

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 902**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/14** (2006.01)  
**C07D 487/14** (2006.01)  
**C07D 498/14** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/5383** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11715496 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2558465**

54 Título: **Piridil-vinil-pirroles tricíclicos como inhibidores de PAR1**

30 Prioridad:

**16.04.2010 EP 10305396**

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

**01.04.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

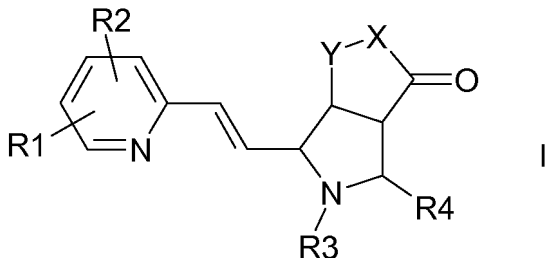
**ES 2 532 902 T3**

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-pirroles tricíclicos como inhibidores de PAR1

La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I,



5 en donde R1, R2, R3, R4, X e Y tienen el significado que se indicado más adelante. Los compuestos de la fórmula I tienen actividad antitrombótica e inhiben especialmente el receptor 1 activado por proteasa (PAR1, por sus siglas en inglés). La invención se refiere además a un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I y a su empleo como medicamento.

10 El receptor 1 activado por proteasa (PAR1) es un receptor de trombina que pertenece a la clase de los receptores acoplados a proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés). El gen para PAR1 se encuentra en el cromosoma 5q13, se compone de dos exones y cubre una región de aproximadamente 27 kb. El PAR1 se expresa, entre otros, en las células endoteliales, células de la musculatura lisa, fibroblastos, neuronas y plaquetas sanguíneas humanas. En plaquetas sanguíneas, PAR1 es un importante receptor de la transmisión de señal que está implicada en el inicio de la agregación de plaquetas sanguíneas. La activación de los PARs tiene lugar por medio de la escisión proteolítica de una parte del extremo N de los PARs, con lo cual 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 sanguínea 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 conseguida la curación de la herida se inicia después de una lesión de un vaso y se puede dividir en cuatro fases:

- 20 1. La fase de constricción vascular: por medio de ella 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, que después secretan diversos activadores que conducen al refuerzo de la activación. Estos activadores estimulan además el reclutamiento adicional de nuevas plaquetas al lugar de la lesión vascular y promueven la agregación plaquetaria. Las plaquetas se agregan en el sitio de la lesión de la pared vascular y forman un tapón de plaquetas todavía suelto. La activación plaquetaria conduce además 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 fijación y activación de complejos multienzimáticos de la cascada de coagulación sanguínea.
- 25 3. El agregado plaquetario, inicialmente todavía suelto, se reticula por medio de fibrina. Si el trombo comprende sólo plaquetas y fibrina, es un trombo blanco. Si están presentes además glóbulos rojos, se trata de un trombo rojo.
- 30 4. Después de la curación de la herida, el trombo se disuelve por la acción de la proteína plasmina.

Dos rutas alternativas conducen a la formación de un coágulo de fibrina, la ruta intrínseca y la ruta extrínseca. Estas rutas son iniciadas por mecanismos diferentes, 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 sobre la superficie de una anomalía de la pared vascular sin herida es el resultado de la ruta intrínseca. La formación de coágulos de fibrina como respuesta a un daño tisular o una lesión es el resultado de la ruta extrínseca. Ambas rutas incluyen un gran número de proteínas, que se conocen como factores de coagulación.

La ruta intrínseca requiere los factores de coagulación VIII, IX, X, XI y XII, así como precalicreína, cininógeno de alto peso molecular, iones de calcio y fosfolípidos de plaquetas. Cada una de estas proteínas conduce a la activación del factor X. La ruta intrínseca se inicia cuando se unen precalicreína, cininógeno de alto peso molecular, factor XI y XII a una superficie cargada negativamente. Este momento se denomina fase de contacto. La exposición a un colágeno de la pared vascular es el estímulo principal 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 XIIa hidroliza más precalicreína a calicreína, con lo que el resultado es una activación. Al crecer la activación de factor XII se llega a la activación del factor XI, que conduce a una liberación de bradicinina, un vasodilatador. Se llega así al término de la fase inicial de la vasoconstricción. La bradicinina se produce a partir del cininógeno de alto peso molecular. En presencia de iones de  $Ca^{2+}$ , el factor XIa activa el factor IX. El factor IX es una proenzima que contiene radicales de

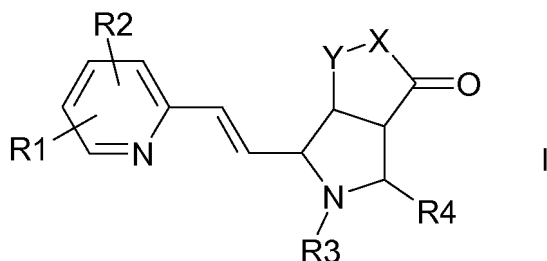
c-carboxiglutamato (GLA) dependientes de vitamina K. La actividad de serina-proteasa aparece después de la unión de iones  $\text{Ca}^{2+}$  a estos radicales de GLA. Varias de las serina-proteasas de la cascada de coagulación sanguínea (factores II, VII, IX y X) contienen radicales de GLA dependientes de vitamina K similares. El factor IXa escinde el factor X y conduce a la activación a factor Xa. Es un prerrequisito para la formación de factor IXa la formación de un complejo de proteasa a partir de iones de  $\text{Ca}^{2+}$  y los factores VIIIa, IXa y X sobre 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 proteasa. En este proceso, el factor VIII tiene la función de un receptor para los factores IXa y X. El factor VIII representa, por lo tanto, un cofactor en la cascada de coagulación. La activación del factor VIII con la formación de factor VIIIa, el receptor real, sólo requiere una cantidad mínima de trombina. Al aumentar la concentración de trombina, finalmente el factor VIIIa es escindido ulteriormente por la trombina, e inactivado. Esta actividad dual de la trombina con respecto al factor VIII conduce a una autolimitación de la formación de complejo de proteasa y por lo tanto a una contención de la coagulación sanguínea.

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

Se describen inhibidores de PAR1, 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 hallado que los compuestos de la fórmula I muestran una alta inhibición específica del receptor 1 activado por proteasa. Los compuestos de la fórmula I son por lo tanto adecuados para el uso profiláctico y también terapéutico en seres humanos que padezcan enfermedades que van acompañadas de trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o alteraciones fibróticas. Son ejemplos de tales enfermedades: trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto cardíaco, hipertensión arterial, enfermedades inflamatorias, reumatismo, asma, glomerulonefritis u osteoporosis. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear para la prevención secundaria y son adecuados tanto para una terapia aguda como para la terapia a largo plazo. Los compuestos de la fórmula I también se pueden emplear en combinación con sustancias activas que actúen por otros principios antitrombóticos que PAR1.

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



y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de la fórmula I, en donde R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, en donde arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub> ó -CF<sub>3</sub>, o bien R1 y R2 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo de 5 miembros a 6 miembros, en donde el anillo se compone sólo de átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, de O o de S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub> ó -CF<sub>3</sub>; R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 7 miembros, en donde el anillo se compone sólo de átomos de carbono o bien 1 ó 2 de estos átomos están reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub> ó N-R5, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -OH, -NH-R7, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo o hetarilo; X representa N-R6 u O;

Y representa C(O), CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub> ó C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R5 representa hidrógeno, -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, arilo o hetarilo, R7 representa hidrógeno, -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, arilo o hetarilo;

R6 representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo ó C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

en donde por el término "hetarilo" se entienden sistemas anulares con 4 a 15 átomos de carbono, que se presentan en uno, dos o tres sistemas anulares conectados entre sí y que contienen, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, iguales o diferentes, de la serie de oxígeno, nitrógeno y azufre.

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

R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, en donde alquilo, arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> ó -CF<sub>3</sub>, o bien

R1 y R2 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo, en donde el sistema anular bicíclico que consta de este anillo y del anillo de piridina portador de R1 y R2 está seleccionado del grupo de quinoleína e isoquinoleína;

R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 7 miembros, en donde el anillo se compone sólo de átomos de carbono o bien 1 ó 2 de estos átomos están reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub> ó N-R5, seleccionado del grupo de azepina, [1,2]diazepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, dihidroimidazolona, imidazol, imidazolona, imidazolidina, imidazolidinona, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolona, isoxazolidina, morfolina, dióxido de oxatiazina, [1,2]oxazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, oxazolona, oxazol, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolona, pirazolidina, piridazina, piridina, piridinona, piridopirazinas, piridopiridinas, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, [1,2]tiazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,3]tiazol, tiazol o tiazolidina, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -OH, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo o hetarilo;

X representa N-R6 u O;

Y representa C(O), CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>;

R5 representa hidrógeno, C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o hetarilo;

R6 representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) ó -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo;

en donde por el término "hetarilo" se entienden sistemas anulares con 4 a 15 átomos de carbono, que se presentan en uno, dos o tres sistemas anulares conectados entre sí y que contienen, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, iguales o diferentes, de la serie de oxígeno, nitrógeno o azufre.

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

R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Br, F, Cl, arilo o hetarilo, en donde hetarilo está seleccionado del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidínilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidínilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidínilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínilo, oxazolilo, oxotiolanilo, fenantrolinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidínilo, 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 y xantenilo, en donde alquilo, arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> ó -CF<sub>3</sub>;

R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 7 miembros seleccionado del grupo de azepina, [1,2]diazepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, dihidroimidazolona, imidazol, imidazolona, imidazolidina, imidazolidinona, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolona, isoxazolidina, morfolina, dióxido de oxatiazina, [1,2]oxazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, oxazolona, oxazol, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolona, pirazolidina, piridazina, piridina, piridinona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, [1,2]tiazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,3]tiazol, tiazol y tiazolidina, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -OH, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo o hetarilo;

X representa N-R6 u O;

Y representa C(O), CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>;

R6 representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo.

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

5 R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Br, tienilo o fenilo, en donde tienilo y fenilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez o dos veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -O-metilo ó -CF<sub>3</sub>;

10 R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 6 miembros seleccionado del grupo de azepina, [1,2]diazepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, dihidroimidazolona, imidazol, imidazolona, imidazolidina, imidazolidinona, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolona, isoxazololona, morfolina, dióxido de oxatiazina, [1,2]oxazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, oxazolona, oxazol, oxazololona, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolona, pirazololona, piridazina, piridina, piridinona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, [1,2]tiazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,3]tiazol, tiazol y tiazolidina, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, -OH, C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo o hetarilo;

X representa N-R6 u O;

Y representa C(O), CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>;

20 R6 representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo.

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

25 R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Br, tienilo o fenilo, en donde fenilo y tienilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez o dos veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -O-metilo ó -CF<sub>3</sub>;

30 R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 6 miembros seleccionado del grupo de morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina y [1,3]tiazol, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, -OH, fenilo ó C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

X representa N-R6;

Y representa C(O), CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>;

R6 representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo o -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo.

