

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 815**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2007** **E 07869214 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 2102189**

54 Título: **Análogos de arilpropilamida, arilacrilamida, arilpropinamida o arilmetilurea como inhibidores del factor XIa**

30 Prioridad:

15.12.2006 US 870110 P

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

28.09.2015

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

PINTO, DONALD J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 546 815 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

Análogos de arilpropilamida, arilacrilamida, arilpropinamida o arilmetilurea como inhibidores del factor XIa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos de arilpropionamida, arilacrilamida, arilpropinamida o arilmetilurea, y análogos de los mismos, que inhiben el factor XIa y/o calicreína de plasma, composiciones que los contienen, y dichos compuestos para su uso en terapia, por ejemplo, para su uso en el
10 tratamiento o profilaxis de trastornos tromboembólicos.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la causa principal de muerte en los países desarrollados a pesar
15 de la disponibilidad de anticoagulantes tales como warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH) y pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios tales como aspirina y clopidogrel (Plavix®). El anticoagulante oral warfarina inhibe la maduración postraducciona de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina, y ha demostrado ser eficaz en trombosis tanto venosa como arterial. Sin embargo, su uso está limitado debido a su índice terapéutico estrecho, lenta aparición de efecto terapéutico, numerosas interacciones dietéticas y farmacológicas, y la
20 necesidad de control y ajuste de dosis. Por lo tanto el descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y tratamiento de una amplia serie de trastornos tromboembólicos se ha hecho crecientemente importante.

Un enfoque es inhibir la generación de trombina dirigiéndose a la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El
25 factor XIa es una serina proteasa de plasma implicada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* por la unión del factor tisular (TF) con el factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa el factor IX (FIX) y el factor X (FX) lo que conduce a la producción de factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de protrombina en cantidades pequeñas de trombina antes de que esta ruta se detenga por el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI). El proceso de coagulación se propaga después
30 adicionalmente mediante la activación de retroalimentación de los Factores V, VIII y XI por cantidades catalíticas de trombina (Walsh, P. N. *Thromb. Haemostasis*. 1999, 82, 234-242). El estallido resultante de trombina convierte el fibrinógeno en fibrina que se polimeriza para formar el armazón estructural de un coágulo sanguíneo, y activa plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M. *Blood Reviews* 2003, 17, S1-S5). Por lo tanto, el factor XIa desempeña un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y es por lo
35 tanto una diana atractiva para terapia antitrombótica.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de arilpropionamida, arilacrilamida, arilpropilamida o
40 arilmetilurea, y análogos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasa, especialmente factor XIa y/o calicreína de plasma, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente
45 invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo
50 farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o
estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos para su uso en el
tratamiento o profilaxis de trastornos tromboembólicos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros,
55 sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en terapia.

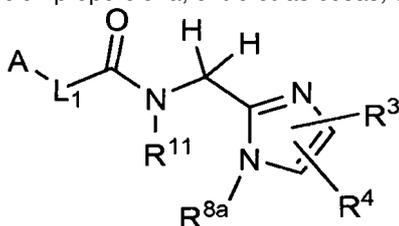
La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros,
60 tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico.

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

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

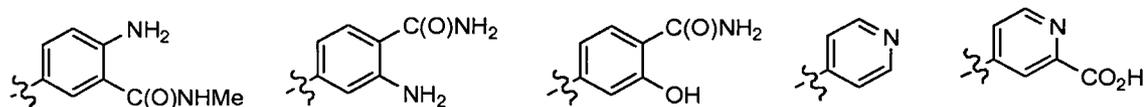
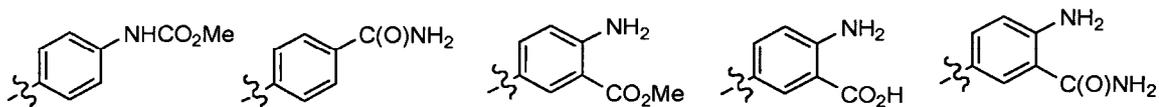
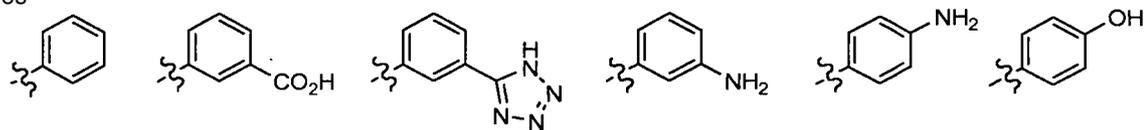
5 En un primer aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de Fórmula (I):



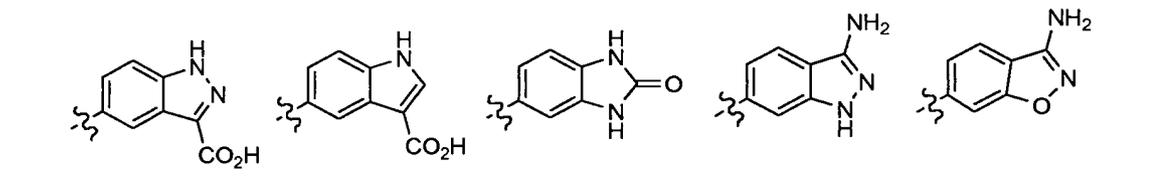
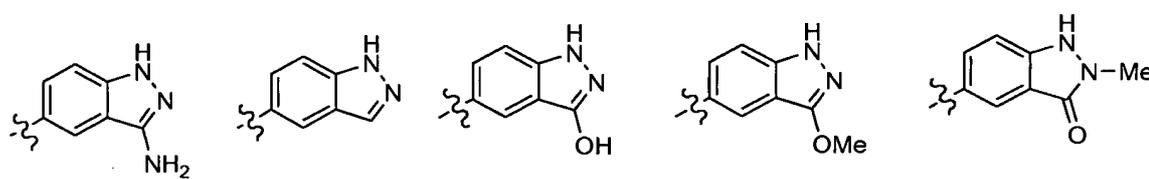
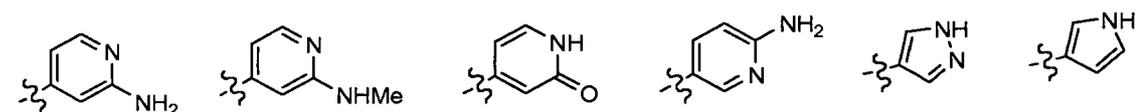
(I)

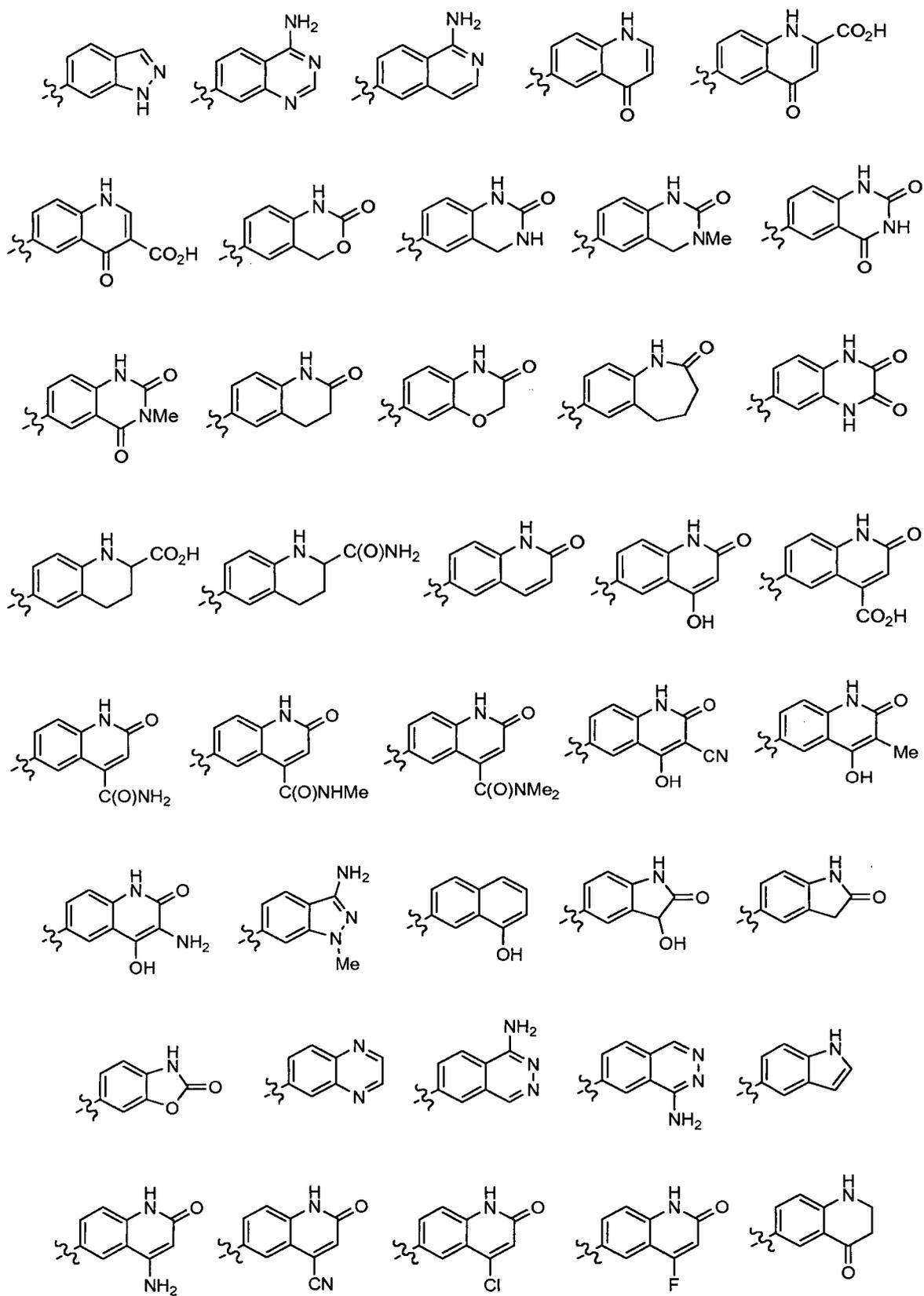
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de estos, en la que:

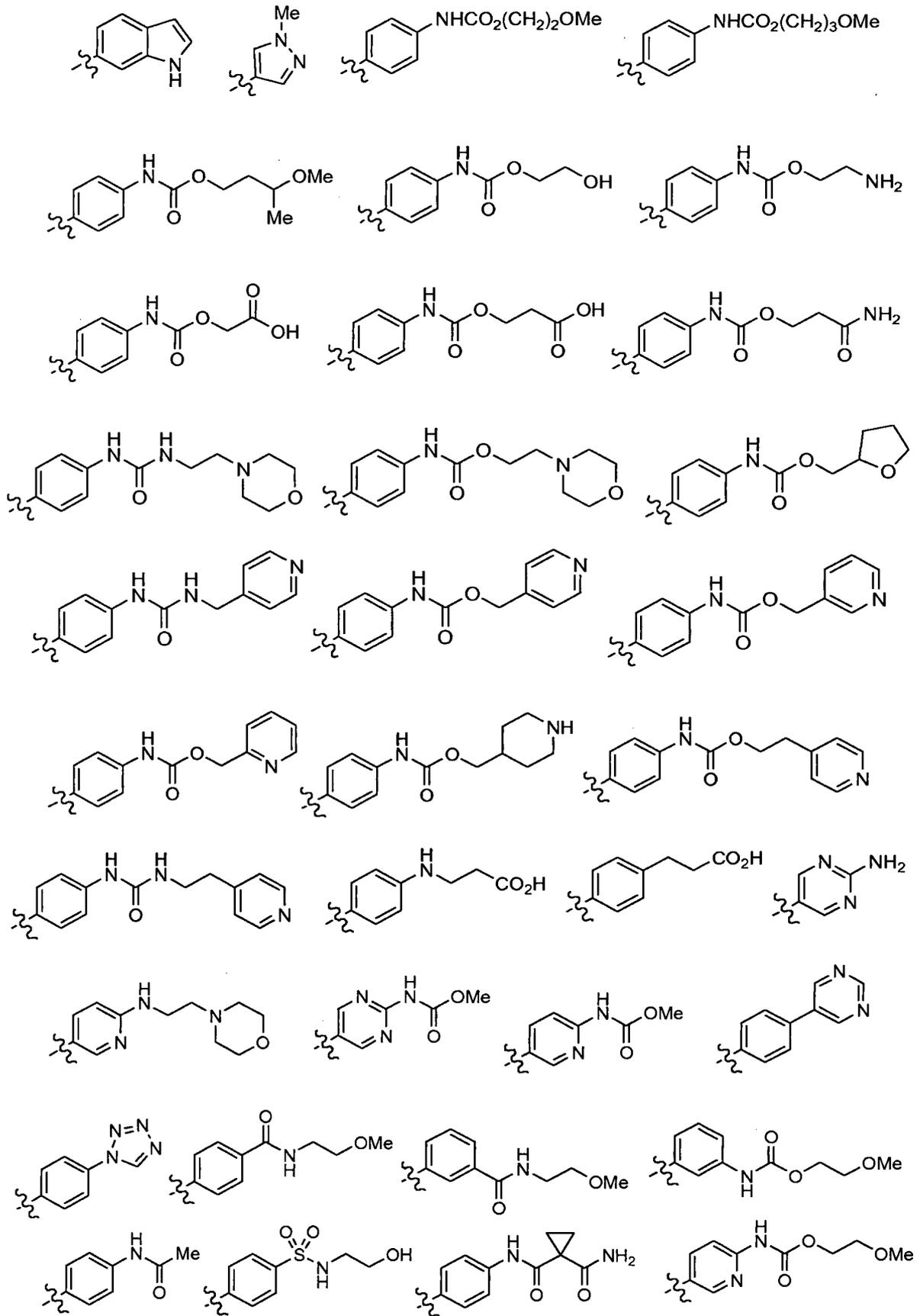
10 A es 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo, 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenilo o 2-fluoro-3-cloro-6-(tetrazol-1-il)fenilo;
 L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- o -CH₂NH-;
 R³ es



15

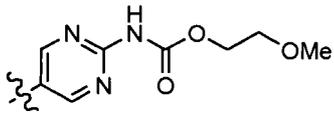






5

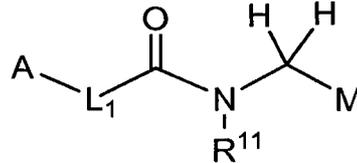
0



R⁴ es H, Me, o Cl;
R^{8a} es H o Me; y
R¹¹ es H.

