaliza en 28 ml de isopropanol:

Rendimiento: 1,3 g, LC/MS (Método D):  $m/z = 202 (M+1)$ ;  $R_t = 1,317$  min

## Ejemplo 2

## (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-propenal

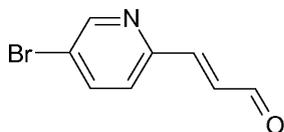


- 25 584 mg de 5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-carbaldehído y 883 mg (trifenilfosfoaniliden)-acetaldehído se agitan a TA durante la noche. Los disolventes se separan por evaporación y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 99,5: 0,5).

Rendimiento: 450 mg, LC/MS (método J):  $m/z = 228 (M + 1)$ ;  $R_t = 0,887$  min

## Ejemplo 3

- 30 (E)-3-(5-bromo-piridin-2-il)-propenal

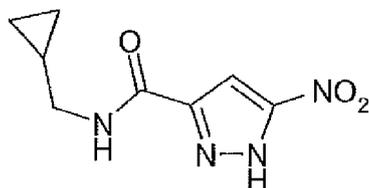


818 mg de (trifenilfosfoaniliden)-acetaldehído y 500 mg de 5-bromo-piridincarbaldehído se agitaron a TA durante la noche. Las porciones volátiles se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 99:1).

Rendimiento: 415 mg; LC/MS (método D): m/z = 213 (M + 1); Rt = 1,121 min

Ejemplo 4

Ciclopropilmetilamida del ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico

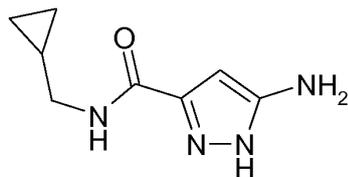


- 5 Se disolvieron 7,5 g de ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico en 70 ml de DMF. Se añaden 19,9 g de HATU y 9,6 g de trietilamina a TA y después de 10 minutos de agitación se añaden 5,1 g de hidrocloreto de aminometilciclopropano, y la mezcla se agita durante la noche a TA. Después de tratamiento acuoso, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, metanol: DCM = 1:30).

Rendimiento: 5 g; LC/MS (método J): m/z = 211 (M + 1); Rt = 0,617 min

10 Ejemplo 5

Ciclopropilmetilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico



- 15 Se disuelve 1 g de ciclopropilmetilamida del ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico en 30 ml de metanol y 2 ml de ácido acético. Esta mezcla se hidrogena en presencia de 110 mg de Pd/C a 5 bar hasta que la reacción se completa. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentra por evaporación hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, metanol:DCM = 1:30).

Rendimiento: 805 mg; LC/MS (método J): m/z = 181 (M + 1); Rt = 0,170 min

Todas las amidas del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico se prepararon de esta manera, a menos que se especifique lo contrario.

20 Prescripción de trabajo general para el acoplamiento de tres componentes en etanol (método A)

Cantidades equimolares del correspondiente componente amida del ácido 1H-pirazol-3-carboxílico, desde dicetona cíclica y (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-propenal se disolvieron en EtOH y se calentaron a reflujo durante 2 a 12 h. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

25 Prescripción de trabajo general para el acoplamiento de tres componentes en una mezcla de 1,4-dioxano-agua (método B)

- 30 Cantidades equimolares del correspondiente componente amida del ácido 1H-pirazol-3-carboxílico, desde dicetona cíclica y (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-propenal se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano-agua (2:1) y se calentaron durante 1 a 12 h a 30°C hasta 80°C. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

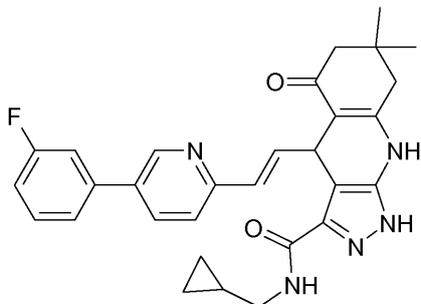
Prescripción de trabajo general para el acoplamiento de Suzuki (método C)

- 35 El bromuro de arilo apropiado (1 eq), el correspondiente ácido borónico (1,5 eq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,5 eq) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (20% en moles) se disolvieron en una mezcla a base de DME/n-butanol/agua (2:2:1). A través de la disolución se burbujeó argón durante 10 min. Después, se calentó a 120°C hasta 150°C en el microondas durante 1 a 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró, el residuo remanente se recogió en

DCM y se lavó con disolución sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

## Ejemplo 6

- 5 Ciclopropilmetilamida del ácido 4-[(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo [3,4-b]quinolin-3-carboxílico

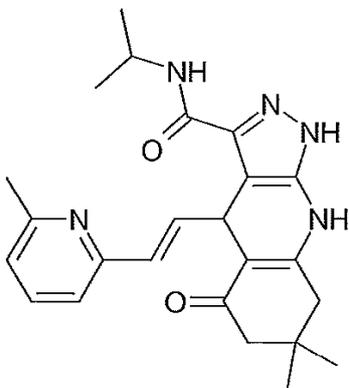


- 10 Conforme a la Prescripción General A, una mezcla de 50 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-propenal, 40 mg de ciclopropilmetilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico, 31 mg de dimedona y 5 ml de etanol, se hirvió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, metanol:DCM = 5:95).

Rendimiento: 25 mg; LC/MS (método J):  $m/z = 512$  (M + 1);  $R_t = 0,786$  min

## Ejemplo 7

Isopropilamida del ácido 7,7-dimetil-4-[(E)-2-(6-metil-piridin-2-il)vinil]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico

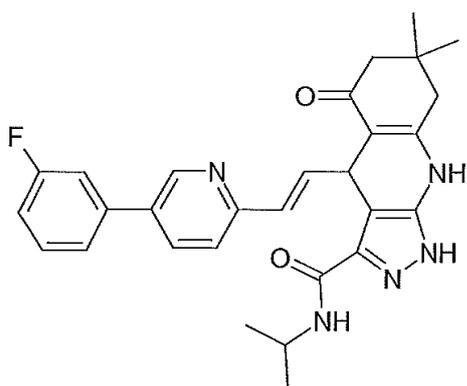


- 15 El compuesto del título se prepara análogamente a la Prescripción de trabajo A, a partir de 100 mg de (E)-3-(6-metilpiridin-2-il)-propenal, 95 mg de dimedona y 114 mg de isopropilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

Rendimiento: 7 mg; LC/MS (método D):  $m/z = 420$  (M + 1);  $R_t = 0,877$  min

- 20 Ejemplo 8

Isopropilamida del ácido 4-[(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

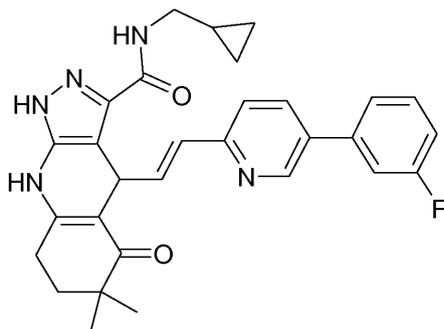


El compuesto del título se prepara conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 50 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)piridin-2-il]-propenal, 31 mg de dimedona y 37 mg de isopropilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

- 5 Rendimiento: 35 mg; LC/MS (método J):  $m/z = 500 (M + 1)$ ;  $R_t = 0,766$  min

#### Ejemplo 9

Ciclopropilmetilamida del ácido 4-[(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)piridin-2-il]-vinil]-6,6-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