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

35 4-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
4-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
4-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-2-metilhexahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
40 7-hidroxi-2-metil-4-((E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil)hexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona,  
2-metil-4-((E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil)octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
2-metil-4-((E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil)hexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona,  
éster terc-butílico de ácido (8-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-2-metil-1,3-dioxodecahidro-2,5,7a-  
triazaciclo-penta[a]inden-5-carboxílico,  
45 (S)-4-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-7-hidroxi-2-metilhexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona,  
(R)-4-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-7-hidroxi-2-metilhexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona,  
6-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-8-metilhexahidropirrol[3',4':3,4]pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-7,9-diona,  
2-etil-4-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
4-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-2-metilhexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona,  
50 5-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-7-metiltetrahidropirrol[3',4':3,4]pirrol[1,2-c]tiazol-6,8-diona,  
2-metil-4-((E)-2-[5-(3-trifluorometilfenil)piridin-2-il]vinil)octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
2-metil-4-((E)-2-[5-(3-trifluorometilfenil)piridin-2-il]vinil)octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
4-((E)-2-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]vinil)-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
4-((E)-2-[5-(2-clorofenil)piridin-2-il]vinil)-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
55 2-metil-4-((E)-2-[5-(3-tiofen-3-il)piridin-2-il]vinil)octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
4-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-2-metil-3a,4,6,9,9a,9b-hexahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
2-ciclopropil-4-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona, y  
8-((E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil)-2-metiloctahidro-2,5,7a-triazaciclo-penta[a]inden-1,3-diona.

60 Por los términos "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 carbono es de cadena lineal o ramificada y que comprenden 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, respectivamente, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 2,3-dimetilbutil o neohexilo. Preferiblemente, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Por los términos "-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 carbono es de cadena lineal o ramificada y que comprenden 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, respectivamente, 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 de 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 carbonados aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Son radicales arilo, por ejemplo: fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Son radicales arilo preferidos los radicales fenilo y radicales naftilo, especialmente radicales fenilo.

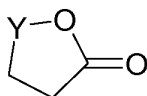
Por el término "hetarilo" se entienden sistemas anulares con 4 a 15 átomos de carbono que se presentan en uno, dos o tres sistemas anulares conectados entre sí y que comprenden, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, iguales o diferentes, de la serie de oxígeno, nitrógeno o azufre. Son ejemplos de estos sistemas anulares los radicales 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, cinnolinilo, 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-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 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 la expresión "R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 7 miembros, en donde el anillo se compone sólo de átomos de carbono o bien 1 ó 2 de estos átomos están reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub> ó N-R5" se entienden sistemas anulares tales como azepina, [1,2]diazepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, dihidroimidazolona, imidazol, imidazolina, imidazolidina, imidazolidinona, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, dióxido de oxatiazina, [1,2]oxazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, oxazolona, oxazol, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridinona, piridopirazinas, piridopiridinas, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, [1,2]tiazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,3]tiazol, tiazol, tiazolina o tiazolidina.

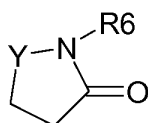
Por la expresión "R1 y R2 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo de 5 miembros a 6 miembros, en donde el anillo se compone sólo de átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, de O o de S" se entienden, por ejemplo, los siguientes sistemas anulares bicíclicos que se componen de este anillo y del anillo de piridina portador de R1 y R2: quinoleína, 6,7-dihidro-5H-[1]piridina, [1,3]dioxolo[4,5-b]piridina, furo[3,2-b]piridina, isoquinoleína, [1,7]naftiridina, piridopirazinas, pirido[2,3-c]piridazina, piridopiridinas, pirido[2,3-d]pirimidina, 5H-[1]piridina, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 5,6,7,8-tetrahidroquinoleína o tieno[3,2-b]piridina.

Por el término "halógeno" se entienden flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.

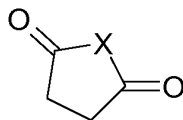
Por la expresión "X representa O", que significa "X representa oxígeno o un átomo de oxígeno", se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I:



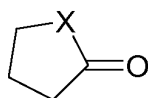
Por la expresión "X representa N-R6" se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I:



Por la expresión "Y representa C(O)" se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I:

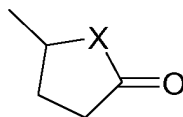


Por la expresión "Y representa CH<sub>2</sub>" se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I:

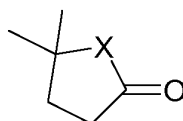


5

Por la expresión "Y representa CH-CH<sub>3</sub>" se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I:



Por la expresión "Y representa C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>" se entiende el siguiente anillo parcial de la fórmula I:



- 10 En los compuestos de la fórmula I y los intermedios utilizados para su preparación se pueden enmascarar grupos funcionales, por ejemplo grupos amino o carboxilo mediante grupos protectores adecuados. Son grupos protectores adecuados para funciones amino, por ejemplo, el grupo terc-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo ftaloilo, así como el grupo tritilo o el grupo protector tosilo. Son grupos protectores adecuados para la función carboxilo, por ejemplo, ésteres de alquilo, de arilo o de arilalquilo. Se pueden introducir y eliminar grupos protectores mediante técnicas bien conocidas o descritas en la presente memoria (véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3<sup>a</sup> ed., Wiley-Interscience, o Kocienski, P.J., Protecting Groups (2004), 3<sup>a</sup> ed., Thieme). La expresión "grupo protector" también puede incluir correspondientes grupos protectores unidos a polímero.

- 20 En una forma de realización de la invención, R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, en donde alquilo, arilo y heteroarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub> ó -CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, en donde arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub> ó -CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, en donde arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, 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> ó -CF<sub>3</sub>. En otra forma de realización, R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, en donde arilo y heteroarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br ó -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

- 40 En una forma de realización de la invención, uno de los grupos R1 y R2 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>6</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o hetarilo, en otra forma de realización representa -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o hetarilo, en otra forma de realización representa arilo o hetarilo, en otra forma de realización representa fenilo, en donde en una forma de realización el alquilo, -O-alquilo, arilo, fenilo o heteroarilo que representa el otro de los grupos R1 y R2 está en cada caso sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub> ó -CF<sub>3</sub>, en otra forma de realización están sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OCF<sub>3</sub> ó -CF<sub>3</sub>, en otra forma de realización están sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br ó -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- 10 En una forma de realización de la invención, arilo que representa R1 ó R2 representa fenilo, y en otra forma de realización hetarilo que representa R1 ó R2 representa tienilo, en donde fenilo y tienilo pueden estar sin sustituir o bien estar sustituidos como se indica. En una forma de realización de la invención, los grupos sustituidos que representan R1 ó R2 están sustituidos con uno o dos de los sustituyentes indicados, que pueden ser iguales o diferentes.
- 15 En una forma de realización de la invención, el anillo que forman R3 y R4 junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, es saturado o bien contiene uno o dos enlaces dobles en el anillo, en otra forma de realización es saturado o bien contiene un enlace doble en el anillo, en otra forma de realización es saturado, en otra forma de realización contiene un enlace doble en el anillo. En una forma de realización, el anillo que forman R3 y R4 junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos es un anillo de 5 miembros a 6 miembros, en otra forma de realización es un anillo de 5 miembros, en otra realización es un anillo de 6 miembros. En una forma de realización, el anillo que forman R3 y R4 junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos se compone sólo de átomos de carbono, con excepción del átomo de nitrógeno portador del grupo R3, o bien uno de los átomos de carbono del anillo está reemplazado por O, S, SO, SO<sub>2</sub> ó N-R5, en otra forma de realización, el anillo que forman R3 y R4 junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos se compone sólo de átomos de carbono, con excepción del átomo de nitrógeno portador del grupo R3. Si en el anillo que forman R3 y R4 junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos está presente más de un heteroátomo de anillo, incluyendo el átomo de nitrógeno portador del grupo R3, en una forma de realización de la invención dos heteroátomos de anillo no se encuentran en posiciones adyacentes del anillo. Si están reemplazados átomos de carbono del anillo por O, S, SO, SO<sub>2</sub> ó N-R5, en una forma de realización están reemplazados por O, S ó N-R5, en otra forma de realización por O ó S, en otra forma de realización por O, en otra forma de realización por S, en otra forma de realización por S, SO ó SO<sub>2</sub>, en otra forma de realización por N-R5. En una forma de realización, el anillo que forman R3 y R4 junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos es un anillo de pirrolidina, anillo de piperidina, anillo de tetrahidropiridina, anillo de tiazolidina, anillo de oxazolidina, anillo de tiomorfolina, anillo de morfolina o anillo de piperazina, en otra forma de realización un anillo de pirrolidina, anillo de piperidina, anillo de tiazolidina, anillo de oxazolidina, anillo de tiomorfolina, anillo de morfolina o anillo de piperazina, en otra forma de realización un anillo de pirrolidina, anillo de piperidina, anillo de tiazolidina, anillo de morfolina o anillo de piperazina, en otra forma de realización un anillo de pirrolidina, anillo de piperidina, anillo de tiazolidina o anillo de morfolina, en otra forma de realización un anillo de pirrolidina o anillo de piperidina, todos los cuales pueden estar sin sustituir o bien estar sustituidos como se indica.
- 40 En una forma de realización, el anillo que forman R3 y R4 junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -OH, -NH-R7, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ó -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra forma de realización está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -OH, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ó -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra forma de realización está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, -OH, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra forma de realización está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, -OH, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ó -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- En una forma de realización de la invención, X representa N-R6, en otra realización representa O.
- 50 En una forma de realización de la invención, Y representa C(O), CH<sub>2</sub> ó C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, en otra forma de realización representa C(O) ó C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, en otra forma de realización representa C(O), en otra forma de realización representa CH<sub>2</sub> ó C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- En una forma de realización de la invención, R5 representa hidrógeno, -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ó -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, en otra forma de realización representa hidrógeno, -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ó -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra forma de realización representa hidrógeno, -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ó -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra forma de realización representa hidrógeno ó -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).
- 60 En una forma de realización de la invención, R7 representa hidrógeno, -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ó -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en otra forma de realización representa hidrógeno, -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ó -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra forma de realización representa hidrógeno ó -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

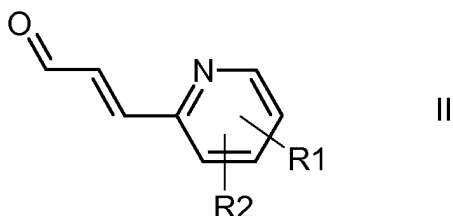


En una forma de realización de la invención, R6 representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) ó C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en otra forma de realización representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) ó -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo, en otra forma de realización representa -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) ó -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo, en otra forma de realización representa -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ó -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), en otra forma de realización representa -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En una forma de realización, -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) que representa R6 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en otra forma de realización es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, en otra forma de realización es ciclopropilo o ciclobutilo, en otra forma de realización es ciclopropilo.