5

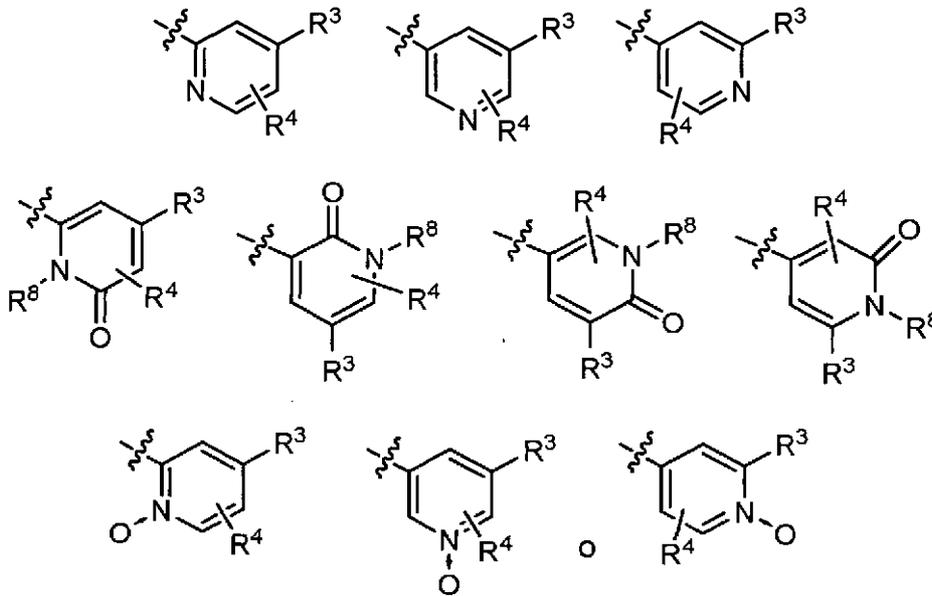
La presente invención también proporciona, entre otras cosas, compuestos de Fórmula (II):



(II)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de estos, en la que:

10 M es

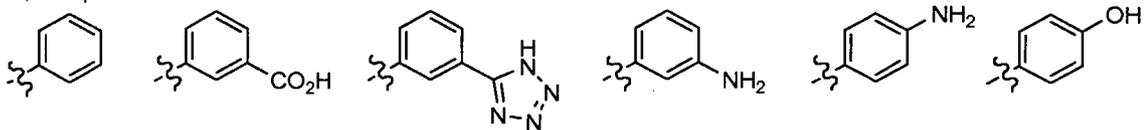


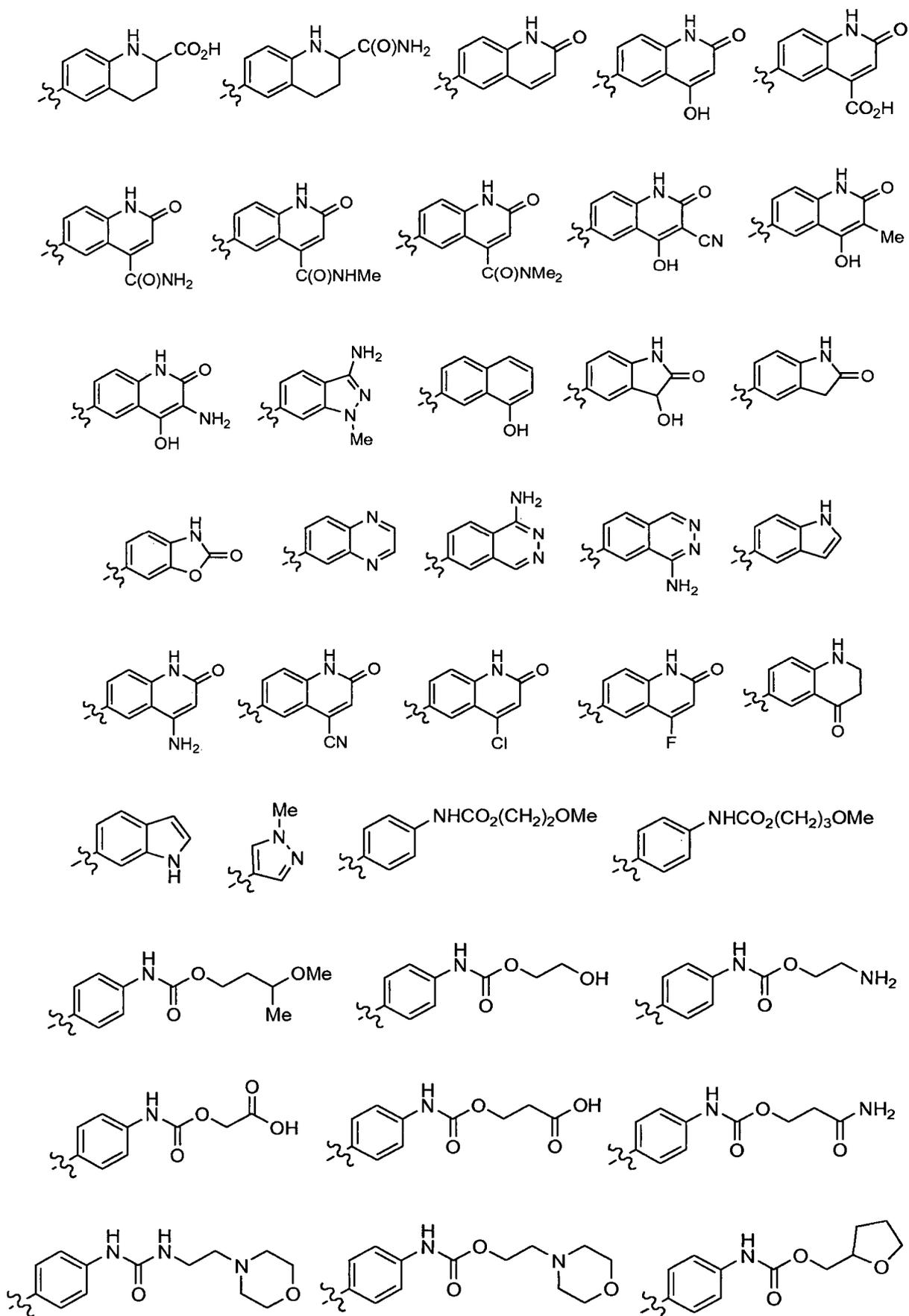
15

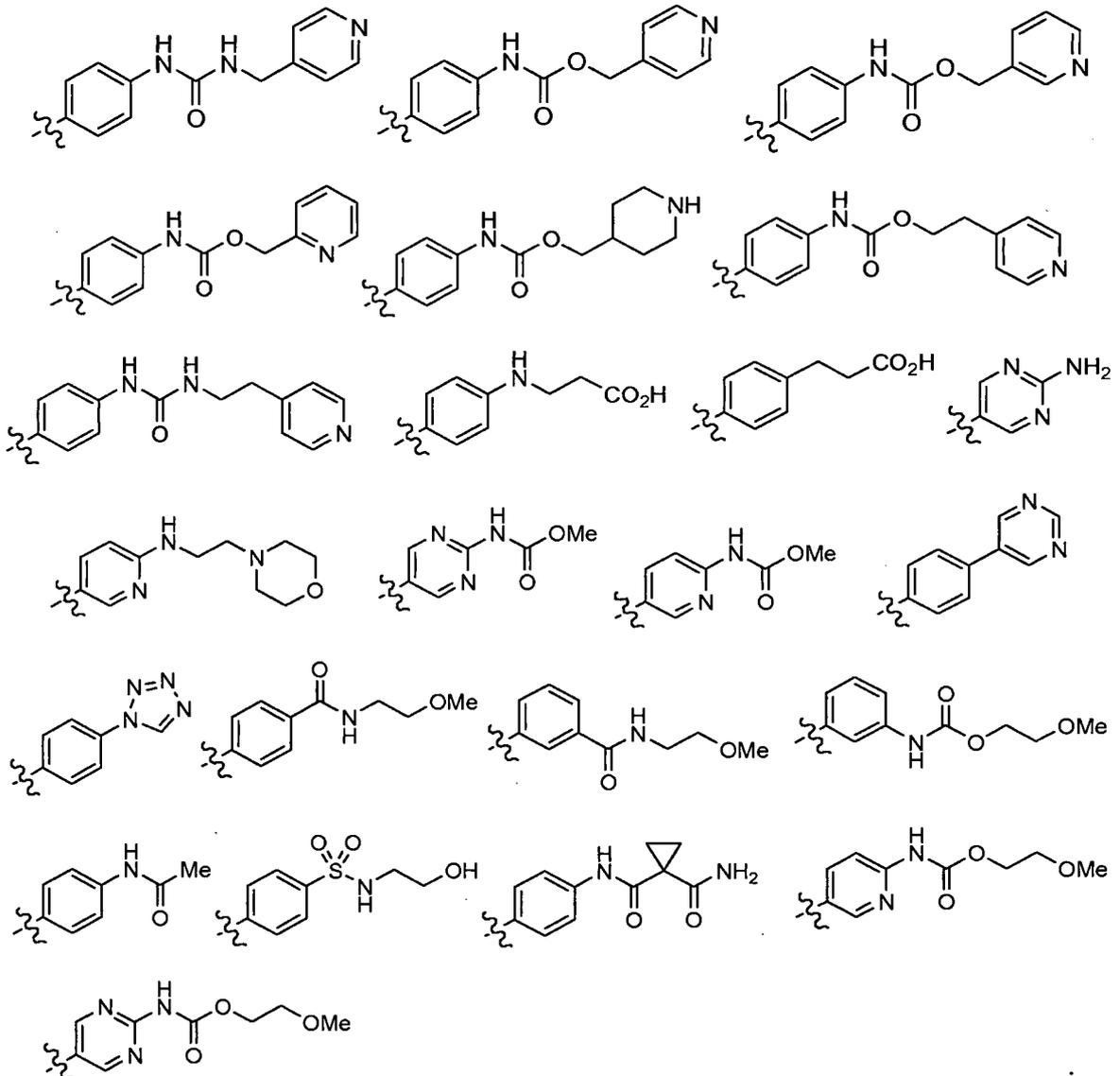
A es 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo, 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-fluoro-3-cloro-6-(tetrazol-1-il)fenilo;

L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- o -CH₂NH-;

R³ es, independientemente en cada caso.





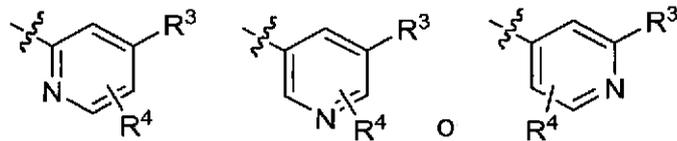


15 R^4 es, independientemente en cada caso, H, Me, o Cl;

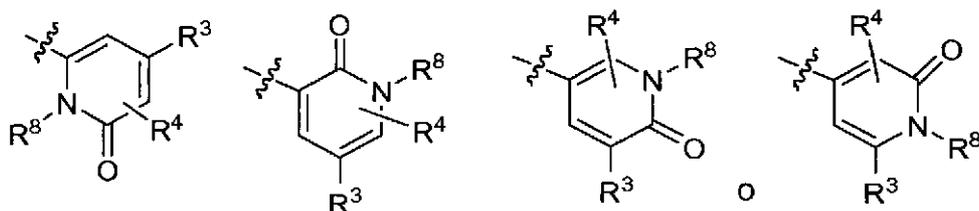
R^8 es, independientemente en cada caso, H o Me; y R^{11} es H; y con la condición de que:

cuando M es un anillo piridilo y L_1 es $-CH=CH-$, entonces R^3 no es un fenilo sustituido.