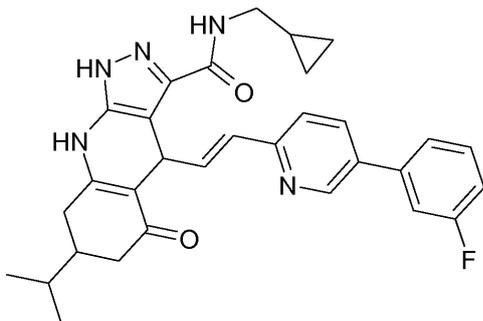


- 10 El compuesto del título se prepara como mezcla de diastereoisómeros conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 50 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)piridin-2-il]-propenal, 31 mg de 4,4-dimetil-ciclohexano-1,3-diona y 40 mg de ciclopropilmetilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

Rendimiento: 35 mg; LC/MS (método J):  $m/z = 512 (M + 1)$ ;  $R_t = 0,784$  min

#### Ejemplo 10

- 15 Ciclopropilmetilamida del ácido 4-[(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)piridin-2-il]-vinil]-7-isopropil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico



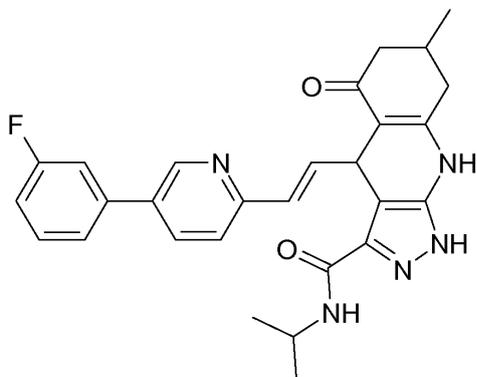
El compuesto del título se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 50 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)piridin-2-il]-propenal, 34 mg de 5-isopropil-ciclohexano-1,3-diona y 40 mg de ciclopropilmetilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

20

Rendimiento: 30 mg; LC/MS (método J): m/z = 526 (M + 1); Rt = 0,823 min

#### Ejemplo 11

Isopropilamida del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)piridin-2-il]-vinil}-7-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico



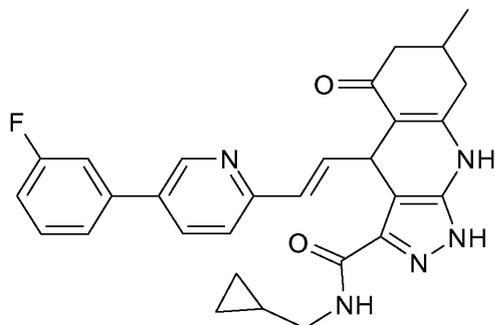
5

El compuesto del título se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 50 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-propenal, 27 mg de 5-metil-ciclohexan-1,3-diona y 37 mg de isopropilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

Rendimiento: 35 mg; LC/MS (método J): m/z = 486 (M + 1); Rt = 0,722 min

#### 10 Ejemplo 12

Ciclopropilmetilamida del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico



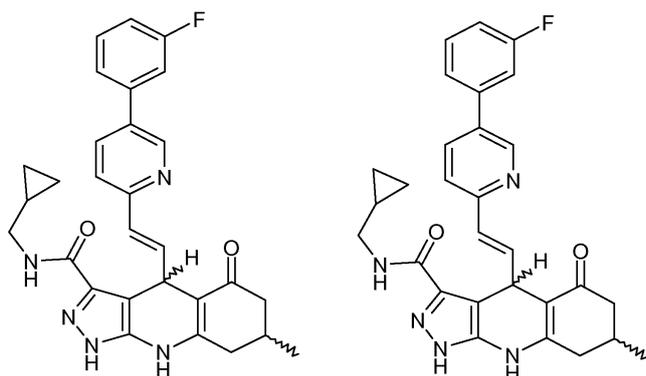
15

El compuesto del título se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 200 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-propenal, 111 mg de 5-metil-ciclohexan-1,3-diona y 159 mg de ciclopropilmetilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

Rendimiento: 183 mg; LC/MS (método J): m/z = 498 (M + 1); Rt = 0,758 min

#### Ejemplo 13

Separación de la mezcla de diastereoisómeros del Ejemplo 12



Diastereoisómero 1

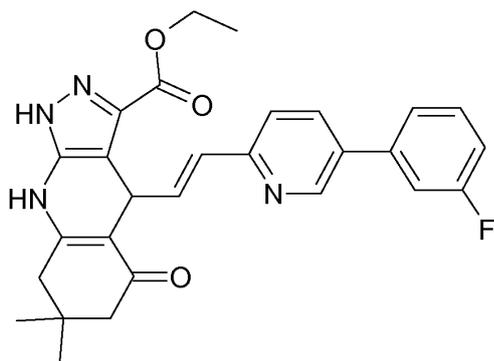
Diastereoisómero 2

5 La mezcla de diastereoisómeros del Ejemplo 12 se separa por cromatografía quiral (columna de HPLC: Chiralcel OD-H/61, 250 x 4,6 mm, eluyente: heptano:etanol:MeOH 10:1:1, caudal: 1 ml/min, 30°C) y proporcionó 2 diastereoisómeros puros como productos principales de configuración absoluta aún no determinada. Rendimientos: (diastereoisómero 1): 54 mg; m/z = 498 (M + 1); Rt = 8,349 min

(diastereoisómero 2): 58 mg; m/z = 498 (M + 1); Rt = 9,400 min

## Ejemplo 14

10 Éster etílico del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

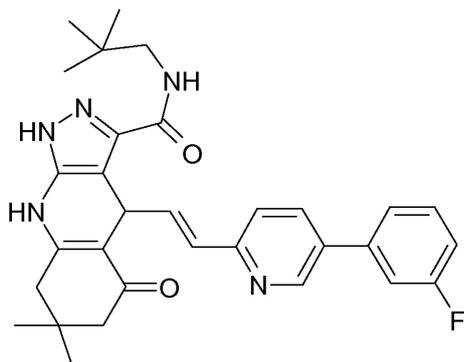


El compuesto del título se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 150 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-propenal, 93 mg de dimedona y 102 mg de éster etílico del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

15 Rendimiento: 72 mg; LC/MS (método D): m/z = 487 (M + 1); Rt = 1,115 min

## Ejemplo 15

(2,2-dimetil-propil)amida del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

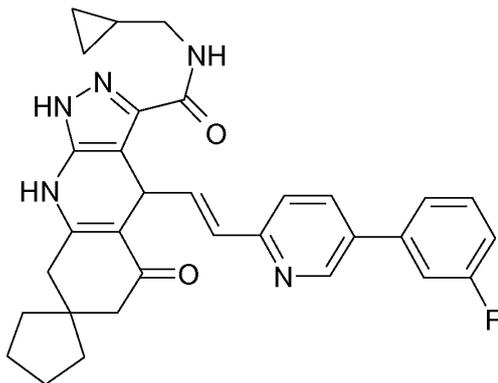


El compuesto del título se prepara de acuerdo con la Prescripción de trabajo A, a partir de 174 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)piridin-2-il]-propenal, 107 mg de dimedona y 150 mg de (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

Rendimiento: 102 mg; LC/MS (método J): m/z = 528 (M + 1); Rt = 0,811 min

5 Ejemplo 16

Ciclopropilmetilamida del ácido 4'-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-5'-oxo-4',5',6',7',8',9'-hexahidro-espiro[ciclopentan-1,7-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina]-3' carboxílico