La invención se refiere a todas las combinaciones de definiciones de los compuestos de la fórmula I y una o varias de las formas de realización descritas, así como también a todas las combinaciones de definiciones de los compuestos de la fórmula I y una o varias de las formas de realización descritas y/o uno o varios de los significados específicos descritos que un grupo puede tener en los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos según la invención se pueden preparar por procedimientos bien conocidos o por procedimientos descritos en la presente memoria. La invención se refiere también a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I y/o una forma estereoisómera o tautómera del compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de la fórmula I según el cual se puedan preparar los compuestos de la fórmula I, sus formas estereoisómeras o tautómeras o sus sales fisiológicamente aceptables, y que está caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II,

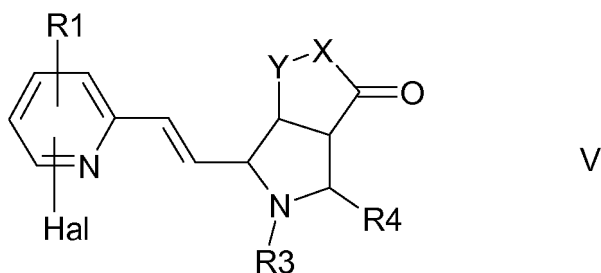


en donde los radicales R1 y R2 son como se han definido en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula III y un compuesto de la fórmula IV,



en donde los radicales X, Y, R3 y R4 son como se han definido en la fórmula I, en presencia de un disolvente a 20°C hasta 120°C para proporcionar un compuesto de la fórmula I; o bien

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V,



en donde los radicales X, Y, R1, R3 y R4 son como se han definido en la fórmula I y Hal tiene el significado de cloro, bromo, yodo o triflato (trifluorometansulfonilo), con un compuesto de la 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 o mezcla de disolventes adecuada, para proporcionar un compuesto de la fórmula I; o bien

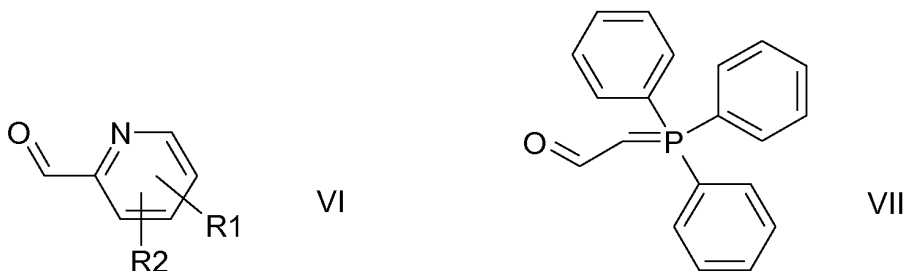
c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde X tiene el significado de NH, con un agente alquilante adecuado en presencia de una base en un disolvente inerte adecuado, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, para proporcionar un compuesto de la fórmula I en donde X tiene el significado de N-R6 y R6 significa -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) ó -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo; o bien

d) se separa el compuesto de la fórmula I preparado por los procedimientos a) hasta c), o bien un precursor adecuado de la fórmula I que, debido a su estructura química, se presenta en formas enantiómeras o

diastereómeras, por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como por ejemplo aminoácidos, separación de los diastereómeros con ellos obtenidos, y escisión de los grupos auxiliares quirales para dar los enantiómeros o diastereómeros puros; o bien

- 5 e) se libera el compuesto de la fórmula I preparado por los procedimientos a) hasta d) o bien en forma libre o bien a partir de sales fisiológicamente inaceptables o bien, en caso de que estén presentes grupos ácidos o básicos, se transforma en una sal fisiológicamente aceptable.

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



10 u otro reactivo de iluro de fósforo adecuado en un disolvente adecuado y eventualmente a temperatura elevada. Los aldehídos de la fórmula VI están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar según procedimientos conocidos. Así, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar piridinaldehídos sustituidos con halógeno en presencia de catalizadores de metal de transición adecuados tales como paladio o níquel y sus complejos de fosfano con derivados de ácido bórico para dar derivados sustituidos con alquilo, arilo y hetarilo de la fórmula VI.

15 Los compuestos de la fórmula I ácidos o básicos pueden presentarse en la forma de sus sales o en forma libre. Se prefieren sales farmacológicamente aceptables, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o bien hidroclouros, sulfatos, hemisulfatos, metilsulfonatos, p-toluensulfonatos, todos los fosfatos posibles, y sales de aminoácidos, bases o ácidos carboxílicos naturales tales como lactatos, citratos, tartratos, acetatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, maleatos o pamoatos. La preparación de sales fisiológicamente aceptables a partir de compuestos de la fórmula I aptos para la formación de sales, con inclusión de sus formas estereoisómeras, según la etapa de procedimiento c), se lleva a cabo de manera en sí conocida. Si los compuestos de la fórmula I contienen funcionalidad ácida, se pueden formar con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina, sales estables de metal alcalino, metal alcalinotérreo o de amonio eventualmente sustituidas. Los grupos básicos de los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido con ácidos. Entran en consideración para ello ácidos tanto inorgánicos como orgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, 4-bromobencensulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxi-etansulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden contener varios átomos de carbono asimétricos y aparecer en forma de diastereómeros o enantiómeros o mezclas de los mismos. Si el compuesto de la fórmula I aparece como mezcla de diastereómeros o enantiómeros o bien resulta como mezcla de los mismos en la síntesis elegida, se puede separar en los estereoisómeros puros, ya sea por cromatografía sobre un material de soporte eventualmente quiral o bien, si el compuesto racémico de la fórmula I es apto para la formación de sal, también es posible llevar a cabo una cristalización fraccionada de las sales diastereómeras formadas con una base o ácido ópticamente activos como sustancia auxiliar. Son adecuadas como fases estacionarias quirales adecuadas para la separación por cromatografía en capa fina o cromatografía en columna de enantiómeros, por ejemplo, soportes de gel de sílice modificados (denominados fases de Pirkle) e hidratos de carbono de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. Para fines analíticos, también es posible utilizar métodos de cromatografía de gases sobre fases estacionarias quirales después de la correspondiente derivatización, conocida para el experto. Para la separación de enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, se forman las sales diastereómeras de diferente solubilidad con una base ópticamente activa, por lo general comercialmente asequible, tal como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina, se aísla como sólido el componente más difícilmente soluble, se precipita a partir de las aguas madres el diastereoisómero más fácilmente soluble, y a partir de las sales diastereoisómeras obtenidas de esta manera se obtienen los enantiómeros puros. Es posible de la misma manera, en principio, transformar los compuestos racémicos de la fórmula I que contienen un grupo básico tal como un grupo amino, con ácidos ópticamente activos tales como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico, y ácido (+)- y (-)-mandélico, en los enantiómeros puros. También es posible transformar compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina, con aminoácidos enantioméricamente puros

5 correspondientemente activados o eventualmente N-prottegidos, en los correspondientes ésteres o amidas, o bien, a la inversa, transformar en las amidas ácidos carboxílicos quirales, con aminoácidos enantioméricamente puros protegidos en carboxi, o bien con ácidos hidroxicarboxílicos enantioméricamente puros, tales como ácido láctico, en los correspondientes ésteres quirales. La quiralidad del radical de aminoácido o radical de alcohol introducido en forma enantioméricamente pura se puede utilizar después para separar los isómeros, realizando una separación de los diastereómeros ahora presentes mediante cristalización o cromatografía sobre fases estacionarias adecuadas y, a continuación, eliminando de nuevo por métodos adecuados la parte quiral de la molécula incluida.

10 Se presenta además en algunos de los compuestos de la invención la posibilidad de emplear productos de partida diastereoméricamente o enantioméricamente puros para preparar las estructuras de esqueleto. Se pueden emplear así también otros procedimientos o procedimientos simplificados para purificar los productos finales. Estos productos de partida han sido preparados previamente en forma enantioméricamente o diastereoméricamente pura por procedimientos conocidos en la bibliografía. Esto puede significar, en especial, que en la síntesis de los esqueletos básicos, o bien se emplean procedimientos enantioselectivos, o bien se lleva a cabo una separación de enantiómeros o separación de diastereómeros en etapas sintéticas más tempranas y no sólo en la etapa de los productos finales. Se puede lograr asimismo una simplificación de las separaciones procediendo en dos etapas o en varias etapas.

20 La invención se refiere también a medicamentos y preparaciones farmacéuticas caracterizadas por un contenido eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de la fórmula I y/o una forma estereoisómera o tautómera del compuesto de la fórmula I, junto con una sustancia vehiculante farmacéuticamente adecuada y fisiológicamente aceptable, sustancia aditiva y/u otras sustancias activas y auxiliares. La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula I y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de la fórmula I, para uso como un producto farmacéutico o sustancia activa en un medicamento.

25 En virtud de las propiedades farmacológicas, los compuestos según la invención son adecuados por ejemplo para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que se pueden tratar mediante una inhibición del receptor 1 activado por proteasa (PAR1). Así, los compuestos según la invención son adecuados tanto para una aplicación profiláctica como para una aplicación terapéutica en seres humanos. Son adecuados tanto para un tratamiento agudo como para un tratamiento crónico en una terapia a largo plazo. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en pacientes que sufren de alteraciones del bienestar o enfermedades que van acompañadas de trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o alteraciones fibróticas. Entre éstas se cuentan el infarto de miocardio, la angina de pecho y todas las demás formas del síndrome coronario agudo, el accidente cerebrovascular agudo o su prevención secundaria, las enfermedades vasculares periféricas, la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar, sucesos embólicos o trombóticos causados por arritmias cardíacas, sucesos cardiovasculares tales como reestenosis después de revascularización, angioplastia e intervenciones similares tales como implantes de endoprótesis vasculares (stents) y operaciones de derivación vascular (bypass).

40 Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear además en todos las intervenciones que conducen a un contacto de la sangre con superficies extrañas, como ocurre en el caso de pacientes en diálisis y pacientes con catéteres permanentes. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear para reducir el riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como operaciones de rodilla y de la articulación de la cadera. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros sucesos intravasculares que van acompañados de una inflamación.