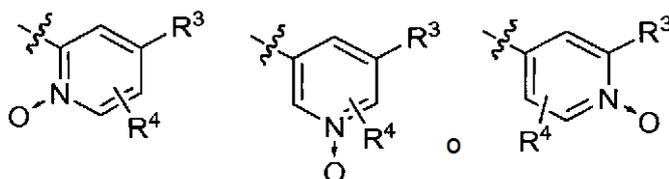
20 En otra realización, M es



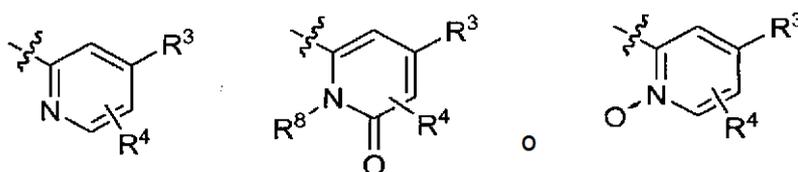
En otra realización, M es



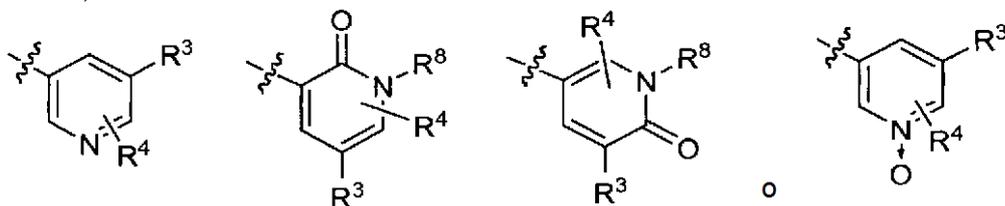
5 En otra realización, M es



10 En otra realización, M es

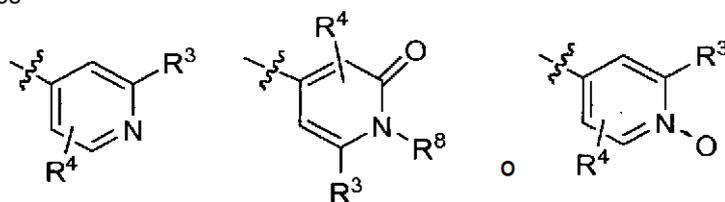


En otra realización, M es



15

En otra realización, M es



II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos.

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o los agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos. Preferentemente, el agente o los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

10 En otra realización, la presente invención proporciona uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico. Preferentemente, el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos
15 cerebrovasculares venosos. Preferentemente, el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte repentina isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos
20 o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, para su uso en terapia.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en terapia para el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico. Preferentemente, el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos
30 cerebrovasculares venosos. Preferentemente, el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos
35 o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de un segundo inhibidor del factor Xa, un agente
45 anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico, y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobanas, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfipirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, disulfatohirudina, activador de plasminógeno
50 tisular, activador de plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, el agente o los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

55 En otra realización, la presente invención proporciona uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno inflamatorio.

60 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de profilaxis o un trastorno inflamatorio, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en septicemia, síndrome de dificultad respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

65 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en el

tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico.

La presente invención puede realizarse en otras formas específicas. La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones que describan realizaciones adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con todos y cada uno de los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y formas racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares, también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los compuestos de la presente invención pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se pretenden todas las formas quirales, (enantioméricas y diastereoméricas) y todas las formas isoméricas, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Cuando no se hace mención específica de la configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se pretende cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procesos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermedios hechos de los mismos se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, estos pueden aislarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención, y sales de estos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se disponen en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

El peso molecular de los compuestos de la presente invención es preferentemente inferior a aproximadamente 800 gramos por mol.

En casos en los que existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).

Cuando un enlace a un sustituyente se muestra que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces, tal sustituyente puede estar enlazado a cualquiera de los átomos en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo en el que está enlazado el sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces, tal sustituyente puede estar enlazado mediante cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, coherente con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales de ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcali u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

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

En el presente documento también se proporcionan compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, es decir, en los que uno o más de los átomos descritos están reemplazados por un isótopo de ese átomo (por ejemplo, ^{12}C reemplazado por ^{13}C o por ^{14}C ; y los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio). Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos en la determinación de la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a receptores o proteínas diana, o para la formación de imágenes de compuestos de esta invención enlazados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención, tras su preparación, se aíslan y purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 98 %, preferentemente 99 %, del compuesto de la presente invención ("sustancialmente puro"), que después se usa o formula como se describe en el presente documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéuticamente eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan ningún grupo N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, tanto orgánicas como inorgánicas. Esta asociación física incluye formación de enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina de un sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos en fase de solución y aislables. Los solvatos ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósferas, "MPa" para megapascal o megapascuales ("psi" para libras por pulgada al cuadrado), "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida - espectrometría de masas, "HPLC" cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, " ^1H " para protón, " δ " para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y " α ", " β ", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i-Pr</i>	isopropilo
Bu	butilo
<i>i-Bu</i>	isobutilo
<i>f-Bu</i>	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
AcOH	ácido acético
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
<i>i-PrOH</i> o IPA	isopropanol
HOAc	ácido acético
BEMP	2- <i>t</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio

BBr ₃	tribrouro de boro
BINAP	rac-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	terc-butiloxicarbonilo
2MeS-ADP	2 metiltio adenosin difosfato
ADNc	ADN complementario
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetonitrilo
CS ₂ CO ₃	carbonato de cesio
ACN	acetonitrilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBAD	azodicarboxilato de di-terc-butilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenil fosforil azida
EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC	clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
FBS	Suero fetal bovino
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol
base de Hunig	N,N-diisopropiletilamina
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
D-PBS	Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
Pd/C	paladio sobre carbono
PCy ₃	tríciclohexilfosfina
PPA	ácido polifosfórico
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
PS	poliestireno
PXPd ₂	bis[fosfino cloruro de di-terc-butilo-kP]di-m-clorodicloro dipaladio
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
SCX	Intercambiador catiónico fuerte
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSBr	bromuro de trimetilsililo
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
KOAc	acetato de potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
MgSO ₄	sulfato de magnesio
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₃	amoníaco

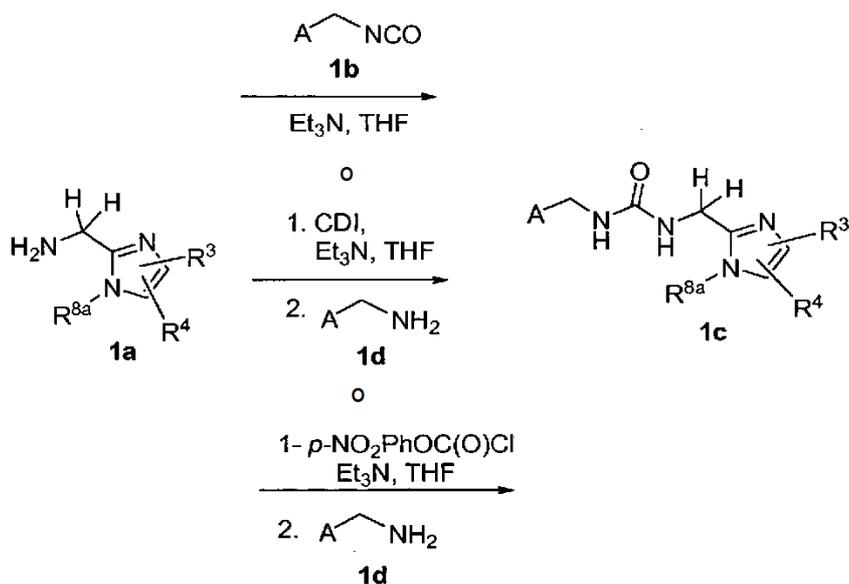
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTs	tosilato, para-toluenosulfonato
PBr ₃	tribromuro fosforoso
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(dppf)Cl ₂ •CH ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
Pd(Ph ₃ P) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-diethylfosfolano)benzeno (ciclooctadieno)rodio (I)

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por diversas maneras conocidas para un experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos que se describen más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química de síntesis orgánica, o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos de la invención incluyen, pero sin limitación, los que se describen más adelante. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales de partida empleados y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Se entenderá por los expertos en materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Algunas veces, esto requerirá un criterio para modificar el orden de las etapas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto de la invención deseado.

También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la desprotección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe fidedigno que describe las muchas alternativas para el profesional adiestrado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3^a Edición, 1999).

Los compuestos de imidazol de esta invención en los que L₁ es -CH₂NH- pueden prepararse como se indica en el Esquema 1. La condensación de un intermedio de amina adecuadamente funcionalizada **1a** con un isocianato de bencilo adecuadamente sustituido **1b** en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o cloruro de metileno, en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropilamina o carbonato potásico, proporciona ureas de fórmula **1c**. Como alternativa, las ureas de fórmula **1c** de esta invención can pueden prepararse mediante condensación de un intermedio de amina **1a** con carbonilo diimidazol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, seguido de tratamiento *in situ* con una bencilamina adecuadamente sustituida **1d**. Los compuestos unidos a urea de esta invención de fórmula **1c** también pueden prepararse mediante condensación del intermedio de amina **1a** con cloroformiato de p-nitrofenilo en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, seguido de tratamiento del carbamato de p-nitrofenilo con una amina adecuadamente sustituida **1d**.

Esquema 1

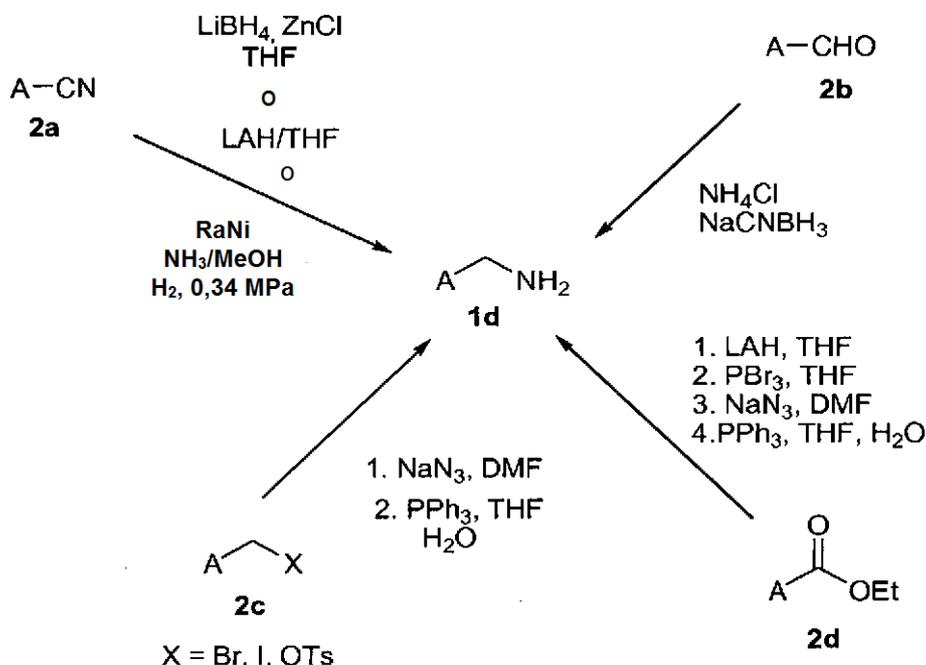


30

Los isocyanatos de fórmula **1b** usados en el Esquema 1 anterior están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de las aminas correspondientes **1d** por tratamiento con fosgeno o mediante otros métodos diversos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, H. Eckert & B. Forster, Angew. Chem. Int. Ed. 1987,

26, 894; H. Knolker & T. Braxmeier, Synlett, 1997, 925; S. Porwanski et al. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 5027). Las aminas de fórmula **1d** también están disponibles en el mercado o pueden prepararse por los expertos en la técnica a partir de diversos materiales de partida fácilmente accesibles, tales como nitrilos, aldehídos, alcoholes, haluros, ácidos y ésteres, por métodos que incluyen, pero sin limitación, los indicados en el Esquema 2.