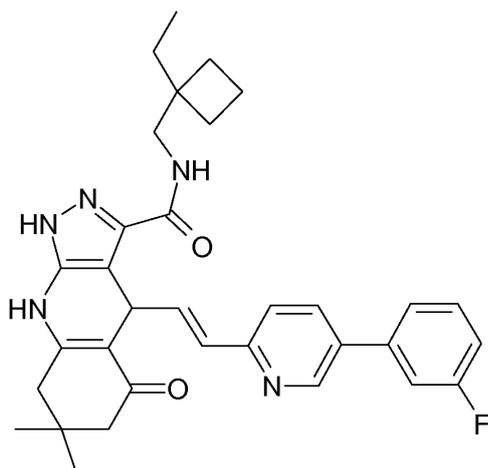


10 El compuesto del título se prepara conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 151 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-propenal, 111 mg de espiro[4.5]decano-7,9-diona y 120 mg de ciclopropilmetilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

Rendimiento: 52 mg; LC/MS (método J): m/z = 538 (M + 1); Rt = 0,808 min

Ejemplo 17

15 (1-etil-ciclobutilmetil)-amida del ácido 4'-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

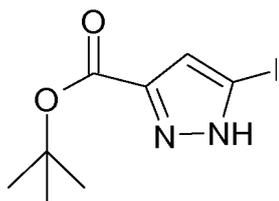


El compuesto del título se prepara conforme a la Prescripción de trabajo B, a partir de 123 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)piridin-2-il]-propenal, 76 mg de dimedona y 120 mg de (1-etil ciclobutilmetil)amida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

20 Rendimiento: 71 mg; LC/MS (método J): m/z = 554 (M + 1); Rt = 0,855 min

Ejemplo 18

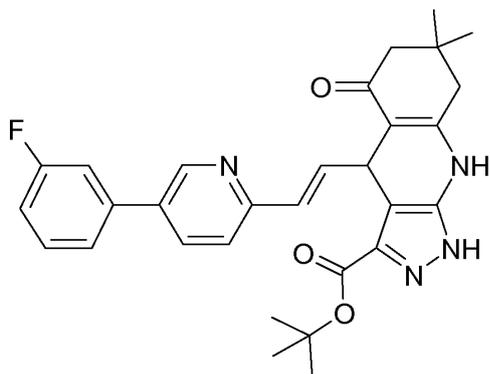
Éster terc.-butílico del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico



- Se disuelven 2 g de ácido 5-nitro-3-pirazolcarboxílico en THF (5 mL), después se diluye con tolueno (40 mL) y se calienta a reflujo. Se añaden gota a gota 10,35 g de N,N-dimetilformamida-di-terc-butilacetal y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 h. Después de enfriar a TA, el disolvente se separa a presión reducida y el residuo se recoge en DCM. Se lava con agua y dos veces con disolución de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 1-10:99-90). Los 26 g de éster terc.-butílico del ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico se disuelven en MeOH (10 mL) y se mezcló con 88 mg de paladio sobre carbono (al 10%). Se hidrogena durante 2 h con una presión de hidrógeno de 4,5 bar. La disolución se filtra y el disolvente se separa bajo presión reducida. Rendimiento: 1,08 g; LC/MS (método J): m/z = 128 (M-tBu); Rt = 0,477 min

## Ejemplo 19

Éster terc-butílico del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

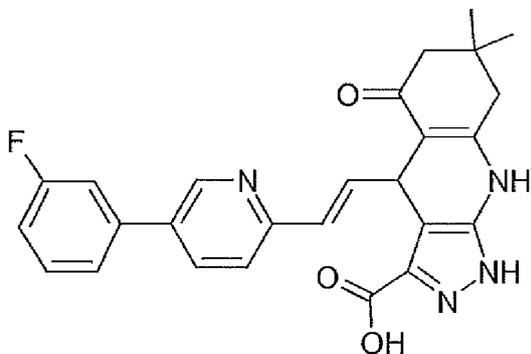


- 15 El compuesto del título se prepara conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 620 mg de (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-propenal, 383 mg de dimedona y 500 mg de éster terc-butílico del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

Rendimiento: 149 mg; LC/MS (método J): m/z = 515 (M + 1); Rt = 0,854 min

## Ejemplo 20

- 20 Ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico



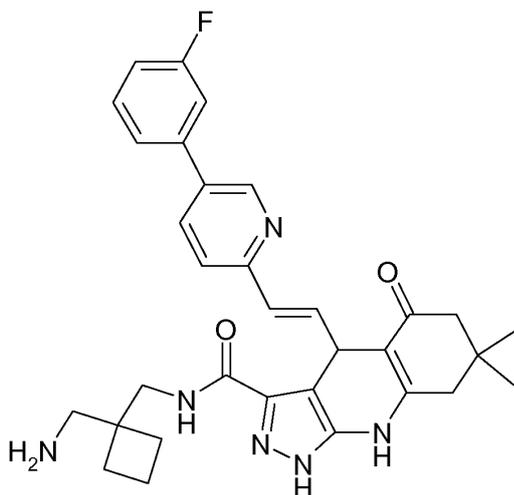
83 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico se disuelven en DCM (2,5 mL), se mezclan con TFA (2,5 mL) y

se agitó durante 3 h a TA. El disolvente se separa a presión reducida, el residuo se suspende en tolueno y se concentra por evaporación rotatoria de nuevo. El sólido obtenido se continúa empleando sin purificación.

Rendimiento: 120 mg; LC/MS (método J):  $m/z = 459 (M + 1)$ ;  $R_t = 0,703$  min

#### Ejemplo 21

- 5 (1-aminometilciclobutilmetil)amida del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

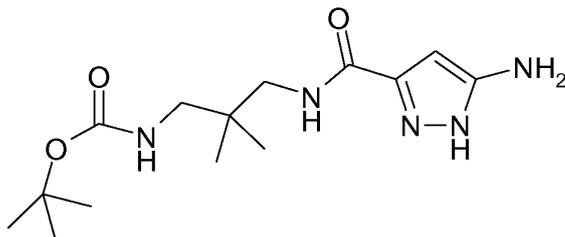


- 10 92 mg de ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico, 35 mg de HOBt, 44 mg de EDCI, 202 mg de NMM y 75 mg de hidrocloreto de C-(1-aminometil-ciclobutil)-metilamina se suspenden en DMF (0,5 mL). Después se añade agua (160  $\mu$ L) y la disolución entonces resultante se agita a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se mezcla con disolución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae todavía tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH:DCM).