45 Los compuestos de la fórmula I son adecuados además para la profilaxis y tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus consecuencias. Se ha implicado a trastornos del sistema hemostático (por ejemplo depósitos de fibrina) en mecanismos que conducen a crecimiento tumoral y metástasis tumoral, así como en enfermedades articulares inflamatorias y degenerativas tales como la artritis reumatoide y la artrosis. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para retrasar o prevenir tales procesos.

50 Otras indicaciones para el empleo de los compuestos de la fórmula I son alteraciones fibróticas del 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. Los compuestos de la fórmula I también son adecuados para la prevención y/o tratamiento de formación de cicatrices.

55 La aplicación de los medicamentos según la invención se puede realizar, por ejemplo, mediante administración por vía oral, inhalatoria, rectal o transdérmica, o bien por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración por vía oral. Es posible el recubrimiento con compuestos de la fórmula I de endoprótesis vasculares y de otras superficies que entran en contacto con sangre en el cuerpo.

La invención también se refiere a un procedimiento para preparar un medicamento, que está caracterizado porque se lleva a una forma de administración adecuada al menos un compuesto de la fórmula I con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente aceptable y eventualmente otras sustancias activas, sustancias aditivas o sustancias auxiliares adecuadas.

Son formas de preparación sólidas o galénicas adecuadas, por ejemplo, gránulos, polvos, grageas, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, zumos, suspensiones, emulsiones, gotas o soluciones inyectables, así como preparados con liberación retardada de sustancia activa, en cuya preparación se utilizan agentes auxiliares habituales, tales como sustancias vehiculantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, agentes deslizantes o agentes lubricantes, sustancias saborizantes, agentes edulcorantes e inductores de la disolución. Como sustancias auxiliares frecuentemente utilizadas se mencionarán carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, albúmina láctea, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, aceite de cacahuete o aceite de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos tales como glicerol.

Preferiblemente, los preparados farmacéuticos se fabrican y se administran en unidades de dosificación en las cuales cada unidad comprende como componente activo una dosis determinada del compuesto de la fórmula I según la invención. En el caso de unidades de dosificación sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios, esta dosis puede ascender hasta aproximadamente 1.000 mg, con preferencia aproximadamente de 50 mg a 300 mg, y en el caso de soluciones inyectables en forma de ampollas, hasta aproximadamente 300 mg, con preferencia aproximadamente de 10 mg a 100 mg.

Para el tratamiento de un paciente adulto de aproximadamente 70 kg de peso están indicadas, dependiendo de la eficacia del compuesto de la fórmula I, dosis diarias de aproximadamente 2 mg a 1.000 mg de sustancia activa, con preferencia aproximadamente de 50 mg a 500 mg. Sin embargo, en algunas circunstancias también se pueden administrar dosis diarias superiores o inferiores. La administración de la dosis diaria se puede efectuar tanto por una sola administración en forma de una unidad de dosificación separada o también varias unidades de dosificación más pequeñas, como por una administración múltiple de dosis divididas, a intervalos determinados.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como monoterapia y también en combinación o junto con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias con actividad profibrinolítica, antihipertensivos, reguladores del azúcar en sangre, agentes reductores lipídicos y antiarrítmicos. Como inhibidores de la agregación plaquetaria entran en consideración a este respecto inhibidores de ciclooxigenasa 1 tales como aspirina, antagonistas irreversibles de P2Y<sub>12</sub> tales como clopidogrel o prasugrel, antagonistas reversibles de P2Y<sub>12</sub> tales como cangrelor o AZD6140 y antagonistas de tromboxano A<sub>2</sub>/prostaglandina H<sub>2</sub> tales como terutroban. Se han podido demostrar, por ejemplo, efectos aditivos de bloqueo de PAR1 en combinación con bloqueo de P2Y<sub>12</sub> (M. Chintala *et al.*, Eur. Heart J. 28 (Abstract Supplement 1): 188, 2007).

### Ejemplos

Los compuestos preparados se han caracterizado por regla general a través de datos espectroscópicos y cromatográficos, en especial espectros de masas (MS) y tiempos de retención en HPLC (Rt; en minutos), que se obtuvieron mediante caracterización por HPLC/MS analítica combinada (LC/MS). En la caracterización por MS, se indica por regla general el número másico (m/z) del pico del ión molecular (M ó M<sup>+</sup>) o de un ion relacionado, tal como el ión M+1 (o M+1<sup>+</sup>; ion molecular protonado M+H<sup>+</sup>), que se haya formado dependiendo del método de ionización utilizado. Generalmente se utilizó el método de ionización de ionización por electroespray (ESI). Se utilizaron los siguientes métodos LC/MS:

#### 40 Método D

Columna: YMC J'sphere ODS H80 20×2,1 mm, 4 μm  
 Disolvente: MeCN:H<sub>2</sub>O + 0,05% de TFA (caudal 1 mL/minuto)  
 Gradiente: de 4:96 (0 minutos) a 95:5 (2 minutos) a 95:5 (2,4 minutos) a 96:4 (2,45 minutos)  
 Ionización: ESI<sup>+</sup>

#### 45 Método J

Columna: Luna C18 10×2 mm, 3 μm  
 Disolvente: MeCN + 0,05% de TFA:H<sub>2</sub>O + 0,05% de TFA (caudal 1,1 mL/minuto)  
 Gradiente: 7:93 (0 minutos) a 95:5 (1,2 minutos) a 95:5 (1,4 minutos) a 7:93 (1,45 minutos)  
 Ionización: ESI<sup>+</sup>

Se realizó una caracterización de los compuestos por espectroscopía de <sup>1</sup>H-NMR. Las abreviaturas utilizadas se explican o bien corresponden a las convenciones habituales. La evaporación de los disolventes se llevó a cabo por regla general bajo presión reducida a temperaturas de 35 °C a 45 °C en un evaporador rotatorio y se describe con "se libera de disolvente", "se concentra", "se evapora" o "se elimina el disolvente". Las reacciones se llevaron a cabo en aparatos de reacción corrientes tales como matraces de una boca o de varias bocas que, si no se describe de otro modo, tenían volúmenes de de 5 ml a 2000 ml adaptados a la necesidad y estaban equipados con septum, tapones, condensador, agitador u otros elementos del equipo según se requiriese. Si no se indica otra cosa, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo de argón como gas protector y se agitaron con agitadores magnéticos.

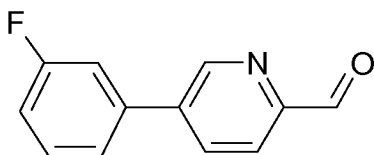
Abreviaturas utilizadas:

Boc	terc-butoxicarbonilo
DCM	diclorometano
DMSO	sulfóxido de dimetilo
sat.	saturado
5 MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Rt	tiempo de retención
TA	temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C)
TFA	ácido trifluoroacético

10 En las reacciones se forman por regla general varios diastereómeros, que se pueden separar como mezclas racémicas mediante cromatografía en columna. Si no se indica la asignación de estas mezclas racémicas a configuraciones determinadas, ésta aún no se ha realizado de manera inequívoca. Del mismo modo, tampoco se ha realizado aún la asignación absoluta de los diastereómeros puros que se obtienen a partir de las mezclas racémicas mediante cromatografía quiral en columna. Cuando se indica una estereoquímica definida, la asignación se ha efectuado a partir de las constantes de acoplamiento de los átomos de hidrógeno en el anillo de pirrol por métodos de espectroscopia de NMR.

## Ejemplo 1

## 5-(3-Fluorofenil)piridin-2-carbaldehído

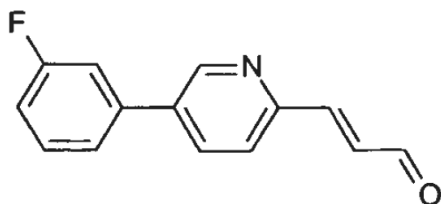


20 Se agita a 100 °C bajo argón durante 2 horas la mezcla de 2 g de 5-bromopiridin-2-carbaldehído, 1,96 g de ácido 3-fluorofenilborónico, 11,2 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 160 ml de tolueno, 60 ml de agua, 60 ml de etanol y 0,93 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Se evaporan los disolventes y se dispersa el residuo en 100 ml de agua, y se extrae el producto con 2 porciones de 30 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 30 ml de solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se recrystaliza en 28 ml de isopropanol el residuo resultante:

25 Rendimiento: 1,3 g, LC/MS (método D): m/z = 202 (M+1); Rt = 1,317 minutos

## Ejemplo 2

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

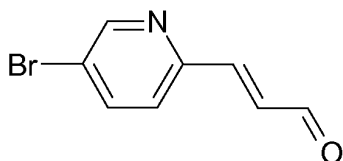


30 Se agitan a TA durante una noche 584 mg de 5-(3-fluorofenil)piridin-2-carbaldehído y 883 mg de (trifenilfosforaniliden)acetaldehído. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 99,5:0,5).

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

## Ejemplo 3

## 35 (E)-3-(5-Bromopiridin-2-il)propenal

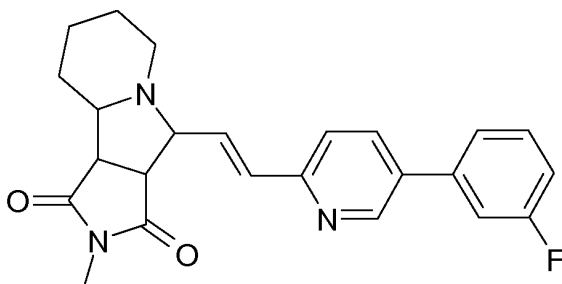


Se agitan a TA durante una noche 818 mg de (trifenilfosforaniliden)acetaldehído y 500 mg de 5-bromopiridin-2-carbaldehído. Se eliminan bajo presión reducida las porciones volátiles y se purifica el residuo mediante una cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 99:1).

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

## Ejemplo 4

4-[(E)-2-[5-(3-Fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona (2 mezclas racémicas)



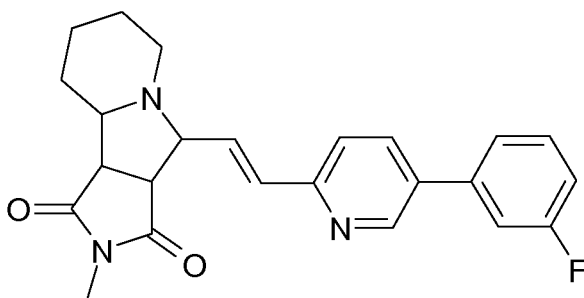
- 5 Se calienta a ebullición durante 2 horas la mezcla de 235 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 133 mg de ácido D-pipecólico, 115 mg de N-metilmaleimida y 30 ml de MeCN. Se eliminan bajo presión reducida las fracciones volátiles y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 97:3). De esta manera se aíslan 2 fracciones puras.