Esquema 2

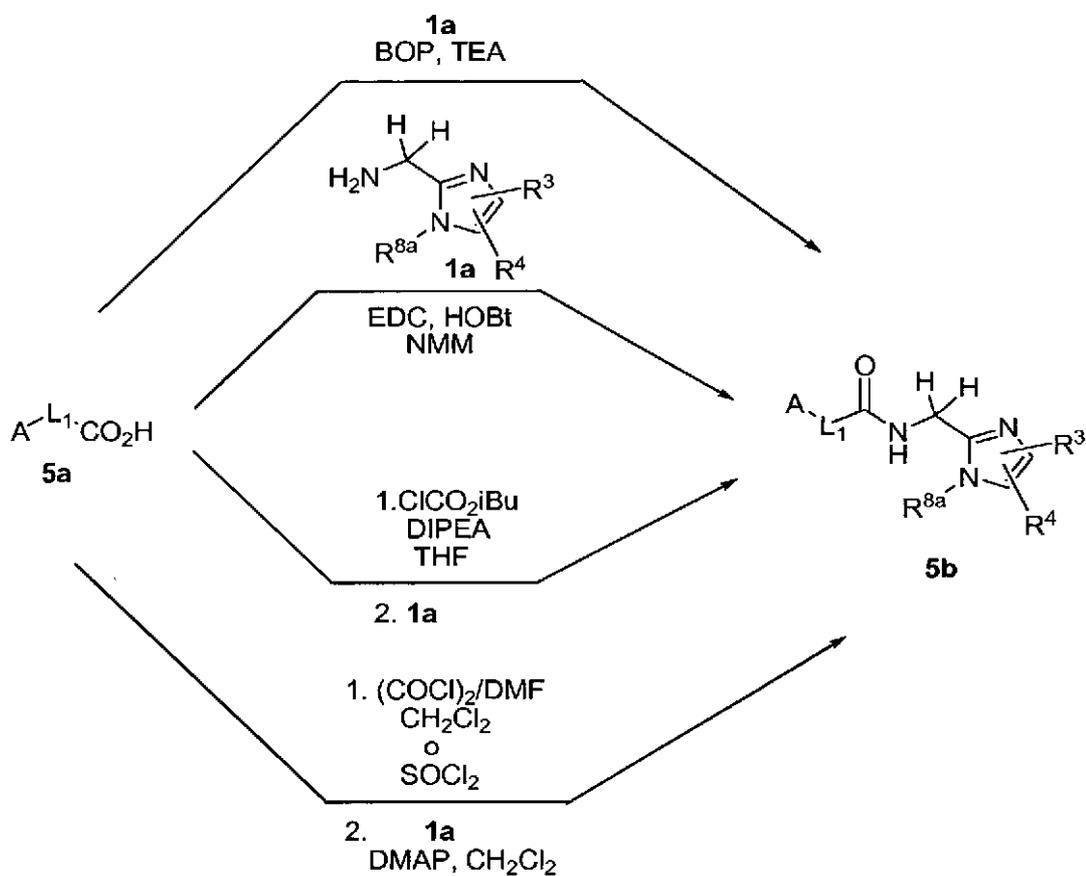


5

Los compuestos de imidazol compuestos de esta invención en los que L_1 es $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$ de fórmula **5b**, pueden obtenerse mediante la condensación del intermedio de amina **1a** mostrado en el Esquema 1 con ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos **5a** usando condiciones de formación de enlace amida convencionales, conocidas para un experto en la técnica como se indica en el Esquema 5. Las combinaciones de reactivos que pueden emplearse para el acoplamiento de aminas de fórmula **1a** con ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos incluyen, pero sin limitación: reactivo BOP y trietilamina, EDCI, HOBt y N-metilmorfolina, o HATU y base de Hunig (DIPEA). Los disolventes adecuados para esta transformación incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano y dimetilformamida. El acoplamiento de aminas de fórmula **1a** con cloruros de ácido carboxílico adecuadamente sustituidos o anhídridos mixtos obtenidos a partir de ácidos carboxílicos de fórmula **5a** como se muestra en el Esquema 5 puede realizarse en disolventes, tales como cloruro de metileno o tetrahidrofurano en presencia de una base, tal como trietilamina, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) o carbonato potásico. Debe reconocerse por un experto en la materia que la elección del método de formación de enlace amida puede estar influida por la naturaleza de los sustituyentes en el grupo A en **5a**, y/o que puede ser necesario introducir los grupos R^1 y/o R^2 finales en el anillo A en una etapa posterior en la síntesis si estos grupos no son compatibles con el método de acoplamiento que va a usarse para la formación del enlace amida que se muestra en el Esquema 5.

20

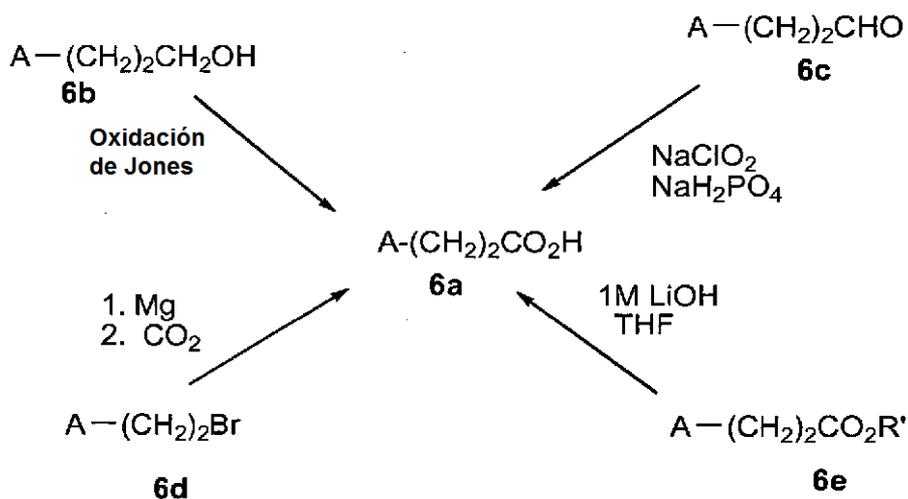
Esquema 5



Los ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos **5a**, en los que L_1 es $-(CH_2)_2-$ están disponibles en el mercado, o pueden prepararse a partir de los bromuros, alcoholes, aldehídos o ésteres correspondientes como se muestra en el Esquema 6, usando métodos conocidos para un experto en la materia.

5

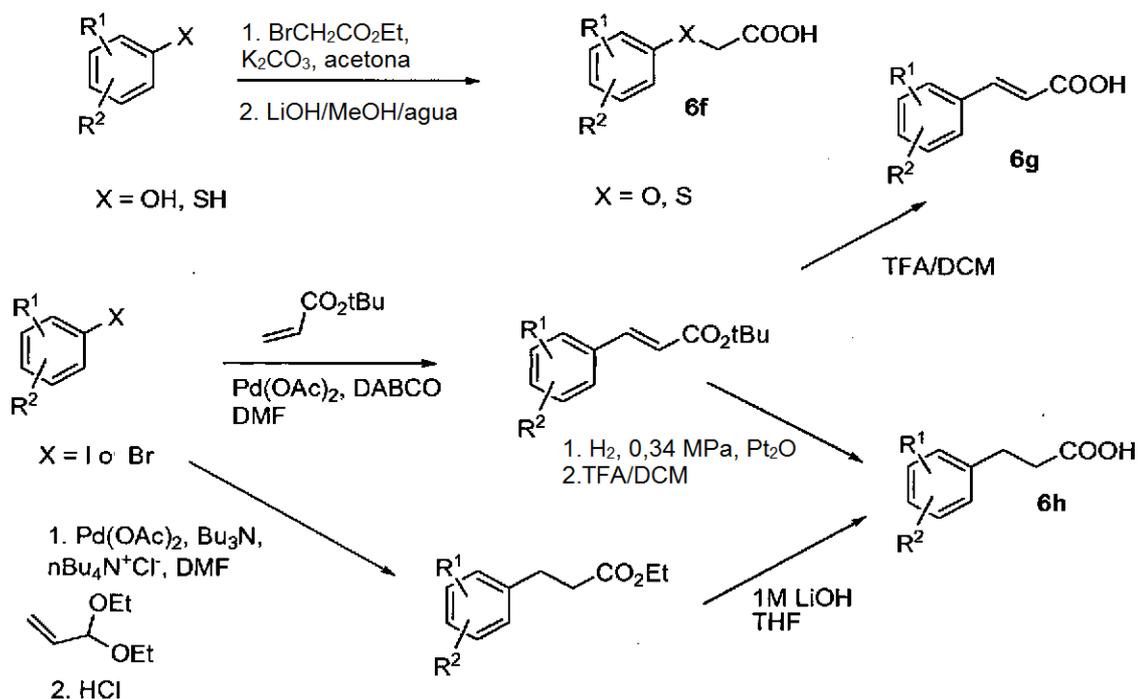
Esquema 6



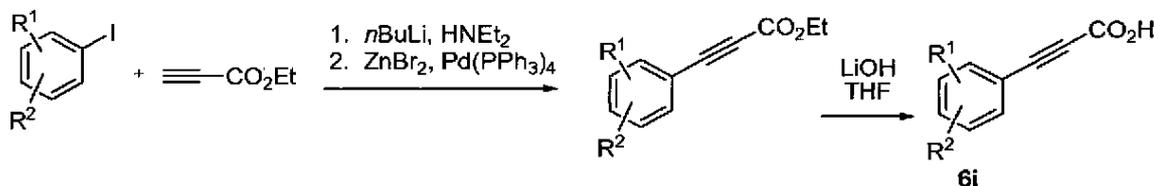
Pueden prepararse intermedios de ácido carboxílico adicionales de fórmulas **6f**, **6g**, **6h** y **6i**, útiles para la preparación de compuestos amida de esta invención como se indica en los Esquemas 6A y 6B.