- 15 Rendimiento: 57 mg; LC/MS (método J):  $m/z = 555 (M + 1)$ ;  $R_t = 0,682$  min

#### Ejemplo 22

Éster terc.-butílico del ácido {3-[(5-amino-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2,2-dimetil-propil}carbámico

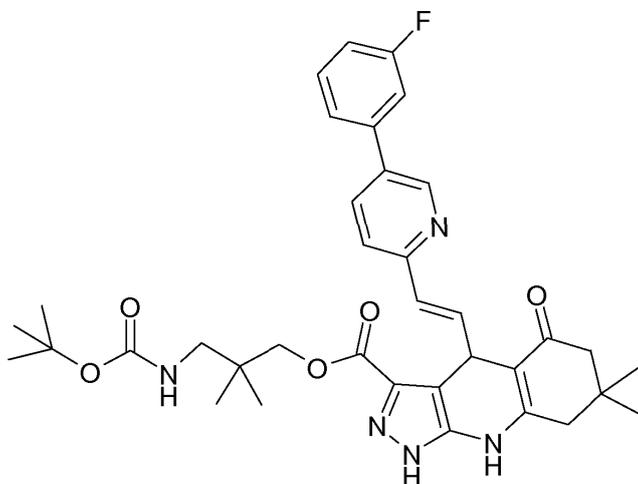


- 20 2,00 g de ácido 5-nitro-3-pirazolcarboxílico, 2,24 g de HOBt, 2,81 g de EDCI, 3,86 g de NMM y 2,58 g de 1-Boc-amino-2,2-dimetil-1,3-propandiamina se disuelven en DMF (30 mL) y la disolución se agita a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se lava con disolución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae aún tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:heptano). Los 3,21 g de éster terc.-butílico del ácido {3-[(5-nitro-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2,2-dimetil-propil}carbámico, así
- 25 obtenido, se disuelven en MeOH (20 mL) y se mezclan con 140 mg de paladio sobre carbono (al 10%). Se hidrogena durante 3 h con una presión de hidrógeno de 4,5 bar. La disolución se filtra y el disolvente se separa bajo presión reducida.

Rendimiento: 2,95 g; LC/MS (método J):  $m/z = 312 (M-t\text{Bu})$ ;  $R_t = 0,651$  min

## Ejemplo 23

Éster (3-terc.-butoxicarbonilamino-2,2-dimetilpropílico del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

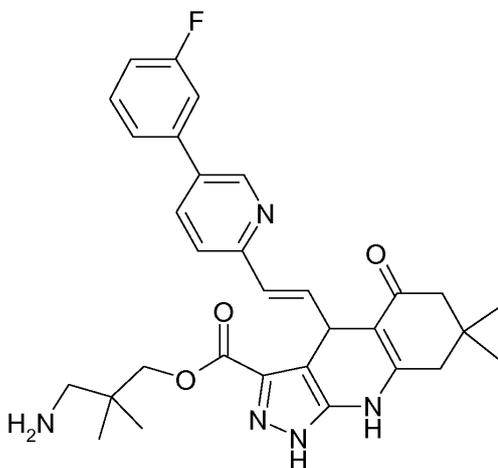


5 El compuesto del título se prepara conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 110 mg (E)-3-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-propenal, 68 mg de dimedona y 150 mg éster terc-butílico del ácido {3-[(5-amino-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2,2-dimetil-propil}-carbamídico.

Rendimiento: 113 mg; LC/MS (método J): m/z = 643 (M + 1); Rt = 0,885 min

## Ejemplo 24

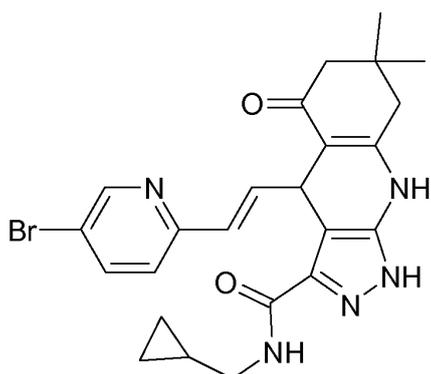
10 Éster (3-amino-2,2-dimetilpropílico) del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético



15 40 mg de éster (3-terc.-butoxicarbonilamino-2,2-dimetilpropílico) del ácido 4-{(E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico se disuelven en DCM (2,5 mL), se mezclan con TFA (2,5 mL) y se agita durante 3 h a TA. El disolvente se separa a presión reducida, el residuo se suspende en tolueno y se concentra por evaporación rotatoria de nuevo. Rendimiento: 63 mg; LC/MS (método J): m/z = 543 (M + 1); Rt = 0,680 min

## Ejemplo 25

Ciclopropilmetilamida del ácido 4-[(E)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

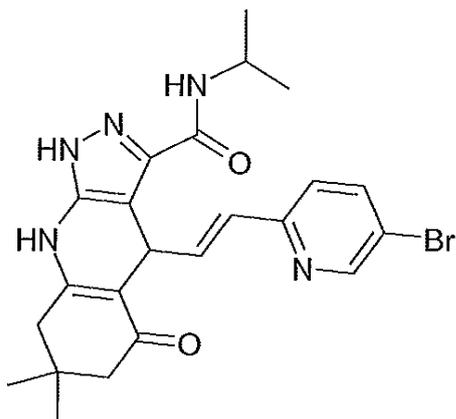


El compuesto del título se prepara conforme a la Prescripción de trabajo A, a partir de 150 mg de (E)-3-(5-bromopiridina-2-il)-propenal, 100 mg de dimedona y 127 mg de ciclopropilmetilamida del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

- 5 Rendimiento: 133 mg; LC/MS (método J):  $m/z = 497 (M + 1)$ ;  $R_t = 0,847$  min

Ejemplo 26

Isopropilamida del ácido 4-[(E)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico

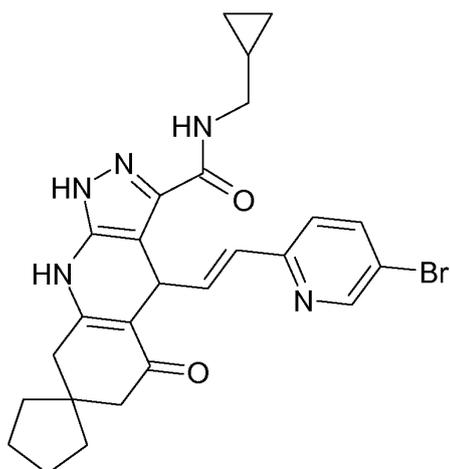


- 10 El compuesto del título se prepara análogamente a la Prescripción de trabajo A, a partir de 240 mg de (E)-3-(5-bromopiridina-2-il)-propenal, 159 mg de dimedona y 190 mg de 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico.

Rendimiento: 135 mg; LC/MS (método D):  $m/z = 485 (M + 1)$ ;  $R_t = 1,168$  min

Ejemplo 27

- 15 Ciclopropilamida del ácido 4-[(E)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-vinil]-5'-oxo-4',5',6',7',8',9'-hexahidro-espiro {ciclopentano - 1,7-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina}-3'-carboxílico

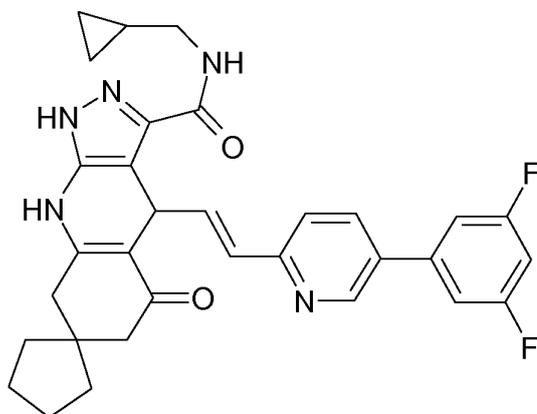


El compuesto del título se prepara análogamente a la Prescripción de trabajo A, a partir de 470 mg de (E)-3-(5-bromopiridin-2-il)-propenal, 434 mg de espiro[4.5]decan-7,9-diona y 553 mg de ciclopropilmetilamida del ácido 5-amino-1H-pirazolo-3-carboxílico.