Rendimientos: Mezcla racémica 1: 275 mg; LC/MS (método D): m/z = 406 (M+1); Rt = 0,985 minutos

Mezcla racémica 2: 115 mg; LC/MS (método D): m/z = 406 (M+1); Rt = 0,994 minutos

## 10 Ejemplo 5

4-[(E)-2-[5-(3-Fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona (2 diastereómeros)



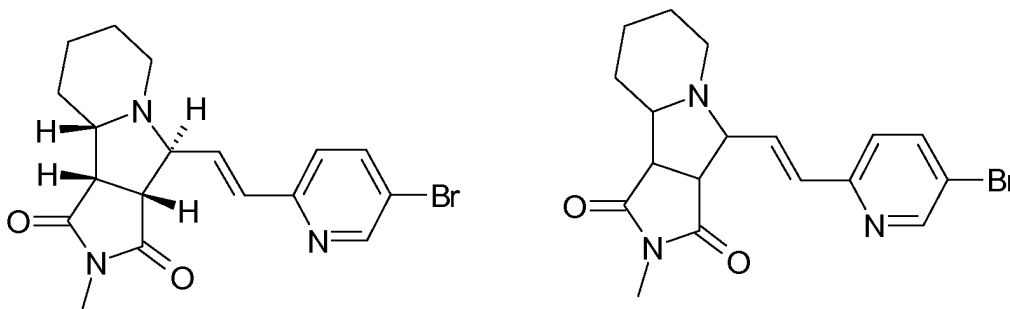
- 15 Se separa la mezcla racémica 2 del Ejemplo 4 mediante una cromatografía quiral (columna de HPLC: Chiralcel OJ-H/62, 250x4,6 mm, eluyente: MeOH + 0,1% de dietilamina, caudal: 1 ml/ minuto, 30 °C), y proporciona 2 diastereómeros puros de configuración absoluta aún desconocida.

Rendimientos: Diastereómero 1: 43 mg; LCMS: (M+1): 406; Rt = 6,27 minutos

Diastereómero 2: 42,5 mg; LC/MS: (M+1): 406; Rt = 7,64 minutos

## Ejemplo 6

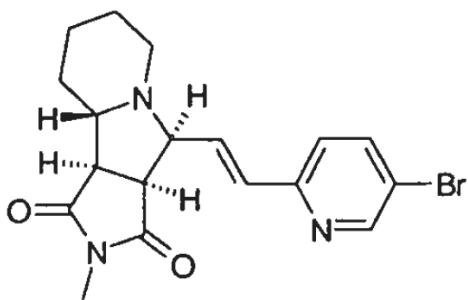
4-[(E)-2-(5-Bromopiridin-2-il)vinil]-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona (3 mezclas racémicas)



20

Mezcla racémica 1

Mezcla racémica 2



Mezcla racémica 3

- 5 Se hierve a reflujo durante 2 horas la mezcla de 820 mg de (E)-3-(5-bromopiridin-2-il)propenal, 500 mg de ácido D-pipecólico, 430 mg de N-metilmaleimida y 20 ml de MeCN. Se eliminan los disolventes y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:DCM = 3:1). Con este método se obtienen 3 fracciones puras.

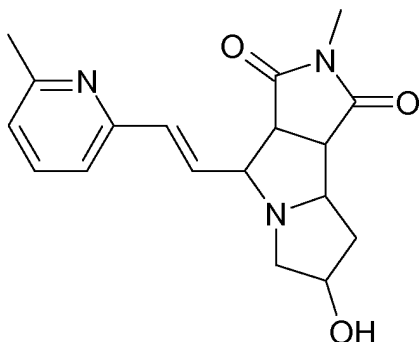
Rendimiento: Mezcla racémica 1: 414 mg; LC/MS (método J): m/z = 391 (M+1); Rt = 0,598 minutos

Mezcla racémica 2: 162 mg; LC/MS (método J): m/z = 391 (M+1); Rt = 0,583 minutos

Mezcla racémica 3: 385 mg; LC/MS (método J): m/z = 391 (M+1); Rt = 0,600 minutos

10 Ejemplo 7

7-Hidroxi-2-metil-4-[(E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil]hexahidropirrol[3,4-a]pirrolizina-1,3-diona (2 mezclas racémicas)



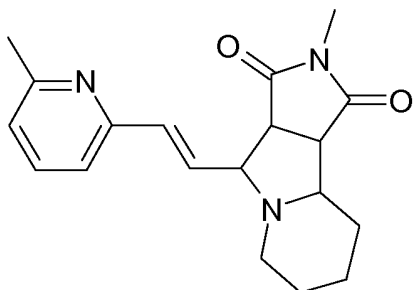
El compuesto del título se prepara de manera análoga partiendo de 100 mg de (E)-3-(6-metilpiridin-2-il)propenal, 75 mg de N-metilmaleimida y 100 mg de cis-4-hidroxi-L-prolina.

- 15 Rendimientos: Mezcla racémica 1: 15 mg; LC/MS (método J): m/z = 328 (M+1); Rt = 0,106 minutos

Mezcla racémica 2: 173 mg; LC/MS (método J): m/z = 328 (M+1); Rt = 0,102 minutos

Ejemplo 8

2-Metil-4-[(E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil]octahidropirrol[3,4-a]indolizina-1,3-diona (3 mezclas racémicas)



- 20 El compuesto del título se obtiene de manera análoga partiendo de 100 mg de (E)-3-(6-metilpiridin-2-il)propenal, 76 mg de N-metilmaleimida y 78 mg de ácido pipecólico. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 2:98).

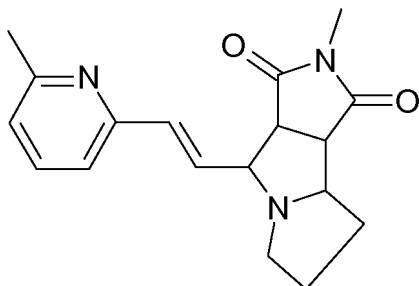
Rendimientos: Mezcla racémica 1: 27 mg; LC/MS (método J): m/z = 326 (M+1); Rt = 0,164 minutos

Mezcla racémica 2: 71 mg; LC/MS (método J): m/z = 326 (M+1); Rt = 0,155 minutos

- 25 Mezcla racémica 3: 44 mg; LC/MS (método J): m/z = 326 (M+1); Rt = 0,125 minutos

## Ejemplo 9

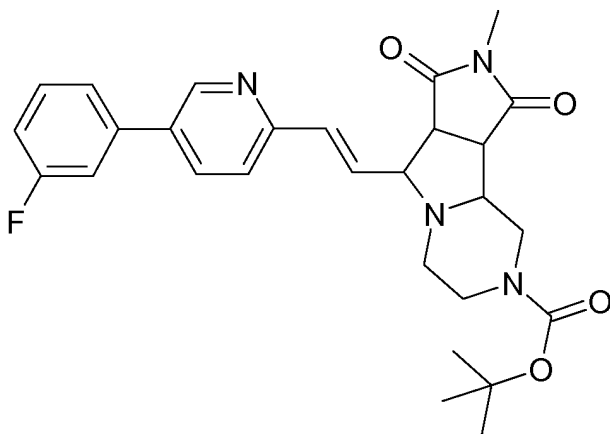
2-Metil-4-[(E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil]hexahidropirrolo[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona (3 mezclas racémicas)



- 5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga partiendo de 100 mg de (E)-3-(6-metilpiridin-2-il)propenal, 76 mg de N-metilmaleimida y 78 mg de L-prolina. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 2:98).  
 Rendimientos: Mezcla racémica 1: 38 mg, LC/MS (método J): m/z = 312 (M+1); Rt = 0,106 minutos  
 Mezcla racémica 2: 34 mg; LC/MS (método J): m/z = 312 (M+1); Rt = 0,114 minutos  
 Mezcla racémica 3: 66 mg; LC/MS (método J): m/z = 312 (M+1); Rt = 0,113 minutos

## 10 Ejemplo 10

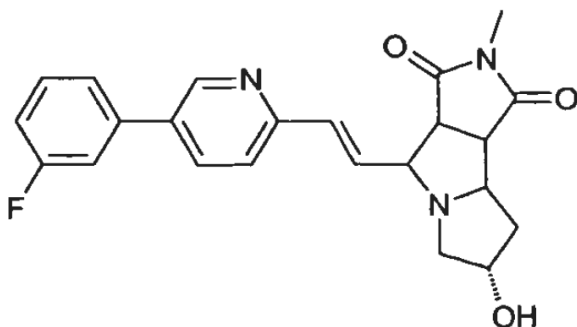
Ester terc-butílico de ácido (8-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metil-1,3-dioxodecahidro-2,5,7a-triazaciclopenta[a]inden-5-carboxílico (2 mezclas racémicas)



- 15 Se calienta a reflujo durante 2 horas la mezcla de 50 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 50 mg de ácido 4-Boc-piperazin-2-carboxílico, 24 mg de N-metilmaleimida y 2 ml de MeCN. Se eliminan bajo presión reducida las porciones volátiles y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 98:2). De esta manera se aíslan 2 fracciones puras.  
 Rendimientos: Mezcla racémica 1: 11 mg; LC/MS (método J): m/z = 507 (M+1); Rt = 0,933 minutos  
 Mezcla racémica 2: 10 mg; LC/MS (método J): m/z = 507 (M+1); Rt = 0,879 minutos

## 20 Ejemplo 11

(S)-4-[(E)-2-[5-(3-Fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-7-hidroxi-2-metilhexahidropirrolo[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona (4 mezclas racémicas)



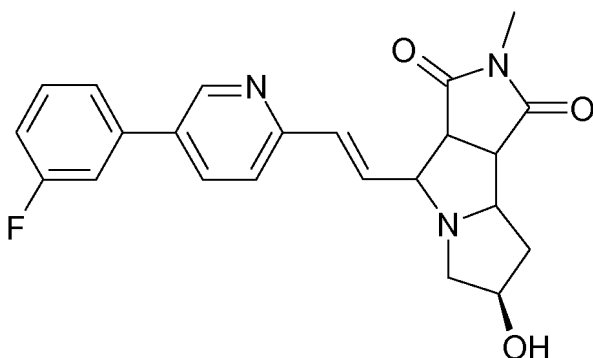


Se calienta a ebullición durante 4 horas la mezcla de 100 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 64 mg de ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico, 54 mg de N-metilmaleimida y 4 ml de MeCN. Se eliminan bajo presión reducida las porciones volátiles y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 5:95). De esta manera se aíslan como mezclas racémicas 4 fracciones puras.