10

Esquema 6A

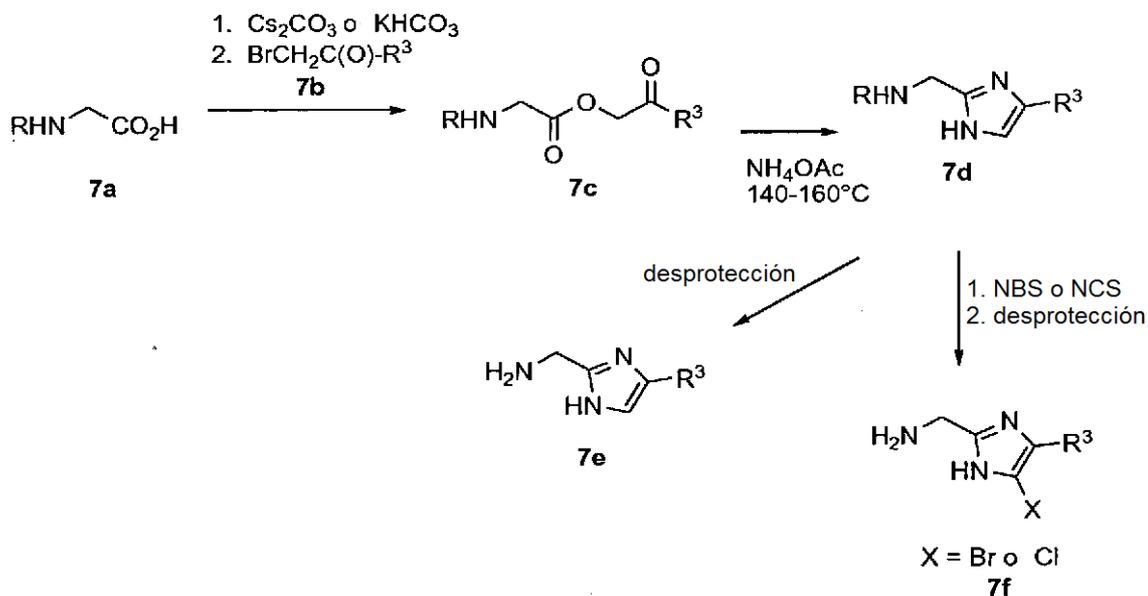


Esquema 6B



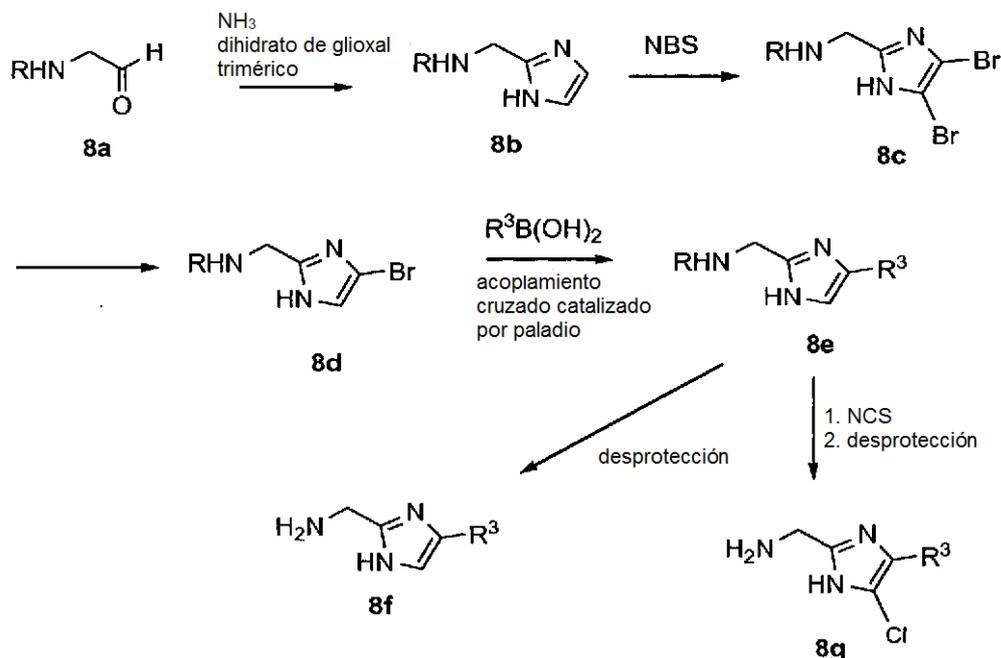
- 5 La sustitución de alcoholes, bromuros y yoduros de heteroarilo para los materiales de partida de fenol, bromo y yodobenceno en los Esquemas 6A y 6B proporcionará ácidos carboxílicos adicionales, útiles para la preparación de un compuesto de la presente invención, en el que A es un resto heteroarilo, tal como, por ejemplo, un resto piridina, tíoeno, indol o benzotiazol.
- 10 Los compuestos imidazol útiles para la síntesis de los compuestos de esta invención pueden sintetizarse de acuerdo con una modificación del método descrito por Contour-Galcerá et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11(5), 741-745) como se indica en el Esquema 7. Un derivado de glicina adecuadamente N-protegida **7a** se hace reaccionar con una alfa-bromocetona **7b** en un disolvente inerte adecuado, tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano en presencia de una base, tal como carbonato de cesio o bicarbonato potásico para formar un cetoéster **7c**, que cuando se calienta en presencia de un exceso de acetato amónico en un disolvente adecuado, tal como xileno a reflujo, con retirada de agua, proporciona imidazoles de fórmula **7d**. La formación de imidazol también puede realizarse combinando el ceto éster **7c** y acetato amónico, en un disolvente adecuado, tal como xileno o una mezcla de xileno y etanol, en un tubo cerrado herméticamente usando calentamiento de microondas. Después, la desprotección proporciona compuestos de aminometilimidazol **7e**. Como alternativa, el tratamiento de imidazol **7d** con un agente de bromación o cloración, tal como N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o cloroformo, a una temperatura desde temperatura ambiente a reflujo, seguido de la retirada de del grupo protector de amina proporciona bromo o cloroimidazoles de fórmula **7f**.
- 15
- 20

Esquema 7



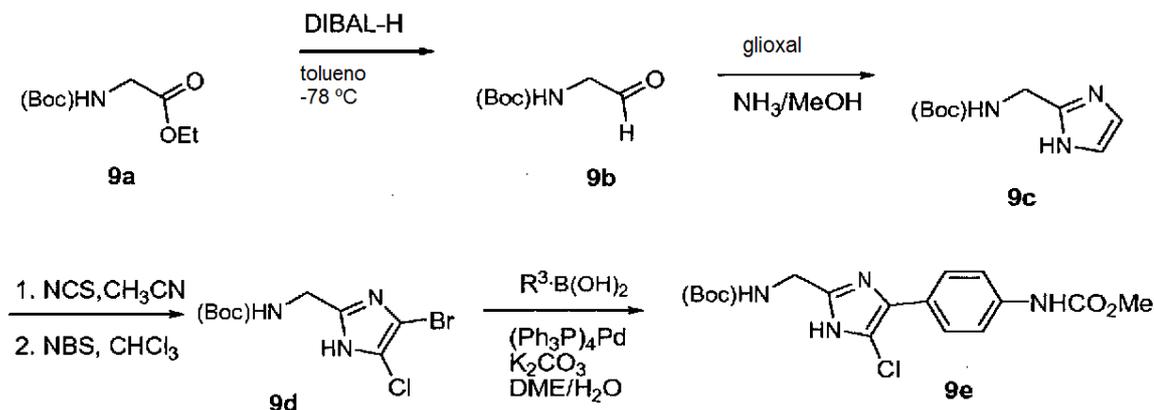
Una síntesis alternativa de compuestos de imidazol, útiles en la preparación de compuestos de esta invención se muestra en el Esquema 8. Una mezcla de un amino acetaldehído adecuadamente protegido **8a**, dihidrato de glicoxal trimérico y amoniaco se combinan en un disolvente adecuado, tal como metanol y se dejan reaccionar con agitación a temperatura ambiente. El imidazol resultante **8b** se disuelve en un disolvente adecuado, tal como cloroformo y se broma usando, por ejemplo, N-bromosuccinimida. Pueden emplearse otros reactivos de bromación, tales como bromo y pueden usarse otros disolventes adecuados para las condiciones de bromación, tales como cloruro de metileno o tetracloruro de carbono. El 4,5-dibromo imidazol resultante **8c** se trata con un agente reductor, tal como hidrógeno sulfito sódico utilizando un sistema de disolventes bifásico que consiste en, por ejemplo, 1,4-dioxano y agua, y un catalizador de transferencia de fases, tal como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio para proporcionar mono-bromoimidazoles **8d**. La reacción de este intermedio de bromo en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un éster o ácido aril borónico adecuadamente funcionalizado o éster o ácido heteroaril borónico en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, dimetoxietano o tolueno, a temperatura elevada en presencia de un catalizador, tal como dímero de bromuro de tri-*terc*-butilfosfina paladio (I) y una base, tal como fosfato potásico tribásico anhidro de acuerdo con un procedimiento modificado de Zhong et al. (Org. Lett. 2004, 6, 929) y Bellini et al. (Synthesis 2004, 15, 2419) proporciona compuestos de fórmula **8e**. Otras combinaciones de reactivos que pueden usarse para el procedimiento de acoplamiento de Suzuki son paladio *tris*-(dibencilideno-acetona)paladio (0), tetrafluoroborato de tri-*(terc*-butil)-fosfonio y fosfato potásico tribásico. La desprotección de **8e** proporciona aminometilimidazoles de fórmula **8f**. Como alternativa, los imidazoles **8e** pueden clorarse o bromarse si se desea usando los procedimientos descritos en el Esquema 7 antes de la retirada del grupo protector de amina para dar compuestos **8g**.

Esquema 8



5 Como alternativa, los compuestos de imidazol de esta invención pueden prepararse mediante la introducción de grupo R^3 mediante acoplamiento mediado por paladio a un intermedio de 4-bromo-5-cloroimidazol intermedio preparado como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9

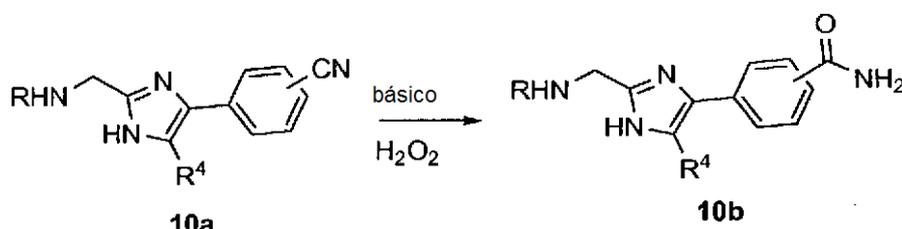


10 En esta etapa mediada por paladio, para proporcionar compuestos adicionales de esta invención pueden emplearse
 15 compañeros de acoplamiento de ácido borónico o éster borónico alternativos que están disponibles en el mercado o se sintetizan fácilmente por métodos conocidos para un experto en la técnica. En casos en los que no están disponibles en el mercado ácidos borónicos adecuadamente sustituidos, pueden adoptarse una modificación de este enfoque en la que un haluro de arilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, para proporcionar el intermedio de 4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolano correspondiente, usando el método de Ishiyama, T. et al. (J. Org. Chem. 1995, 60(23), 7508-7510). Como alternativa, este mismo intermedio puede prepararse por reacción del haluro intermedio con el dialcoxihidrobora correspondiente según se describe por Murata et al. (J. Org. Chem. 1997, 62(19), 6458-6459). Los intermedios de pinacolato de diboro pueden usarse en lugar de ácidos borónicos para el acoplamiento a los triflatos o haluros de arilo/heteroarilo, o el intermedio de pinacolato de diboro puede convertirse en los ácidos borónicos. Como alternativa, los ácidos borónicos correspondientes pueden prepararse mediante intercambio de metal-halógeno del haluro de arilo/heteroarilo, inactivando con un reactivo de trialcóxiborato, y tratamiento acuoso para proporcionar los ácidos borónicos (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Review, 1995, 95, 2457).

También se tiene en cuenta que el alcance de la síntesis intermedia puede extenderse adicionalmente fuera del uso de la metodología de Suzuki, puesto que los triflatos o haluros de arilo precursores descritos anteriormente también son precursores para metodologías de acoplamiento cruzado de tipo Stille, Negishi, Hiyama y Kumada (Tsuji, J. Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2000; Tsuji, J. Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1996).

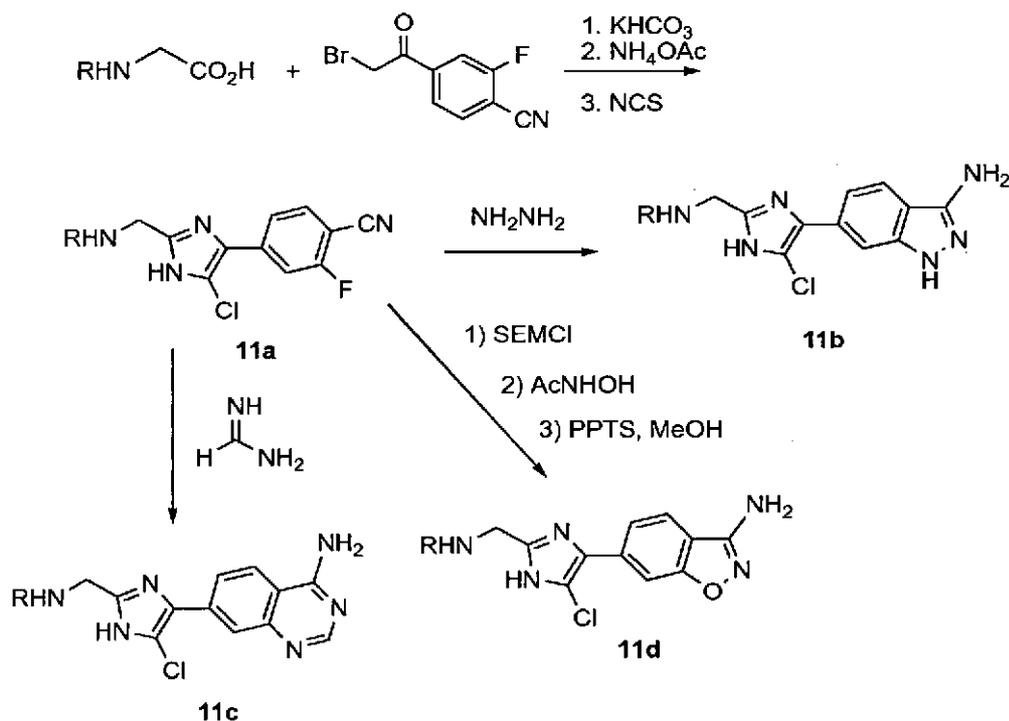
Como se usa en los Esquemas 7, 8 y 9 anteriores, R³ representa un grupo como se ha previamente definido anteriormente, o un precursor adecuadamente funcionalizado para un grupo R³ como se ha definido anteriormente en la descripción detallada de la invención. Debe reconocerse por un experto en la materia que determinados grupos funcionales presentes en los compuestos de esta invención deben, en virtud de la incompatibilidad con la formación de mostrado en los Esquemas 7-9, incorporarse en los compuestos finales después de que se haya formado. Los ejemplos de tales grupos funcionales incluyen, pero sin limitación, carbamoilo, aminoindazolilo, aminobenzisoxazolilo y 4-hidroxiquinolinilo. Un ejemplo de modificación del grupo R³ para introducir un grupo carbamoilo se ilustra en el Esquema 10, en el que la hidrólisis de un precursor de nitrilo **10a** usando, por ejemplo, carbonato potásico, peróxido de hidrógeno, en DMSO como disolvente, de acuerdo con el método de Katritzky et al. (Synthesis 1989, 12, 949-50) proporciona la carboxamida correspondiente **10b**.