- 5 Rendimiento: 825 mg; LC/MS (Método J):  $m/z = 523$  (M + 1);  $R_t = 0,881$  min

Ejemplo 28

Ciclopropilmetilamida del ácido 4'-{(E)-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-5'-oxo-4',5',6',7',8',9'-hexahidro-espiro[ciclopentano-1,7-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3']-carboxílico

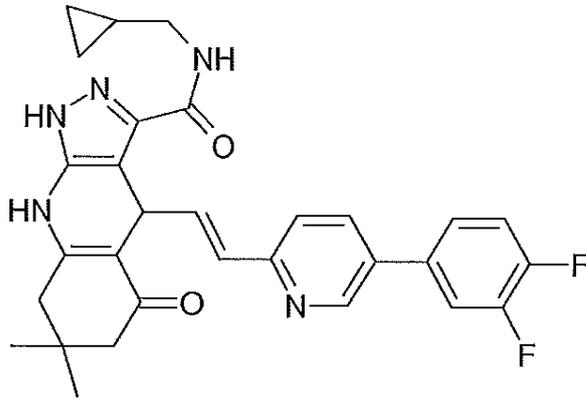


- 10 El compuesto del título se prepara conforme a la Prescripción de trabajo C, a partir de 150 mg de ciclopropilmetilamida del ácido 4'-{(E)-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-5'-oxo-4',5',6',7',8',9'-hexahidro-espiro[ciclopentano-1,7-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina]-3'-carboxílico, 68 mg de ácido 3,5-difluorofenilborónico, 153 mg de  $K_3PO_4$  y 42 mg de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio.

Rendimiento: 47 mg; LC/MS (método J):  $m/z = 556$  (M + 1);  $R_t = 0,865$  min

- 15 Ejemplo 29

Ciclopropilmetilamida del ácido 4'-{(E)-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil}-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3-carboxílico



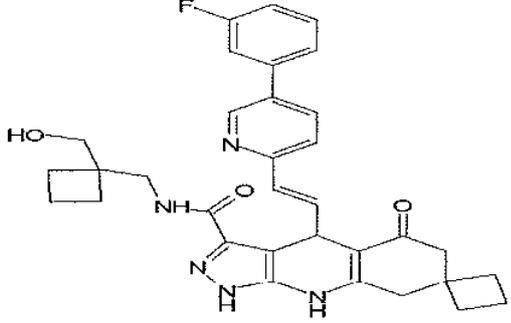
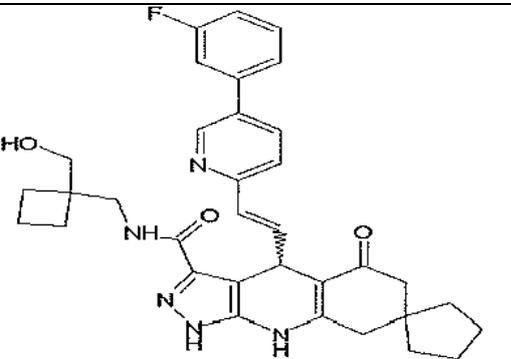
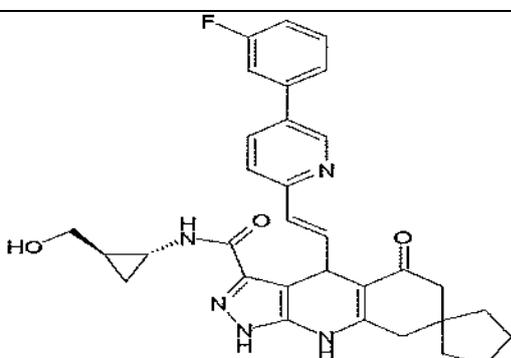
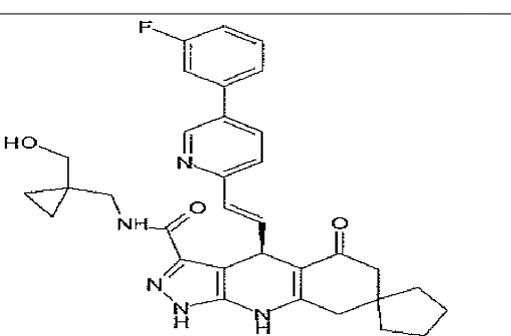
5 El compuesto del título se prepara conforme a la Prescripción de trabajo C, a partir de 125 mg de ciclopropilmetilamida del ácido 4'-{(E)-2-[5-bromo-piridin-2-il]-vinil}-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolina-3'-carboxílico, 60 mg de ácido 3,4-difluorofenilborónico, 134 mg de  $K_3PO_4$  y 37 mg de dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfina)ferrocenpaladio.

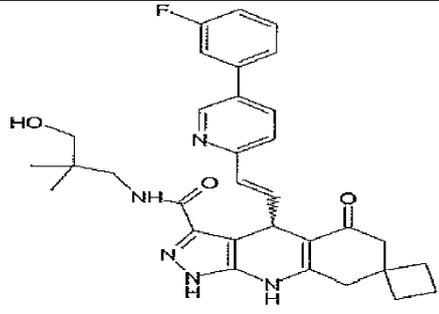
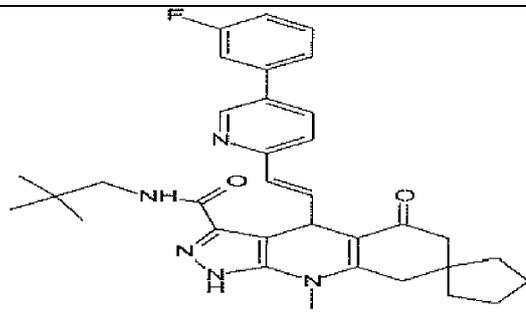
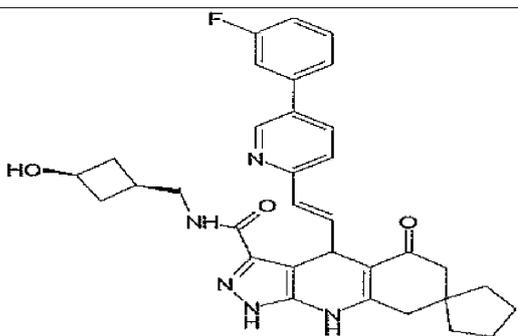
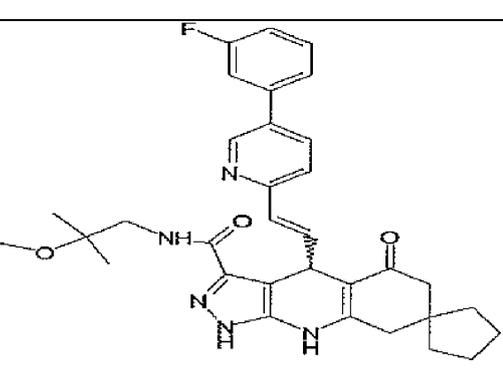
Rendimiento: 39 mg; LC/MS (método J):  $m/z = 530 (M + 1)$ ;  $R_t = 0,566$  min