- 5 Rendimientos: Mezcla racémica 1: 47 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,667 minutos  
 Mezcla racémica 2: 17 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,664 minutos  
 Mezcla racémica 3: 18 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,667 minutos  
 Mezcla racémica 4: 18 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,673 minutos

## Ejemplo 12

- 10 (R)-4-[(E)-2-[5-(3-Fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-7-hidroxi-2-metilhexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona (4 mezclas racémicas)

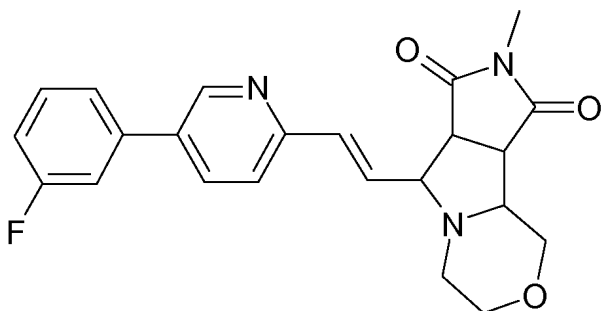


El compuesto del título se obtiene de manera análoga partiendo de 100 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 54 mg de N-metilmaleimida y 64 mg de ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 5:95). De esta manera se aíslan como mezclas racémicas 4 fracciones puras.

- 15 Rendimientos: Mezcla racémica 1: 12 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,668 minutos  
 Mezcla racémica 2: 62 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,665 minutos  
 Mezcla racémica 3: 18 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,669 minutos  
 20 Mezcla racémica 4: 32 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,672 minutos

## Ejemplo 13

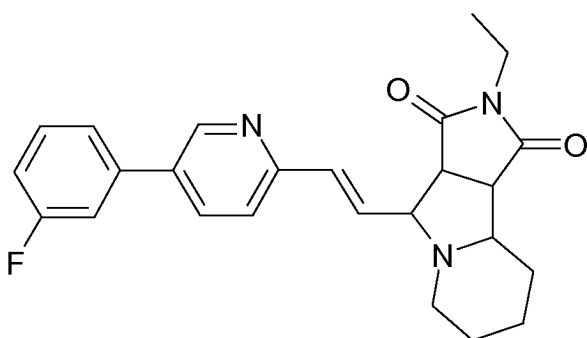
6-[(E)-2-[5-(3-Fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-8-metilhexahidropirrol[3',4':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7,9-diona (3 mezclas racémicas)



- 25 El compuesto del título se obtiene de manera de manera análogamente partiendo de 100 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 49 mg de N-metilmaleimida y 58 mg de ácido morfolin-3-carboxílico. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 2:98). De esta manera se aíslan como mezclas racémicas 3 fracciones puras.  
 Rendimientos: Mezcla racémica 1: 40 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,738 minutos  
 30 Mezcla racémica 2: 39 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,735 minutos  
 Mezcla racémica 3: 20 mg; LC/MS (método J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,697 minutos

## Ejemplo 14

2-Etil-4-[(E)-2-[5-(3-Fluorofenil)piridin-2-il]vinil]octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona (3 mezclas racémicas)



El compuesto del título se obtiene de manera análoga partiendo de 100 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 55 mg de N-etilmaleimida y 57 mg de ácido D,L-pipecólico. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 1:99). De esta manera se aíslan como mezclas racémicas 3 fracciones puras.

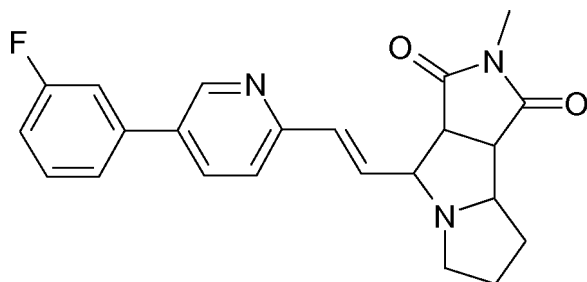
Rendimientos: Mezcla racémica 1: 58 mg; LC/MS (método J): m/z = 420 (M+1); Rt = 0,747 minutos

Mezcla racémica 2: 16 mg; LC/MS (método J): m/z = 420 (M+1); Rt = 0,758 minutos

Mezcla racémica 3: 56 mg; LC/MS (método J): m/z = 420 (M+1); Rt = 0,745 minutos

Ejemplo 15

4-{(E)-2-[5-(3-Fluorofenil)piridin-2-il]vinil}-2-metilhexahidropirrolo[3,4-a]pirrolizina-1,3-diona (3 mezclas racémicas)



El compuesto del título se obtiene de manera análoga partiendo de 100 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 49 mg de N-metilmaleimida y 51 mg de D,L-prolina. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 1:99). De esta manera se aíslan como mezclas racémicas 3 fracciones puras.

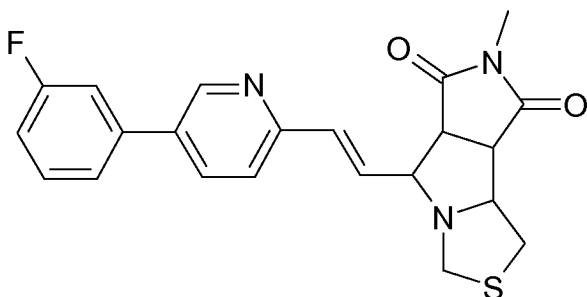
Rendimientos: Mezcla racémica 1: 8 mg; LC/MS (método J): m/z = 392 (M+1); Rt = 0,955 minutos

Mezcla racémica 2: 57 mg; LC/MS (método J): m/z = 392 (M+1); Rt = 0,959 minutos

Mezcla racémica 3: 100 mg; LC/MS (método J): m/z = 392 (M+1); Rt = 0,954 minutos

Ejemplo 16

5-{(E)-2-[5-(3-Fluorofenil)piridin-2-il]vinil}-7-metiltetrahidropirrolo[3',4':3,4]pirrolo[1,2-c]tiazol-6,8-diona (3 mezclas racémicas)



El compuesto del título se obtiene de manera análoga partiendo de 100 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 49 mg de N-metilmaleimida y 59 mg de ácido D-tiazolidin-4-carboxílico. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 3:97). De esta manera se aíslan como mezclas racémicas 3 fracciones puras.

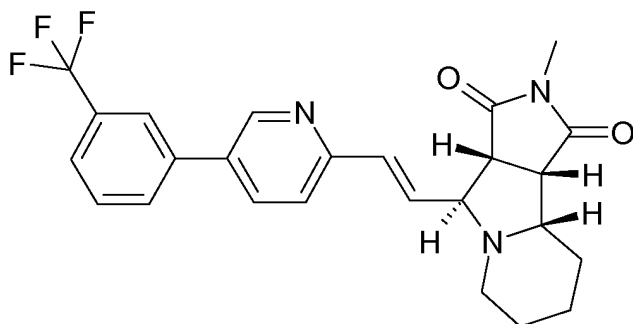
Rendimientos: Mezcla racémica 1: 25 mg; LC/MS (método J): m/z = 410 (M+1); Rt = 0,814 minutos

Mezcla racémica 2: 37 mg; LC/MS (método J): m/z = 410 (M+1); Rt = 0,824 minutos

Mezcla racémica 3: 24 mg; LC/MS (método J): m/z = 410 (M+1); Rt = 0,809 minutos

## Ejemplo 17

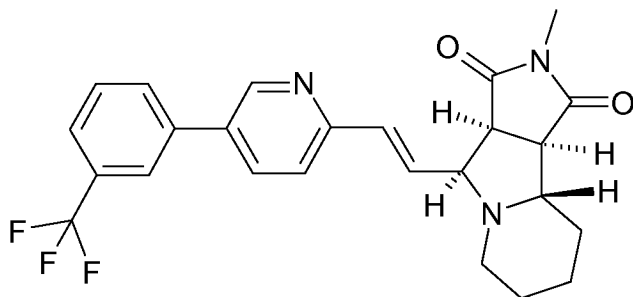
2-Metil-4-{(E)-2-[5-(3-trifluorometilfenil)piridin-2-il]vinil}octahidropirrolo[3,4-a]indolizin-1,3-diona (mezcla racémica)



- 5 Se agita a 100 °C durante 5 horas la mezcla consistente en 42 mg de 4-[(E)-2-(5-bromopiridin-2-il)vinil]-2-metiloctahidropirrolo[3,4-a]indolizin-1,3-diona (del Ejemplo 6, mezcla racémica 1), 2,5 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 25 mg de ácido 3-trifluorometilfenilborónico, 37 mg de carbonato de potasio, 1,5 ml de tolueno, 0,3 ml de etanol y 0,75 ml de agua. Después de enfriar se toma la mezcla en 20 ml de agua y se extrae el producto por agitación con 20 ml de acetato de etilo. Después de secar y concentrar la fase orgánica se obtiene un aceite. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 1:99).
- 10 Rendimiento: 36 mg; LC/MS (método J): m/z = 456 (M+1); Rt = 0,80 minutos

## Ejemplo 18

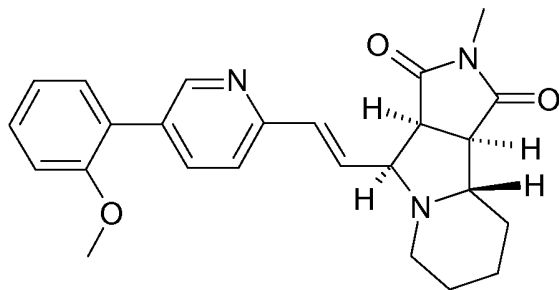
2-Metil-4-{(E)-2-[5-(3-trifluorometilfenil)piridin-2-il]vinil}octahidropirrolo[3,4-a]indolizin-1,3-diona (mezcla racémica)



- 15 El compuesto del título se prepara de manera análoga al compuesto del Ejemplo 17 a partir de 45 mg de 4-[(E)-2-(5-bromopiridin-2-il)vinil]-2-metiloctahidropirrolo[3,4-a]indolizin-1,3-diona (del Ejemplo 6, mezcla racémica 3) y 26 mg de ácido 3-trifluorometilfenilborónico.
- Rendimiento: 33 mg; LC/MS (método J): m/z = 456 (M+1); Rt = 0,799 minutos

## Ejemplo 19

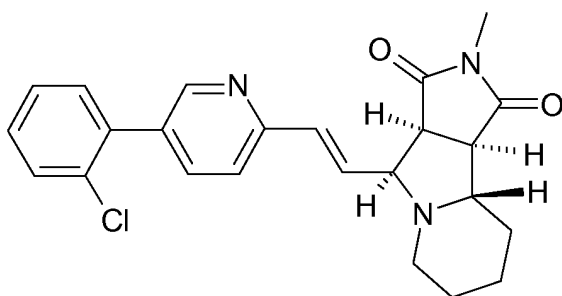
4-{(E)-2-[5-(2-Metoxifenil)piridin-2-il]vinil}-2-metiloctahidropirrolo[3,4-a]indolizin-1,3-diona (mezcla racémica)