Esquema 10



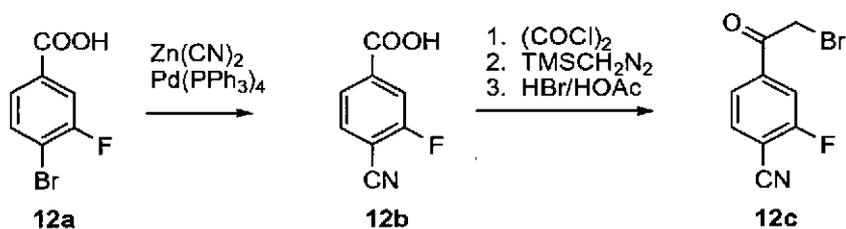
Los compuestos de esta invención en los que R³ es un grupo 4-aminoquinazolina, 3-aminoindazol o 3-aminobenzisoxazol pueden prepararse a partir de un precursor de imidazol común **11a** que porta un sustituyente orto fluorobenzonitrilo como se muestra en el Esquema 11. Los compuestos de amino-indazol **11b** se obtienen calentando **11a** con hidrazina o monohidrato de hidrazina en un disolvente adecuado, tal como n-butanol o etanol tanto de forma convencional como por irradiación de microondas a una temperatura entre 80 y 160 °C. La aminoquinazolina **11c** puede prepararse combinando **11a** con acetato de formamida, u otras formas de sal adecuadas, en un disolvente adecuado, tal como dimetil acetamida o dimetil formamida, y calentando a aproximadamente 140 °C. De forma análoga, los aminobenzisoxazoles **11d** pueden prepararse a partir de u precursor de fluoro nitrilo **11a** por tratamiento con ácido acetohidroxámico en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como DMF húmeda. También se entiende que en algunos casos será ventajoso proteger el NH del imidazol antes de la manipulación de la funcionalidad en R³ para evitar reacciones secundarias potenciales o para mejorar los rendimientos de tales transformaciones. Los grupos protectores adecuados para el NH de imidazol incluyen, pero sin limitación, 4-metoxibencilo, metoximetilo de grupos trimetilsililetioximetilo.

Esquema 11



Los materiales de partida de 2-bromoacetofenona útiles para la preparación de compuestos de imidazol de esta invención están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, una síntesis de 4-(2-bromoacetil)-2-fluoro-benzonitrilo se ilustra en el Esquema 12. La cianación catalizada por paladio de ácido 4-bromo-3-fluoro-benzoico **12a** proporciona el nitrilo **12b**. El nitrilo **12b** así producido se trata secuencialmente con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, que contienen unas gotas de DMF, después se trata con trimetilsilildiazometano en un disolvente adecuado o combinación de disolventes, tales como acetonitrilo y hexano. La diazocetona intermedia se aísla y se trata con ácido bromhídrico en ácido acético para proporcionar la alfa bromocetona **12c**. Otros métodos diversos para el desplazamiento de bromuros de arilo con reactivos de cianuro y para la conversión de ácidos carboxílicos en las alfa bromocetonas homologadas se conocen en la bibliografía y pueden aplicarse para preparar materiales de partida adicionales, útiles para la síntesis de compuestos de esta invención.

Esquema 12

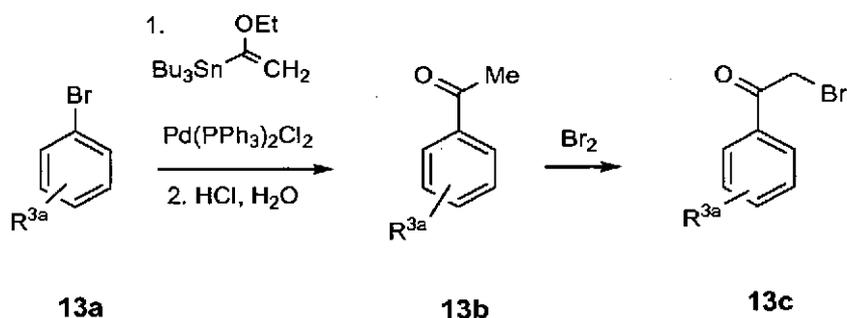


15

20

Como alternativa, la bromocetona adecuada para la síntesis de los compuestos de imidazol de esta invención puede prepararse por tratamiento de un bromuro de heteroarilo o arilo adecuadamente sustituido, tal como **13a** secuencialmente con tributil-(1-etoxivinil)estano y un catalizador de paladio, tal como bis-(trifenilfosfina)-dicloro-paladio (II), en un disolvente adecuado, tal como tolueno, y calentarse a reflujo, seguido de ácido clorhídrico acuoso al, normalmente a una concentración del 5 % (p/v). La metil cetona resultante **13b** se combina con bromo u otro reactivo de bromación adecuado en un disolvente adecuado, tal como cloroformo o cloruro de metileno, para producir la bromocetona **13c**.

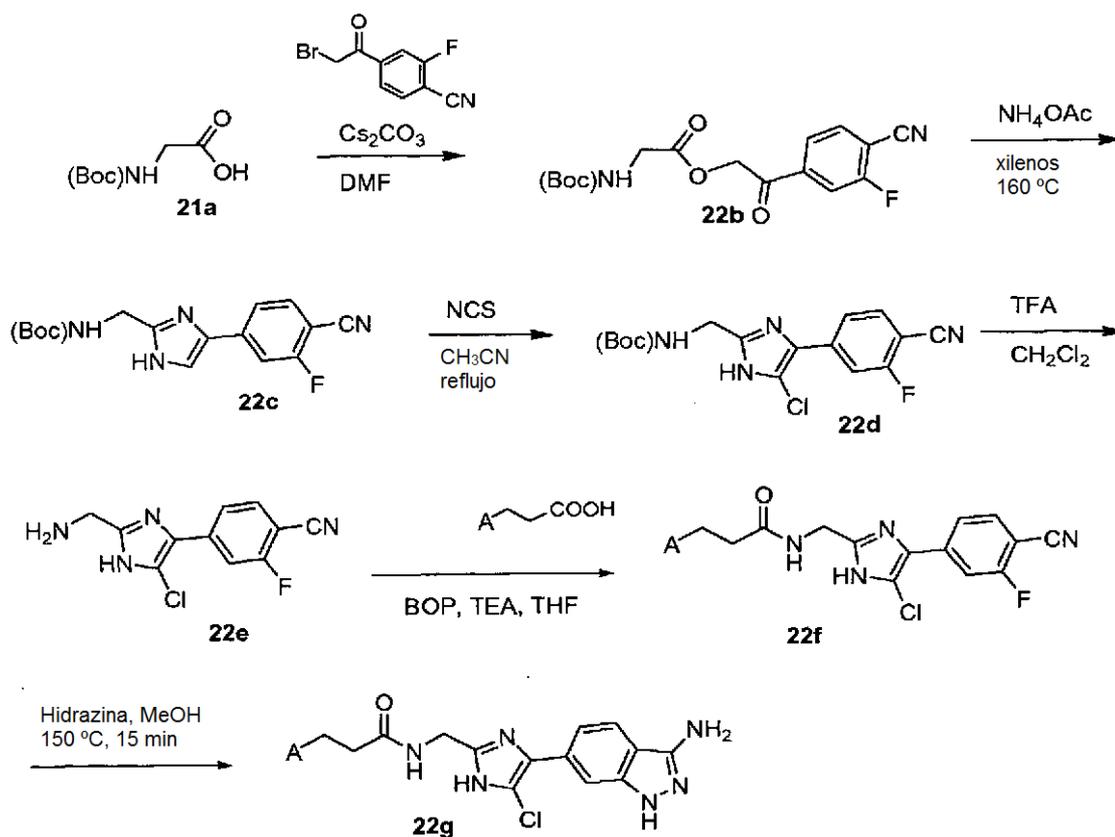
Esquema 13



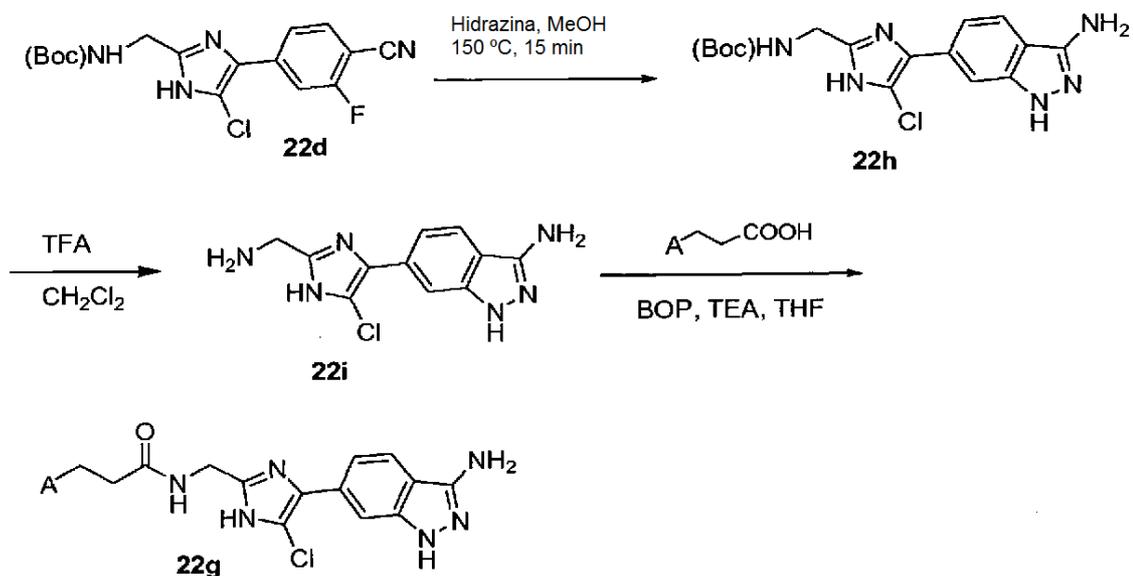
La síntesis de algunos ejemplos representativos adicionales de compuestos de esta invención se representa en los Esquemas 22-24.