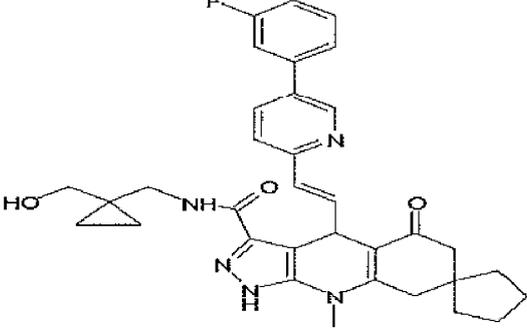
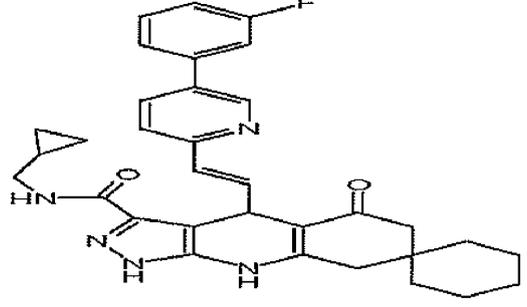
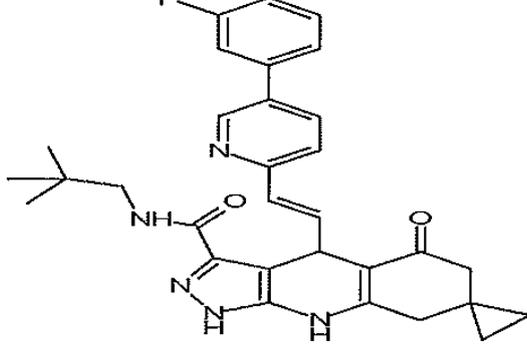
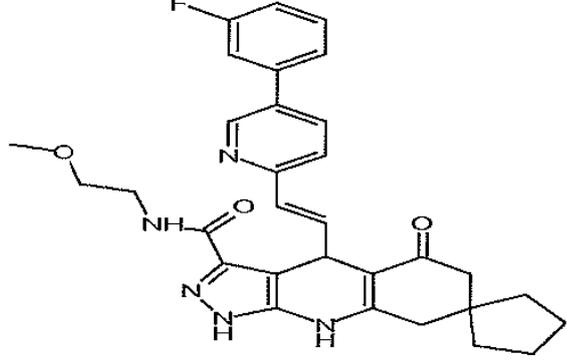
Los compuestos en la siguiente Tabla 1 se preparan conforme a las Prescripciones de trabajo de los ejemplos precedentes.

Tabla 1

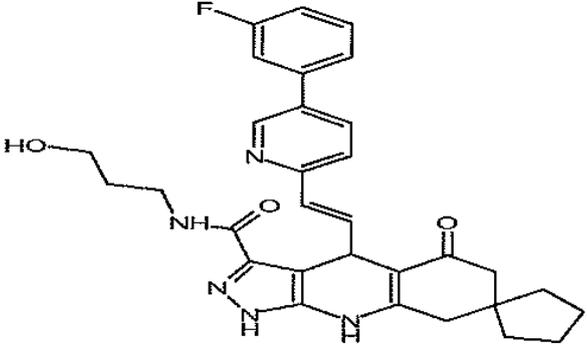
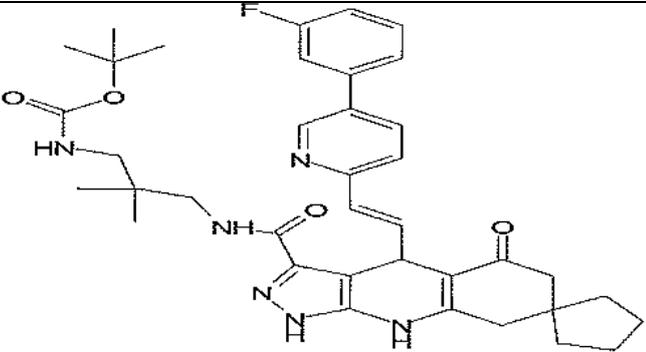
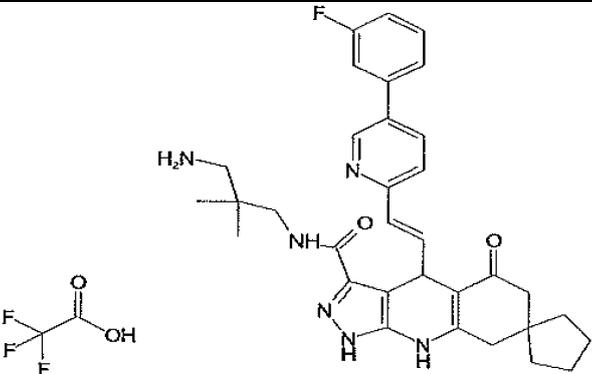
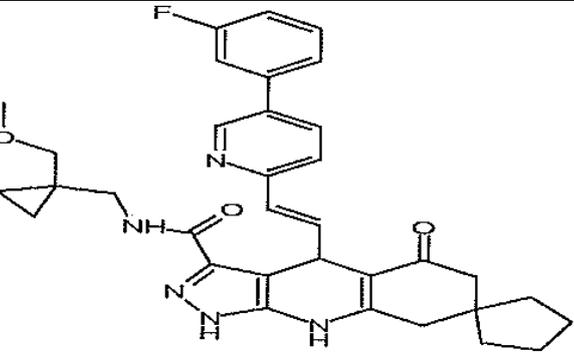
Ejemplo	Fórmula estructural	$R_t$ (de LC/MS) [min]	Masa de LC/MS ( $m/z$ )	Método LC/MS	Método de preparación
30		0,852	552	J	B
31		21,530	570	B	B

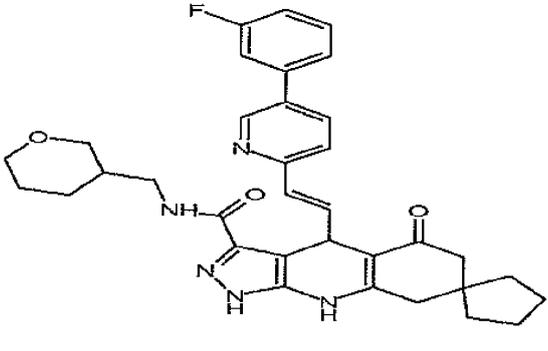
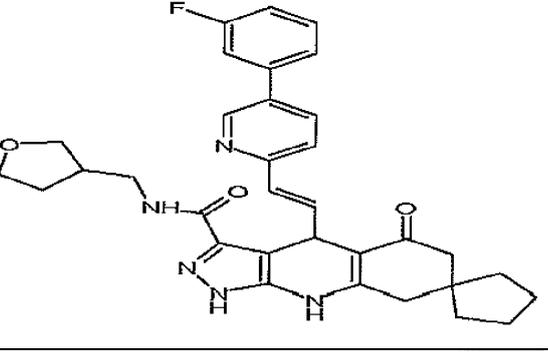
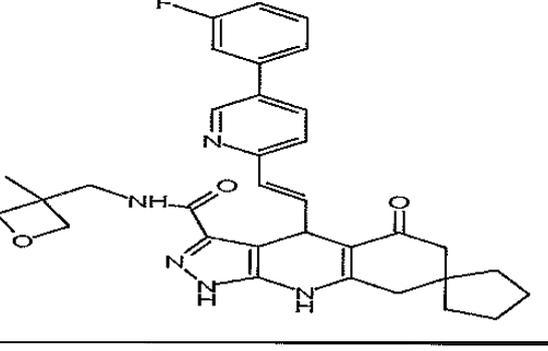
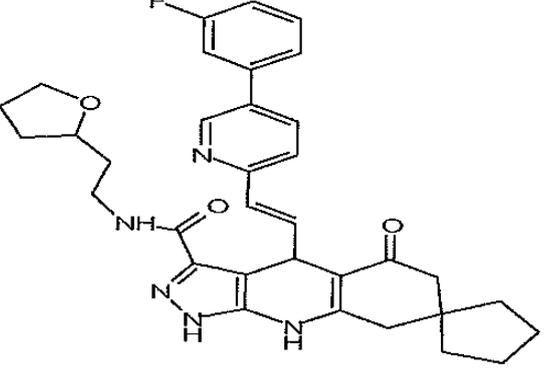
32		0,783	568	J	B
33		17,462	582	C	B
34		0,760	554	J	B
35		0,778	568	J	B