- 20 El compuesto del título se prepara de manera análoga al compuesto del Ejemplo 17 a partir de 42 mg de 4-[(E)-2-(5-bromopiridin-2-il)vinil]-2-metiloctahidropirrolo[3,4-a]indolizin-1,3-diona (del Ejemplo 6, mezcla racémica 3) y 18 mg de ácido 2-metoxifenilborónico.
- Rendimiento: 15 mg; LC/MS (método J): m/z = 418 (M+1); Rt = 0,674 minutos

## Ejemplo 20

4-{(E)-2-[5-(2-Clorofenil)piridin-2-il]vinil}-2-metiloctahidropirrolo[3,4-a]indolizin-1,3-diona (mezcla racémica)

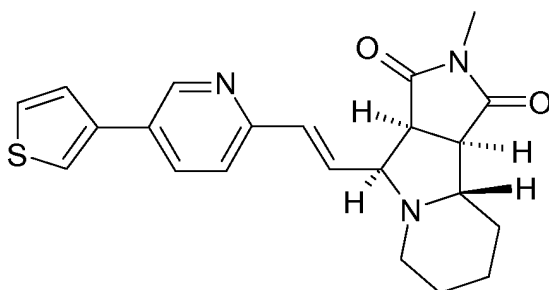


El compuesto del título se prepara de manera análoga al compuesto del Ejemplo 17 a partir de 42 mg de 4-[(E)-2-(5-bromopiridin-2-il)vinil]-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona (del Ejemplo 6, mezcla racémica 3) y 18 mg de ácido 2-cloro-fenilborónico.

5 Rendimiento: 7 mg; LC/MS (método D): m/z = 422 (M+1); Rt = 1,044 minutos

Ejemplo 21

2-Metil-4-[(E)-2-(5-tiofen-3-ilpiridin-2-il)vinil]octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona (mezcla racémica)



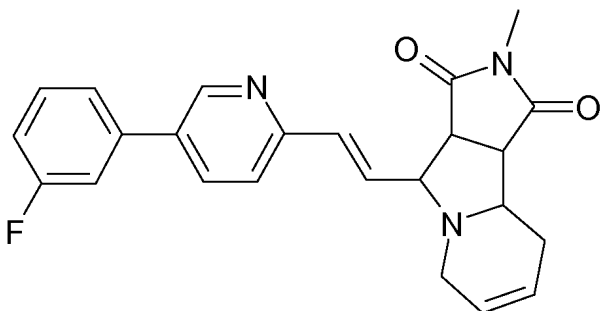
El compuesto del título se prepara de manera análoga al compuesto del Ejemplo 17 a partir de 42 mg de 4-[(E)-2-(5-bromopiridin-2-il)vinil]-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona (del Ejemplo 6, mezcla racémica 3) y 15 mg de ácido 3-tiofenborónico.

10 Rendimiento: 15 mg; LC/MS (método J): m/z = 394 (M+1); Rt = 0,617 minutos

Ejemplo 22

4-[(E)-2-[5-(3-Fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metil-3a,4,6,9,9a,9b-hexahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona (3 mezclas racémicas)

15



El compuesto del título se obtiene de manera análoga partiendo de 100 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 49 mg de N-metilmaleimida y 58 mg de hidrocloreuro de ácido 1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 2:98). De esta manera se aíslan como mezclas racémicas 3 fracciones puras.

20

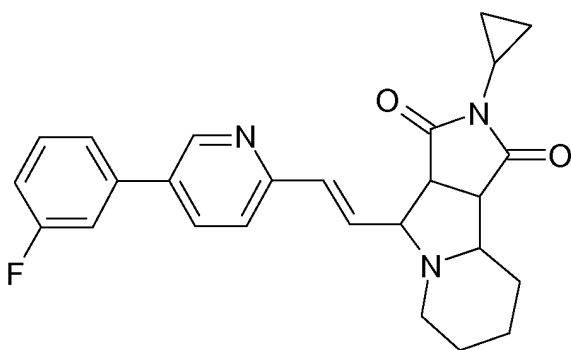
Rendimientos: Mezcla racémica 1: 11 mg; LC/MS (método J): m/z = 404 (M+1); Rt = 0,687 minutos

Mezcla racémica 2: 10 mg; LC/MS (método J): m/z = 404 (M+1); Rt = 0,691 minutos

Mezcla racémica 3: 20 mg; LC/MS (método J): m/z = 404 (M+1); Rt = 0,6692 minutos

Ejemplo 23

25 2-Ciclopropil-4-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona (2 mezclas racémicas)



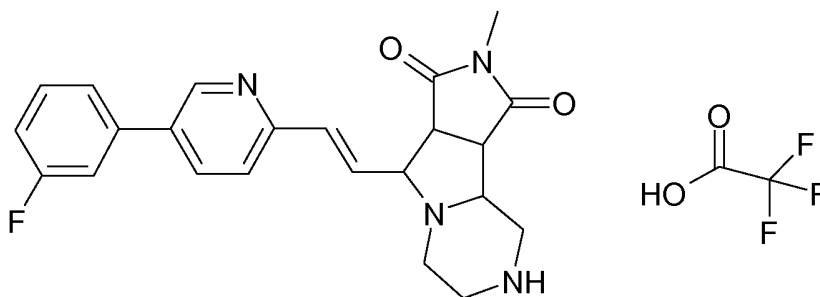
El compuesto del título se obtiene de manera análoga partiendo de 80 mg de (E)-3-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]propenal, 30 mg de N-ciclopropilmaleimida y 45 mg de ácido D,L-pipecólico. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM = 2:98). De esta manera se aíslan como mezclas racémicas 2 fracciones puras.

Rendimientos: Mezcla racémica 1: 50 mg; LC/MS (método J): m/z = 432 (M+1); Rt = 0,732 minutos

Mezcla racémica 2: 10 mg; LC/MS (método J): m/z = 432 (M+1); Rt = 0,736 minutos

#### Ejemplo 24

Sal de ácido trifluoroacético de 8-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metiloctahidro-2,5,7a-triazaclopenta[a]inden-1,3-diona



Se disuelven 100 mg de éster terc-butílico de ácido (8-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metil-1,3-dioxodecahidro-2,5,7a-triazaclopenta[a]inden-5-carboxílico (del Ejemplo 10) en 9 ml de diclorometano, y se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético. Se agita la mezcla durante 2 horas a TA, después se elimina el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM).

Rendimiento: 120 mg; LC/MS (método J): m/z = 407 (M+1); Rt = 0,595 minutos

#### Ejemplos farmacológicos

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

El ensayo farmacológico de las sustancias se llevó a cabo en la agregación plaquetaria inducida por TRAP (péptido activador de receptor de trombina) en formato de 96 pocillos. Para ello se tomó sangre de voluntarios sanos en jeringas de 20 ml en las que se habían dispuesto previamente 2 ml de solución de citrato de sodio al 3,13%. Después de centrifugar a 150 x g durante 20 minutos se separó el plasma rico en plaquetas (PRP) y se mezcló con 1 µl de solución de PGE1 (500 µg/ml en etanol) / ml de PRP. Después de incubar a TA durante 5 minutos se centrifugó a 120 x g durante 15 minutos para eliminar los leucocitos. El PRP libre de leucocitos se transfirió en porciones de 5 ml a tubitos de PP de 15 ml y se centrifugó a 360 x g durante 15 minutos a fin de aglomerar en una pella las plaquetas. Luego se decantó el plasma y se resuspendió el sedimento de plaquetas procedente 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 sérica de bovino) al 0,35%, glucosa 5,5 mM, pH 7,4) y se ajustó con Tyrode a un recuento de plaquetas de 3x10<sup>5</sup> / microlitro (µL). A continuación se mezclaron 13 ml de esta suspensión celular con 866 µL de solución 10 mM de CaCl<sub>2</sub>, y se pipetearon 120 µl de ello en cada pocillo de una placa de 96 pocillos, en donde se habían dispuesto previamente 15 µl de la sustancia a ensayar. Después de incubar a TA en la oscuridad durante 30 minutos se añadieron como agonista 15 µL de una solución de TRAP (70-100 µM), y se registró la cinética a 650 nm en un SpectraMax 340 a 37 °C durante 20 minutos, mientras se agitaba. Se calcularon las áreas bajo las curvas (AUC, por sus siglas en inglés) de testigo negativo (Tyrode/DMSO) y testigo positivo (15 µl de agonista DMSO) y se fijó la diferencia como valor de 100%. Se pipetearon las sustancias a ensayar en determinación por duplicado como series de diluciones, e igualmente se determinó la AUC para cada concentración de sustancia y se calculó el % de inhibición de las AUC frente al control. A partir del % de inhibición se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> mediante análisis de regresión no lineal según una ecuación de 4 parámetros. La Tabla 1 muestra los resultados

(valores de  $CI_{50}$  en micromoles/L).

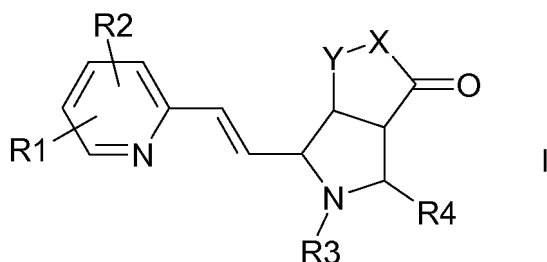
Tabla 1

Compuesto del Ejemplo	Inhibición de la agregación de trombocitos $CI_{50}$ [micro M]	Compuesto del Ejemplo	Inhibición de la agregación de trombocitos $CI_{50}$ [micro M]
11 (Fr. 2)	15,8	18	3,23
13 (Fr. 3)	7,1	19	4,09
14 (Fr. 3)	3,68	20	0,26