5

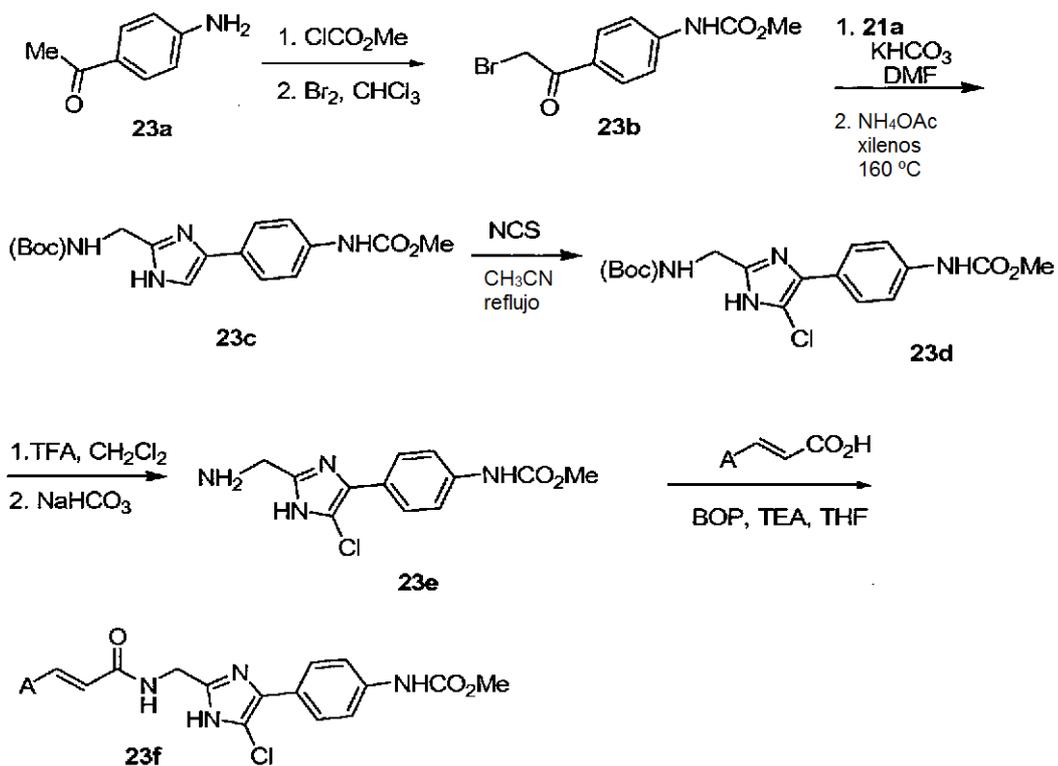
Esquema 22



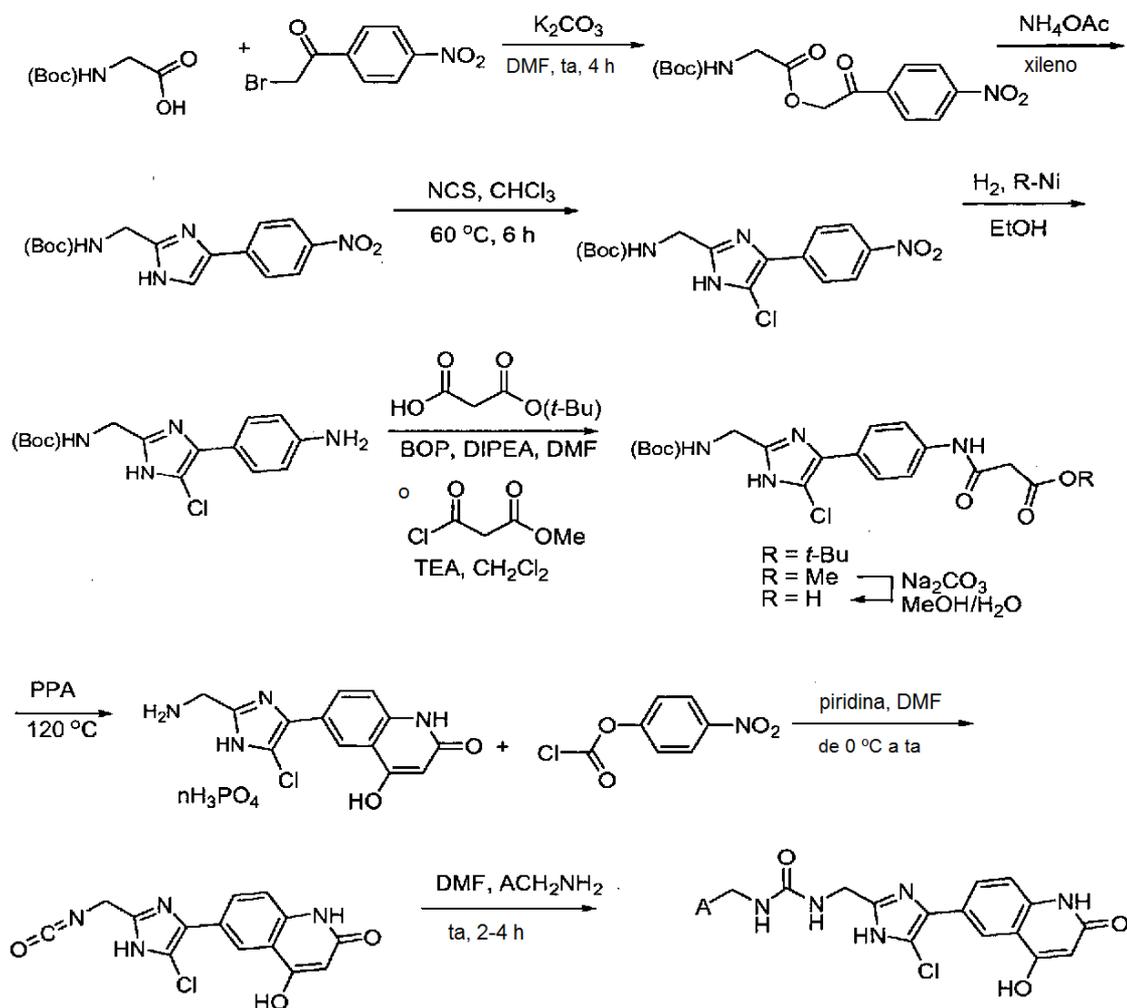
Esquema 22b (Como alternativa)



Esquema 23



Esquema 24



5 Debe reconocerse que las etapas de desprotección adicionales y manipulaciones de grupos funcionales adicionales de compuestos obtenidos mediante los Esquemas 1, 2, 4-13 y 22-24 anteriores usando métodos conocidos en la técnica proporcionarán después compuestos adicionales de esta invención.

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

- 10 Los productos se analizaron por HPLC analítica de fase inversa en un sistema de HPLC analítica Shimadzu funcionando con un software DiscoveryVP usando el Método A: columna Fenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm), o el Método B: columna Fenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm)
- 15 o Método C: columna Fenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, H₃PO₄ al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, H₃PO₄ al 0,1 %, UV 220 nm).
- 20 La purificación de intermedios y productos finales se realizó mediante cromatografía de fase normal o fase inversa. La cromatografía en fase normal se realizó usando cartuchos preempacados de SiO₂, eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo o cloruro de metileno y metanol. Se realizó HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema de HPLC preparativa Shimadzu funcionando con un software DiscoveryVP usando el Método A: columna YMC Sunfire 5 μm , C18, 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm),
- 25 Método B: columna Fenomenex AXIA, Luna 5 μm , C18, 30 x 75 mm, con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %,

TFA al 0,1 %, UV 220 nm), Método C: columna Fenomenex Luna, 5 µm, C18, 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm), o Método D: columna Fenomenex Luna, 5 µm, C18, 30 x 100 mm, con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm). Como alternativa, re realizó HPLC preparativa de fase usando un sistema de HPLC preparativa Varian ProStar funcionando con un software Star 6.2 Chromatography Workstation, usando el Método E: columna de Dynamax 10 µm, C18, 41,4 x 250 mm con un gradiente de 30 min a 30 ml/min de B al 10 % a B al 100 % (A: agua al 98 %, acetonitrilo al 2 %, TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo al 98 %, agua al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 254 nm). Los cromatogramas de CLEM se obtuvieron en un sistema de HPLC Shimadzu funcionando con un software DiscoveryVP, acoplado con un espectrómetro de masas Waters ZQ funcionando con un software MassLynx version 3.5, usando las mismas columnas y condiciones utilizadas para el procedimiento analítico descrito anteriormente.

IV. BIOLOGÍA

Aunque la coagulación sanguínea es esencial para la regulación de la hemostasis de un organismo, también está implicada en muchas afecciones patológicas. En la trombosis, puede formarse un coágulo sanguíneo, o trombo, y obstruir la circulación de forma local, provocando isquemia y daño a órganos. Como alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo puede desprenderse y posteriormente atraparse en un vaso distante, en el que provoca de nuevo isquemia y daño a órganos. Las enfermedades que surgen de formación de trombos patológicas se denominan colectivamente trastornos tromboembólicos e incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en la cavidad del corazón, ictus isquémico, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio y embolia pulmonar. Además, se produce trombosis en superficies artificiales en contacto con sangre, incluyendo catéteres, estents y válvulas cardíacas artificiales.

Algunas condiciones contribuyen al riesgo de desarrollar trombosis. Por ejemplo, las alteraciones de la pared vascular, cambios en el flujo sanguíneo y alteraciones en la composición del compartimento vascular. Estos factores de riesgo se conocen colectivamente como la tríada de Virchow. (Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical practice, página 853, 5ª Edición, 2006, editada por Colman, R. W. *et al.* Publicada por Lippincott Williams y Wilkins)

Se proporcionan con frecuencia agentes trombóticos a pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo de predisposición de la tríada de Virchow para evitar la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en una situación de cirugía ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y rodilla), se administra con frecuencia una gente antitrombótico antes de un procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico contrarresta el estímulo protrombótico ejercido por alteraciones del flujo vascular (estasis), lesión de pared vascular quirúrgica potencial, así como cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo del uso de un agente antitrombótico para prevención primaria es la dosificación con aspirina, un inhibidor de la activación de plaquetas, en pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo bien reconocidos en esta situación incluyen edad, sexo masculino, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones lipídicas y obesidad.

Los agentes antitrombóticos también están indicados para prevención secundaria, después de un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, se dosifica a pacientes con mutaciones en el factor V (también conocido como factor V Leiden) y factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo), anticoagulantes para prevenir la reaparición de trombosis venosa. Otro ejemplo implica prevención secundaria de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con un historial de infarto de miocardio agudo o síndrome coronario agudo. En una situación clínica, puede usarse una combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas) para prevenir un segundo acontecimiento trombótico.

También se proporcionan agentes antitrombóticos para tratar la patología (es decir, detener su desarrollo) después de que ya ha comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda se tratan con anticoagulantes (es decir heparina, warfarina o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. A lo largo del tiempo, estos agentes también provocan una regresión de la patología debido a que el equilibrio entre factores protrombóticos y las rutas anticoagulantes/profibrinolítica se cambia en favor de estas últimas. Los ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio agudo o síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento adicional de oclusiones vasculares y con el tiempo conducir a una regresión de las oclusiones trombóticas.

Por lo tanto, se usan ampliamente agentes antitrombóticos para prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxis o reducción de riesgos) de trastornos tromboembólicos, así como el tratamiento de un proceso trombótico ya existente. Los fármacos que inhiben la coagulación sanguínea, o anticoagulantes, son "agentes claves para la prevención y el tratamiento de trastornos tromboembólicos" (Hirsh, J. *et al.* Blood 2005, 105, 453-463).

Un modo alternativo de inicio de la coagulación está operativo cuando la sangre se expone a superficies artificiales

(por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular “en bomba”, injertos vasculares, septicemia bacteriana), en superficies celulares, receptores celulares, residuos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción en superficie del factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de este modo la activación a moléculas del factor XII activo proteolítico (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene varias proteínas diana, incluyendo precalicreína en plasma y factor XI. La calicreína en plasma activa adicionalmente el factor XII, lo que conduce a una amplificación de la activación por contacto. Como alternativa, la serina proteasa proilicarboxipeptidasa puede activar la calicreína en plasma en complejo con quinínogeno de alto peso molecular en un complejo multiproteico formado en la superficie de células y matrices (Shariat-Madar *et al.* Blood 2006, 108, 192-199). La activación por contacto es un proceso mediado en superficie responsable en parte de la regulación de la trombosis e inflamación, y está mediado, al menos en parte, por rutas fibrinolíticas, de complemento, de quinínogeno/quinina y otras humorales y celulares (para una revisión, Coleman, R. Contact Activation Pathway, páginas 103-122 en Hemostasis and Thrombosis, Lippincott Williams y Wilkins 2001; Schmaier A. H. Contact Activation, páginas 105-128 en Thrombosis and Hemorrhage, 1998). La relevancia biológica del sistema de activación por contacto para enfermedades tromboembólicas está apoyada por el fenotipo de ratones deficientes en factor XII. Más específicamente, los ratones deficientes de factor XII se protegieron de la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis así como modelos de ictus y el fenotipo de los ratones deficientes en XII fue idéntico a los ratones deficientes en XI (Renne *et al.* J. Exp. Medicine 2005, 202, 271-281; Kleinschmitz *et al.* J. Exp. Medicine, 2006, 203, 513-518). El hecho de que el factor XI esté cadena abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones deficientes en factor XII y XI sugiere que el sistema de activación por contacto podría desempeñar un papel importante en la activación del factor XI *in vivo*.

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa de tipo tripsina y está presente en plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace R369-1370 interno produce una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). Esta última contiene una tríada catalítica de tipo tripsina típica (H413, D464 y S557). Se cree que la activación de factor XI por trombina se produce en superficies con carga negativa, más probablemente en la superficie de plaquetas activadas. Las plaquetas contienen sitios específicos de alta afinidad (0,8 nM) (130-500/plaqueta) para el factor XI activado. Después de la activación, el factor XIa permanece unido a superficie y reconoce el factor IX como su sustrato macromolecular normal (Galiani, D. Trends Cardiovasc. Med. 2000, 10, 198-204).

Además de los mecanismos de activación de retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa en plasma que escinde restos de lisina y arginina C terminales en fibrina, reduciendo la capacidad de la fibrina para potenciar la activación del plasminógeno dependiente de activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA). En presencia de anticuerpos para FXIa, la lisis del coágulo puede producirse más rápidamente independientemente de la concentración de TAFI en plasma (Bouma, B. N. *et al.* Thromb. Res. 2001, 101, 329-354). Por lo tanto, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

Pruebas adicionales de los fetos antitromboembólicos del factor de dirección XI derivan de ratones deficientes en el factor XI. Se ha demostrado que la deficiencia completa de fXI protegió a ratones de trombosis de la arteria carótida inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen *et al.* Thromb Haemost 2002, 87, 774-777; Wang *et al.*, J Thromb Haemost 2005, 3, 695-702). Además, la deficiencia en factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de deficiencia de proteína C completa (Chan *et al.*, Amer. J. Pathology 2001, 158, 469-479). Además, los anticuerpos de bloqueo de función, de reacción cruzada con babuino, para el factor XI humano protegen contra trombosis de shunt venoso-arterial de babuino (Gruber *et al.*, Blood 2003, 102, 953-955). También se desvelan pruebas de un efecto antitrombótico de moléculas pequeñas inhibitoras del factor XIa en la Solicitud de Patente de Estados Unidos publicada US20040180855A1. Tomados juntos, estos estudios sugieren que dirigirse al factor XI reducirá la tendencia a enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

Las pruebas genéticas indican que el factor XI no se requiere para homeostasis normal, lo que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo del factor XI en comparación con mecanismos antitrombóticos en competición. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia del factor VIII) o hemofilia B (deficiencia del factor IX), las mutaciones del gen del factor XI que provocan deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan como resultado solamente una diatesis de hemorragia de leve a moderada caracterizada principalmente por hemorragia postoperatoria o posttraumática, pero pocas veces espontánea. Se produce hemorragia postoperatoria principalmente en tejido con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, cavidad oral y sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican fortuitamente por prolongación preoperatoria de aPTT (sistema intrínseco) sin ningún historial de hemorragia anterior.