36		15,897	556	C	B
37		0,901	568	J	B
38		0,767	568	J	B
39		14,236	570	E	B

40		0,814	582	J	B
41		0,838	552	J	A
42		0,811	526	J	A
43		0,764	542	J	B

44		0,769	512	J	B
45		0,854	566	J	B
46		0,702	528	J	B
47		0,84	552	J	B

48		0,826	541	J	B
49		0,926	669	J	B
50		0,725	569	J	B
51		0,841	582	J	B

52		0,785	582	J	B
53		0,789	568	J	B
54		0,752	568	J	B
55		0,747	582	J	B

Ejemplos farmacológicos

Método de determinación de PAR1: Inhibición de la agregación de trombocitos mediada por PAR1

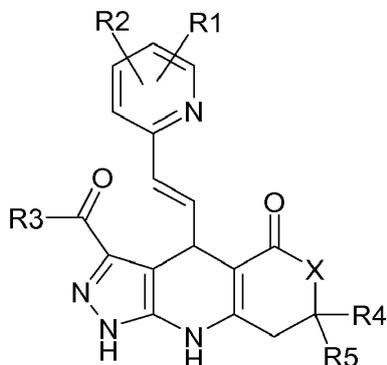
El ensayo farmacológico de las sustancias tuvo lugar en la agregación de trombocitos inducida por TRAP (péptido activador del receptor de trombocitos) en formato de 96 pocillos. Para ello se tomó sangre de voluntarios sanos en jeringas de 20 ml en las que estaba presente 2 ml de disolución de citrato de sodio al 3,13%. Después de una centrifugación durante 20 minutos a 150 x g, se separó el plasma rico en plaquetas (PRP), y se mezcló con 1  $\mu$ L de disolución PGE1 (500  $\mu$ g/ml en etanol) / ml de PRP. Después de 5 minutos de incubación a TA se centrifugó durante 15 minutos a 120 xg con el fin de eliminar los leucocitos. El PRP exento de leucocitos se transfirió en porciones de 5 ml a tubitos de 15 ml de PP y se separó mediante centrifugación durante 15 minutos a 360xg para sedimentar las plaquetas. A continuación, el plasma se decantó y se re-suspendió el sedimento de plaquetas a base de 5 ml de PRP en 1 ml de Tyrode (NaCl 120 mM, KCl 2,6 mM, NaHCO<sub>3</sub> 12 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O 0,39 mM, HEPES 10 mM, BSA (albúmina de suero bovino) al 0,35%, glucosa 5,5 mM, pH 7,4) y se ajustó con Tyrode a un recuento de plaquetas de  $3 \times 10^5$  / microlitro ( $\mu$ L). 13  $\mu$ L de esta suspensión celular se mezcló luego con 866  $\mu$ L de disolución de CaCl<sub>2</sub> 10 mM y 120  $\mu$ L de la misma se pipetearon por pocillo de una placa de 96 pocillos, en la que estaban dispuestos 15  $\mu$ L de la sustancia a ensayar. Después de 30 minutos de incubación a TA en la oscuridad se añadieron 15  $\mu$ L de una disolución de TRAP (70-100  $\mu$ M) como un agonista y se registró una cinética en un aparato SpectraMax 340 a 650 nm durante 20 minutos a 37 ° C con sacudimiento. Se calcularon las áreas bajo las curvas de control negativo (Tyrode/DMSO) y control positivo (15  $\mu$ L de agonista/DMSO) y se estableció la diferencia como el valor 100%. Las sustancias a ensayar se pipetearon en determinación doble como series de dilución, igualmente se determinó la AUC de cada una de las sustancias y se calculó el % de inhibición de las AUC frente al control. En base al % de inhibición se determinaron, con ayuda de análisis de regresión no lineal conforme a la Ecuación del Parámetro, los valores Cl<sub>50</sub>. La Tabla 2 muestra los resultados (los valores de Cl<sub>50</sub> en micromol/L).

Tabla 2

Compuestos del Ejemplo	Inhibición de la agregación de trombocitos Cl <sub>50</sub> [micro M]	Compuesto del Ejemplo	Inhibición de la agregación de trombocitos Cl <sub>50</sub> [micro M]	Compuesto del Ejemplo	Inhibición de la agregación de trombocitos Cl <sub>50</sub> [micro M]
8	1,88	33	< 0,4	43	1,20
10	1,39	35	0,41	46	1,50
13	13,44	36	0,46	47	1,49
15	4,23	37	0,71	50	0,91
Diastereoisómero del Ejemplo 13	5,12	38	0,82	54	0,84
31	0,38	39	0,45		

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I,



5 y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de fórmula I, en donde

R1 representa -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o representa hetarilo, elegido del grupo tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde alquilo, arilo y heteroarilo están en cada caso no sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, CN, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>;

R2 representa hidrógeno,

R3 representa -OH, -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-OH, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O- alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)hetarilo o -N(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, en donde arilo, cicloalquilo y hetarilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, -OH, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH<sub>2</sub>, -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH o -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R4 y R5 son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan hidrógeno o -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o

R4 y R5 junto con el átomo de C al que están unidos, forman un radical cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

20 X representa un enlace covalente. CH<sub>2</sub>, CH(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), C(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> u oxígeno;

en donde por el término "hetarilo" en R3 se entienden sistemas de anillos con 4 a 15 átomos de carbono que se presentan en uno, dos o tres sistemas de anillos unidos entre sí y que, en función del tamaño del anillo, contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, iguales o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno y azufre, o en donde hetarilo representa un radical oxetanilo.

25 2. Compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de fórmula I, en donde

R1 representa -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o representa hetarilo, elegido del grupo tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde alquilo, arilo y hetarilo están en cada caso no sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, CN, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>;

R2 representa hidrógeno,

R3 representa -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -NH-alquilen-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-hetarilo o -N(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, en donde arilo, cicloalquilo y hetarilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, -OH, -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH<sub>2</sub>, -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH o -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R4 y R5 son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan hidrógeno o -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o

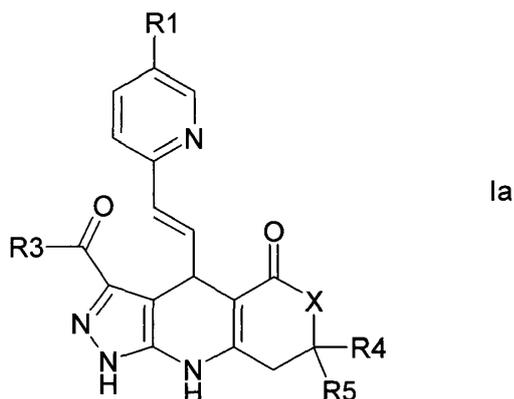
R4 y R5 junto con el átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

X representa un enlace covalente. CH<sub>2</sub>, CH(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), C(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> u oxígeno;

en donde por el término "hetarilo" en R3 se entienden sistemas de anillos con 4 a 15 átomos de carbono que se presentan en uno, dos o tres sistemas de anillos unidos entre sí y que, en función del tamaño del anillo, contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, iguales o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno y azufre, o en donde hetarilo representa un radical oxetanilo.