"Fr." indica el número de la mezcla racémica (Fracción) descrito en el Ejemplo

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



- 5 y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de la fórmula I, en donde
- R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, en donde alquilo, arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub> ó -CF<sub>3</sub>, o bien
- 10 R1 y R2 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo de 5 miembros a 6 miembros, en donde el anillo se compone sólo de átomos de carbono o bien 1, 2 ó 3 de estos átomos están reemplazados por átomos de N, de O o de S, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub> ó -CF<sub>3</sub>;
- 15 R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 7 miembros, en donde el anillo se compone sólo de átomos de carbono o bien 1 ó 2 de estos átomos están reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub> ó N-R5, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -OH, -NH-R7, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo o hetarilo;
- 20 X representa N-R6 u O;
- Y representa C(O), CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub> ó C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- R5 representa hidrógeno, -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, arilo o hetarilo,
- 25 R7 representa hidrógeno, -C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, arilo o hetarilo;
- R6 representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo ó C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); en donde por el término "hetarilo" se entienden sistemas anulares con 4 a 15 átomos de carbono, que se presentan en uno, dos o tres sistemas anulares conectados entre sí y que contienen, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, iguales o diferentes, de la serie de oxígeno, nitrógeno o azufre.
- 30 2. Compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de la fórmula I, en donde
- R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, halógeno o hetarilo, en donde alquilo, arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, Br, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> ó -CF<sub>3</sub>, o bien
- 35 R1 y R2 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo, en donde el sistema anular bicíclico que consta de este anillo y del anillo de piridina portador de R1 y R2 está seleccionado del grupo de quinoleína e isoquinoleína;
- 40 R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 7 miembros, en donde el anillo se compone sólo de átomos de carbono o bien 1 ó 2 de estos átomos están reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub> ó N-R5, seleccionado del grupo de azepina, [1,2]diazepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, dihidroimidazolona, imidazol, imidazolona, imidazolidina, imidazolidinona, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolona, isoxazolidina, morfolina, dióxido de oxatiazina, [1,2]oxazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, oxazolona, oxazol, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolona, pirazolidina, piridazina, piridina, piridinona, piridopirazinas, piridopiridinas, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, [1,2]tiazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,3]tiazol, tiazol o tiazolidina, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -OH, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo o hetarilo;
- 50 X representa N-R6 u O;
- Y representa C(O), CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>;
- R5 representa hidrógeno, C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o hetarilo;
- R6 representa hidrógeno, -alquilo(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>4</sub>)-arilo;
- en donde por el término "hetarilo" se entienden sistemas anulares con 4 a 15 átomos de carbono, que se presentan

en uno, dos o tres sistemas anulares conectados entre sí y que contienen, dependiendo del tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, iguales o diferentes, de la serie de oxígeno, nitrógeno o azufre.

3. Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 2, y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente

5 aceptable del compuesto de la fórmula I, en donde

R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Br, F, Cl, arilo o hetarilo, en donde hetarilo está seleccionado del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 10 4H-quinolizino, quinoxalino, quinuclidino, cromanilo, cromenilo, cinnolino, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolino, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 15 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazino, ftalazino, piperazino, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazino, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazino, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidino, pirrolidinilo, pirrolino, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 20 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolino, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrolilo, tienopiridinilo, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolino, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en donde alquilo, arilo y hetarilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, CN, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub> ó -CF<sub>3</sub>;

R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 7 miembros seleccionado del grupo de azepina, [1,2]diazepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, dihidroimidazolona, imidazol, imidazolina, imidazolidina, imidazolidinona, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, dióxido de oxatiazina, [1,2]oxazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, oxazolona, oxazol, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, 30 piridazina, piridina, piridinona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, [1,2]tiazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,3]tiazol, tiazol y tiazolidina, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -OH, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo o hetarilo;

X representa N-R6 u O;

Y representa C(O), CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>;

R6 representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo.

4. Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 3, y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente

40 aceptable del compuesto de la fórmula I, en donde

R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Br, tienilo o fenilo, en donde tienilo y fenilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez o dos veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -O-metilo ó -CF<sub>3</sub>;

R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 6 miembros seleccionado del grupo de azepina, [1,2]diazepina, [1,3]diazepina, [1,4]diazepina, dihidroimidazolona, imidazol, imidazolina, imidazolidina, imidazolidinona, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, dióxido de oxatiazina, [1,2]oxazina, [1,3]oxazina, [1,4]oxazina, oxazolona, oxazol, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, 45 piridazina, piridina, piridinona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, [1,2]tiazina, [1,3]tiazina, [1,4]tiazina, [1,3]tiazol, tiazol y tiazolidina, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con F, -OH, C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 50 fenilo o hetarilo;

X representa N-R6 u O;

Y representa C(O), CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>;

R6 representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo.

5. Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4, y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente

55 aceptable del compuesto de la fórmula I, en donde

R1 y R2 son iguales o diferentes y representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Br, tienilo o fenilo, en donde fenilo y tienilo están en cada caso sin sustituir o bien están sustituidos una vez o dos veces, de manera independiente entre sí, con F, Cl, -O-metilo ó -CF<sub>3</sub>;

R3 y R4 forman, junto con los átomos de anillo a los que están respectivamente unidos, un anillo saturado o insaturado de 5 miembros a 6 miembros seleccionado del grupo de morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina o [1,3]tiazol, en donde el anillo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o



tres veces, de manera independiente entre sí, con F, -OH, fenilo ó C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

X representa N-R<sub>6</sub>;

Y representa C(O), CH<sub>2</sub> ó CH-CH<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> representa hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciclopropilo o -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo.

- 5 6. Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, y/o todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto de la fórmula I, en donde el compuesto de la fórmula I está seleccionado del grupo:

- 4-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
 4-[(E)-2-(5-bromopiridin-2-il)vinil]-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
 10 7-hidroxi-2-metil-4-[(E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil]hexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona,  
 2-metil-4-[(E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil]octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
 2-metil-4-[(E)-2-(6-metilpiridin-2-il)vinil]hexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona,  
 éster terc-butílico de ácido (8-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metil-1,3-dioxodecahidro-2,5,7a-  
 triazaciclopenta[a]inden-5-carboxílico,  
 15 (S)-4-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-7-hidroxi-2-metilhexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona,  
 (R)-4-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-7-hidroxi-2-metilhexahidropirrol[3,4-a]pirrolizin-1,3-diona,  
 6-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-8-metilhexahidropirrol[3',4':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7,9-diona,  
 2-etil-4-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
 4-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metilhexahidropirrol[3,4-a]-pirrolizin-1,3-diona,  
 20 5-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-7-metiltetrahidropirrol[3',4':3,4]pirrolo[1,2-c]tiazol-6,8-diona,  
 2-metil-4-[(E)-2-[5-(3-trifluorometilfenil)piridin-2-il]vinil]octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
 4-[(E)-2-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]vinil]-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
 4-[(E)-2-[5-(2-clorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metiloctahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
 2-metil-4-[(E)-2-(5-tiofen-3-ilpiridin-2-il)vinil]octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
 25 4-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metil-3a,4,6,9,9a,9b-hexahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona,  
 2-ciclopropil-4-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]octahidropirrol[3,4-a]indolizin-1,3-diona, y  
 8-[(E)-2-[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]vinil]-2-metiloctahidro-2,5,7a-triazaciclopenta[a]inden-1,3-diona.

7. Medicamento, caracterizado por un contenido eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 junto con una sustancia  
 30 vehiculante farmacéuticamente adecuada y fisiológicamente aceptable, sustancia aditiva y/u otras sustancias activas y auxiliares.

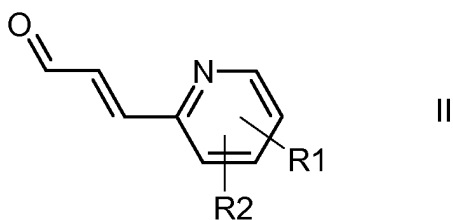
8. Compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como producto farmacéutico.

9. Compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, para uso para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades  
 35 que van acompañadas de trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad, alteraciones fibróticas o enfermedades inflamatorias.

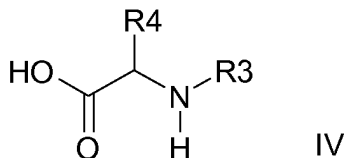
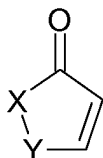
10. Compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 para uso según la reivindicación 9, caracterizado porque se trata de infarto de miocardio,  
 40 angina de pecho y otras formas del síndrome coronario agudo, el accidente cerebrovascular agudo o su prevención secundaria, las enfermedades vasculares periféricas, la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar, sucesos embólicos o trombóticos causados por arritmias cardíacas, sucesos cardiovasculares tales como reestenosis después de revascularización y angioplastia e intervenciones similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de derivación vascular, la reducción del riesgo de trombosis después de  
 45 intervenciones quirúrgicas tales como operaciones de rodilla y operaciones de la articulación de la cadera, intervenciones que conducen a un contacto de la sangre con superficies extrañas, como ocurre en el caso de pacientes en diálisis y pacientes con catéteres permanentes, la coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros sucesos intravasculares que van acompañados de una inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus consecuencias, crecimiento tumoral y metástasis tumoral, enfermedades articulares inflamatorias y  
 50 degenerativas tales como la artritis reumatoide y la artrosis, trastornos del sistema hemostático como depósitos de fibrina, alteraciones fibróticas del pulmón tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, depósitos de fibrina del ojo después de operaciones oculares o prevención y/o tratamiento de formación de cicatrices.

11. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque  
 55

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II,

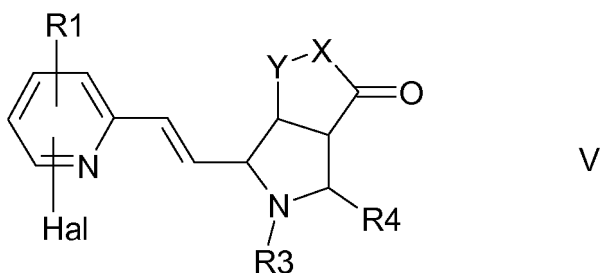


en donde los radicales R1 y R2 son como se han definido en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula III y un compuesto de la fórmula IV,



5 en donde los radicales X, Y, R3 y R4 son como se han definido en la fórmula I, en presencia de un disolvente a 20°C hasta 120°C para proporcionar un compuesto de la fórmula I; o bien

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V,



10 en donde los radicales X, Y, R1, R3 y R4 son como se han definido en la fórmula I y Hal tiene el significado de cloro, bromo, yodo o triflato, con un compuesto de la fórmula R2-B(OH)<sub>2</sub> en presencia de una base y de un catalizador metálico adecuado en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, para proporcionar un compuesto de la fórmula I; o bien

15 c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde X tiene el significado de NH, con un agente alquilante adecuado en presencia de una base en un disolvente inerte adecuado, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, para proporcionar el compuesto de la fórmula I en donde X tiene el significado de N-R6 y R6 significa -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) ó -alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo; o bien

20 d) se separa el compuesto de la fórmula I preparado por los procedimientos a) hasta c), o bien un precursor adecuado de la fórmula I que, debido a su estructura química, se presenta en formas enantiómeras o diastereómeras, por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros con ello obtenidos, y escisión de los grupos auxiliares quirales para dar los enantiómeros o diastereómeros puros; o bien

25 e) se libera el compuesto de la fórmula I preparado por los procedimientos a) hasta d) o bien en forma libre o bien a partir de sales fisiológicamente inaceptables o bien, en caso de que estén presentes grupos ácidos o básicos, se transforma en una sal fisiológicamente aceptable.