5

3. Compuesto de la fórmula la según la reivindicación 1,



10 y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de fórmula la y/o a mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de fórmula la, en donde

R1 representa hidrógeno, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, Cl, Br o representa hetarilo, elegido del grupo tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, y en donde fenilo y hetarilo están en cada caso no sustituidos o están sustituidos una vez o dos veces, independientemente uno de otro, con F, Br, Cl, CN, -

15

alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>;

R3 representa -OH, -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-bencilo o -NH-metilen-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde cicloalquilo está no sustituido o está sustituido una vez con -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-OH;

R4 y R5 son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan hidrógeno o -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o

20 R4 y R5 junto con el átomo de C al que están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

X representa un enlace covalente. CH<sub>2</sub>, C(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> u oxígeno.

4. Compuesto de la fórmula la según la reivindicación 3, y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula la y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula la, en donde

25

R1 representa -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, Cl o Br, en donde fenilo está no sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, Br, CN, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -CF<sub>3</sub>;

R3 representa -OH, -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-C(O)-O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -NH-metilen-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde cicloalquilo está no sustituido o está sustituido una vez con -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-OH;

30

R4 y R5 son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan hidrógeno o -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o

R4 y R5 junto con el átomo de C al que están unidos, forman ciclobutilo o ciclopentilo;

X representa un enlace covalente. CH<sub>2</sub>, C(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> u oxígeno.

5. Compuesto de la fórmula I o la según las reivindicaciones 1 a 4, y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de fórmula I o la y/o a mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de fórmula I o la, en donde el compuesto de fórmula I o la se selecciona del grupo

- 5 ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,
- isopropilamida del ácido 7,7-dimetil-4-[(E)-2-(6-metil-piridin-2-il)-vinil]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,
- 10 isopropilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,
- ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-6,6-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,
- ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7-isopropil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,
- 15 ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,
- isopropilamida del ácido 4-(((E)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,
- 20 isopropilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,
- ciclopropilmetilamida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico,
- éster etílico del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico, y
- 25 (2,2-dimetil-propil)amida del ácido 4-(((E)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-vinil]-7,7-dimetil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-b]quinolin-3-carboxílico.

30 6. Medicamento, caracterizado por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o la y/o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, junto con un soporte, aditivo y/u otros principios activos y coadyuvantes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerables.

7. Compuesto de fórmula I o la o una sal fisiológicamente tolerable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como un producto farmacéutico.

35 8. Compuesto de fórmula I o la o una sal fisiológicamente tolerable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, para uso para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que van acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad, modificaciones fibróticas o enfermedades inflamatorias.

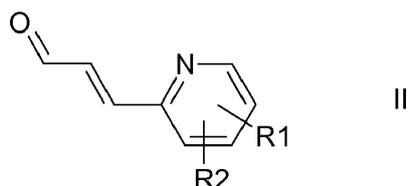
40 9. Compuesto de fórmula I o la o una sal fisiológicamente tolerable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, para uso según la reivindicación 8, caracterizado por que se trata de infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas de síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular agudo, o su prevención secundaria, enfermedades vasculares periféricas, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, eventos embólicos o tromboticos causados por arritmias cardíacas, eventos cardiovasculares tales como restenosis después de revascularización, angioplastia e intervenciones similares tales como implantes de stent y operaciones de bypass, la reducción del riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como operaciones de rodilla y operaciones de articulación de cadera, intervenciones que conducen a un contacto de la sangre con superficies extrañas tal como en pacientes de diálisis y pacientes con catéteres permanentes, coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares asociados con la inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico, y sus consecuencias, crecimiento de tumores y metástasis de tumores, y enfermedades inflamatorias y degenerativas de las articulaciones tales como la artritis reumatoide y la artrosis, trastornos del sistema hemostático tales como cambios fibróticos en el pulmón tales como la enfermedad

45

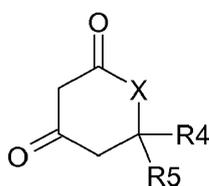
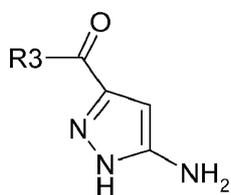
pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, depósitos de fibrina del ojo después de operaciones oculares, o la prevención y/o el tratamiento de cicatrices.

5 10. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o la y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

a) un compuesto de fórmula II,

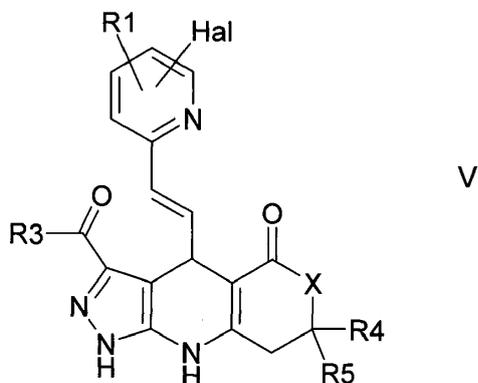


en donde los radicales R1 y R2 son como se definen en la fórmula I o Ia, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV,



10 en donde los radicales R1 y R2 son como se definen en la fórmula I o Ia, en presencia de un disolvente adecuado o de una mezcla de disolventes a 20°C a 120°C para dar un compuesto de fórmula I o Ia; o

b) un compuesto de fórmula V,



15 en donde los radicales X, R1, R3, R4 y R5 son como se definen en la fórmula I o Ia y Hal tiene el significado de cloro, bromo, yodo o triflato, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R2-B(OH)<sub>2</sub> o un derivado del mismo en presencia de una base y de un catalizador metálico adecuado en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes para formar un compuesto de fórmula I o II; o

20 c) un compuesto de fórmula I, en donde X tiene el significado de NH, se hace reaccionar con un agente alquilante adecuado en presencia de una base y en un disolvente inerte adecuado, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada para dar un compuesto de fórmula I, en donde X tiene el significado de N-R6 y R6 significa -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o -alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo; o

25 d) un compuesto de fórmula I o Ia, en donde R3 representa -OH, -O-arilo u -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y R1, R2, R4, R5 y X son como se definen en la fórmula I o Ia, se hace reaccionar, según procedimientos habituales, para dar un compuesto de fórmula I o Ia, en donde R3 representa -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -NH-alquilen-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-hetarilo, -N(alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> o una amina cíclica, que se elige del grupo de hexametilenoimina, morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina y tiomorfolina, y está unida a través del átomo de nitrógeno, en donde arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o están sustituidos una

vez, dos veces o tres veces, independientemente uno de otro, con F, Cl, -OH, -alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) arilo o hetarilo; o

- 5 e) el compuesto de fórmula I o Ia, o un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o Ia, preparado según los procedimientos a) a d) que, en virtud de su estructura química, se manifiesta en formas enantioméricas o diastereoméricas, mediante formación de sales con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos, y disociación de los grupos auxiliares quirales, se separa en los enantiómeros o diastereómeros puros; o
- 10 f) el compuesto de fórmula I o Ia preparado según los procedimientos a) a e) se aísla en forma libre o se libera de una sal fisiológicamente incompatible o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, se transforma en una sal fisiológicamente aceptable.