La seguridad aumentada de la inhibición de XIa como una terapia anticoagulante está apoyada adicionalmente por el hecho de que los ratones con supresión del Factor XI, que no tienen proteína de factor XI detectable, experimentan desarrollo normal, y tienen una esperanza de vida normal. No se han indicado pruebas de hemorragia espontánea. El aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de una manera dependiente de dosis del gen. Resulta interesante que incluso después de estimulación grave del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de hemorragia no se prolonga significativamente en comparación con compañeros de camada de tipo silvestre y heterocigotos

(Gailani, D. *Frontiers in Bioscience* 2001,6, 201-207; Gailani, D. *et al.* *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1997, 8, 134-144). Tomadas juntas, estas observaciones sugieren que se tolerarían bien altos niveles de inhibición del factor XIa. Esto se diferencia de experimentos que se dirigen a genes con otros factores de coagulación, excluyendo el factor XII.

5 La activación *in vivo* del factor XI puede determinarse por formación de complejo con el inhibidor C1 o antitripsina alfa 1. En un estudio de 50 pacientes con infarto de miocardio agudo (IMA), aproximadamente el 25 % de los pacientes tuvieron valores por encima del intervalo normal superior del ELISA complejo. Este estudio puede verse como prueba de que al menos en una subpoblación de pacientes con IMA, la activación del factor XI contribuye a la
10 formación de trombina (Minnema, M.C. *et al.* *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20, 2489-2493). Un segundo estudio establece una correlación positiva entre el alcance de la arteriosclerosis coronaria y el factor XIa en complejo con antitripsina alfa 1 (Murakami, T. *et al.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15, 1107-1113.). En otro estudio, los niveles de Factor XI por encima del percentil 90 se asociaron con un riesgo aumentado 2,2 veces de trombosis venosa (Meijers, J. C. M. *et al.* *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 696-701).

15 La calicreína en plasma es un zimógeno de una serina proteasa de tipo tripsina y está presente en plasma a 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de calicreína en plasma tiene 58 % de homología con el factor XI. La activación proteolítica por el factor XIIa en un enlace interno I389- R390 produce una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena ligera (248 aminoácidos). El sitio activo de calicreína en plasma está contenido en la cadena ligera. La cadena ligera de calicreína en plasma reacciona con
20 inhibidores de proteasa, incluyendo macroglobulina alfa 2 e inhibidor C1. Resulta interesante que la heparina acelera significativamente la inhibición de calicreína en plasma por antitrombina III en presencia de quinínogeno de alto peso molecular (HMWK). En sangre, la mayoría de la calicreína en plasma circula en complejo con HMWK. La calicreína en plasma escinde HMWK para liberar bradiquinina. La liberación de bradiquinina da como resultado aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación (para una revisión, Coleman, R. *Contact Activation Pathway*, páginas 103-122 en *Hemostasis and Thrombosis*, Lippincott Williams y Wilkins 2001; Schmaier A. H. *Contact Activation*, páginas 105-128 en *Thrombosis and Hemorrhage*, 1998).

30 Además, se prefiere encontrar nuevos compuestos con actividad mejorada en ensayos de coagulación *in vitro*, en comparación con inhibidores de serina proteasa conocidos, tales como el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o tiempo de protrombina (PT). (Para una descripción de los ensayos de aPTT y PT véase, Goodnight, S. H.; Hathaway, W. E. *Screening Tests of Hemostasis. Disorders of Thrombosis and Hemostasis: a clinical guide*, 2ª edición, McGraw-Hill: Nueva York, 2001 pp. 41-51).

35 También es deseable y preferible encontrar compuestos con características mejoradas y ventajosas en comparación con inhibidores de serina proteasa conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplo, y no se pretende que sean limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosificación; (d) factores que reducen las características de pico a valle de concentración sanguínea; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco
40 activo en el receptor, (f) factores que reducen la tendencia a interacciones fármaco-fármaco clínicas; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costes de fabricación o viabilidad.

45 Los estudios preclínicos han demostrado efectos antitrombóticos significativos de moléculas pequeñas inhibitoras del factor XIa en modelo de conejo y rata de trombosis arterial, a dosis que conservaron la hemostasis (Wong P. C. *et al.* *American Heart Association Scientific Sessions*, 12-15 de noviembre, 2006, Resumen 6118; Schumacher, W. *et al.* *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; Volumen 3, Suplemento 1: P1228; Schumacher, W. A. *et al.* *European Journal of Pharmacology*, en prensa). Además, se ha observado que la prolongación *in vitro* del aPTT por inhibidores específicos de XIa es un buen predictor de eficacia en los modelos de trombosis de los inventores. Por lo
50 tanto, el ensayo de aPTT *in vitro* puede usarse como un sustituto de eficacia *in vivo*.

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

55 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarca el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la patología, es decir, provocar regresión de la patología.

60 Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" abarcan el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigido a reducir la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para terapia preventiva basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevención de una segunda aparición de la misma patología clínica o una
65 similar.

Como se usa en el presente documento, "reducción de riesgo" abarca terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Como tales, las terapias de prevención primarias y secundarias son ejemplos de reducción de riesgos.

5 Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administre solo o en combinación para inhibir factor XIa y/o calicreína en plasma y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, bien administrado en combinación, en serie o simultáneamente.

10 El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (plural trombos); coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede provocar isquemia o infarto de tejidos aportados por el vaso. El término "embolia", como se usa en el presente documento, se refiere a bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o material ajeno que se ha traído a su sitio de alojamiento por la corriente sanguínea.
 15 El término "tromboembolia", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el torrente sanguíneo del sitio de origen para taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" abarca trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

20 La expresión "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento también incluye trastornos específicos seleccionados de, pero sin limitación, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular,
 25 primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero sin limitación: válvulas prostáticas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, estents, oxigenadores sanguíneos, shunts, orificios de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cámaras cardíacas artificiales e injertos vasculares. Los procedimientos incluyen, pero sin limitación: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis,
 40 embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, preferentemente en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa,
 45 trombosis venosa profunda, fibrilación auricular y trombosis resultante de implantes y dispositivos médicos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, preferentemente en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, y trombosis resultante de implantes y dispositivos médicos.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, preferentemente en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, preferentemente en el que el trastorno tromboembólico se
 60
 65

selecciona de síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

El término "ictus", como se usa en el presente documento, se refiere a ictus embólico o ictus aterotrombótico que surge de trombosis oclusiva en la carótida común, carótida interna o arterias intracerebrales.

5 Se observa que la trombosis incluye oclusión vascular (por ejemplo, después de una derivación) y reclusión (por ejemplo, durante o después de angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden resultar de afecciones que incluyen pero sin limitación aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones y hormonas y complicaciones del embarazo.

10 Los trastornos tromboembólicos se asocian con frecuencia con pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para aterosclerosis incluyen pero sin limitación sexo masculino, edad, hipertensión, trastornos lipídicos y diabetes mellitus. Los factores de riesgo para aterosclerosis son al mismo tiempo factores de riesgo para complicaciones de aterosclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

15 De forma similar, la fibrilación arterial se asocia con frecuencia con trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para fibrilación arterial y trastornos tromboembólicos posteriores incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad de la válvula mitral no reumática, enfermedad cardiovascular hipertensa, enfermedad pulmonar crónica y diversas anomalías cardíacas misceláneas así como tirotoxicosis.

20 La diabetes mellitus se asocia con frecuencia con aterosclerosis y trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para el tipo más común 2 incluyen pero sin limitación historial familiar, obesidad, inactividad física, raza/etnia, glucosa en ayunas previamente alterada o ensayo de tolerancia a la glucosa, historial de diabetes mellitus gestacional o parto de un "bebé grande", hipertensión, colesterol HDL bajo, y síndrome de ovario poliquístico.

25 El factor de riesgo para trombofilia congénita incluye mutaciones de ganancia de función en factores de coagulación o mutaciones de pérdida de función en las rutas anticoagulante o fibrinolítica.

30 La trombosis se ha asociado con diversos tipos tumorales, por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, tumores malignos gastrointestinales y linfoma de Hodgkin o no de Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia de cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer particular en la población general (Levitan, N. *et al.* *Medicine* (Baltimore) 1999, 78(5): 285-291; Levine M. *et al.* *NEngl JMed* 1996, 334(11): 677-681; Blom, J. W. *et al.* *JAMA*: 2005, 293(6): 715-722). Por lo tanto, los cánceres más habituales asociados con trombosis en hombres son cáncer de próstata, colorrectal, de cerebro y de pulmón, y en mujeres son cáncer de mama, de ovario y de pulmón. La tasa observada de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con cáncer es significativa. Las tasas variantes de TEV entre tipos tumorales diferentes están más probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes con cáncer en riesgo de trombosis pueden poseer cualquiera o todos de los factores de riesgo siguientes: (i) el estadio del cáncer (es decir presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres de venas centrales, (iii) cirugía y terapias antineoplásicas incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, es una práctica clínica común dosificar a pacientes que tienen tumores avanzados con heparina o heparina molecular baja para prevenir los trastornos tromboembólicos. Se han aprobado varias preparaciones de heparina molecular baja por la FDA para estas indicaciones.

45 Existen tres situaciones clínicas principales cuando se tiene en cuenta la prevención de TEV en un paciente con cáncer médico: (i) el paciente está postrado en cama durante periodos prolongados de tiempo; (ii) el paciente ambulatorio recibe quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente tiene catéteres de venas centrales permanentes. La heparina no fraccionada (UFH) y heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes antitrombóticos eficaces en pacientes de cáncer que se someten a cirugía. (Mismetti, P. *et al.* *British Journal of Surgery* 2001, 88: 913-930.)

A. Ensayos *in vitro*

55 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína en plasma o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa purificada relevante, respectivamente, y un sustrato sintético apropiado. La tasa de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por la serina proteasa relevante se midió tanto en ausencia como en presencia de compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (para nitroanilina), que se controló espectrofotométricamente midiendo el aumento de absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (amino metilcoumarina), que se controló espectrofluorométricamente midiendo el aumento de emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una reducción en la tasa de absorbancia o cambio de fluorescencia en presencia de inhibidor es indicativa de inhibición enzimática. Dichos métodos se conocen por los expertos en la materia. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante inhibidora, K_i .

65 Se realizaron determinaciones de factor XIa en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM, y PEG 8000 0,1 % (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Se realizaron determinaciones usando Factor

XIa humano purificado a una concentración final de 75-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,001 M.

5 Se realizaron determinaciones de factor VIIa en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,15 M, tampón HEPES 0,05 M que contenía PEG 8000 0,1 % a un pH de 7,5. Se realizaron determinaciones usando Factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o Factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración de ensayo final de 1-5 nM, factor tisular soluble recombinante a una concentración de 10-40 nM y el sustrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S- 2288; Chromogenix o BMPM-2; AnaSpec) a una concentración de 0,001-0,0075 M.

10 Se realizaron determinaciones de factor IXa en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,1 M, Refluidan 0,0001 M (Berlex), base TRIS 0,05 M y PEG 8000 0,5 % a un pH de 7,4. Se añadió refluidan para inhibir cantidades pequeñas de trombina en las preparaciones comerciales del Factor IXa humano. Se realizaron determinaciones usando Factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafuor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph`Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una
15 concentración de 0,0004-0,0005 M.

Se realizaron determinaciones de factor Xa en tampón de fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 0,5 %. Se realizaron determinaciones usando Factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 150-1000 pM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu
20 (gamma-OMe, 50 %)-Gly- Arg-pNA; Chromogenix), a una concentración de 0,0002-0,00035 M.

Se realizaron determinaciones de factor XIIa en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contiene NaCl 145 mM, KCl 5 mM, y PEG 8000 0,1 %, Se analizaron determinaciones usando Factor XIIa humano purificado a una concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y el sustrato sintético Spectrozyme N^o 312 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; American
25 Diagnostica) a una concentración de 0,00015 M.

Se realizaron determinaciones de calicreína en plasma en tampón de fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro sódico 0,1-0,2 M y PEG 8000 0,5 %. Se realizaron determinaciones usando calicreína humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200 pM y el sustrato sintético S-
30 2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,00008-0,0004 M. El valor de Km usado para cálculo de Ki fue de 0,00005 a 0,00007 M.

Se realizaron determinaciones de trombina en tampón de fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 0,5 %. Se realizaron determinaciones usando trombina alfa humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200-250 pM
35 y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002-0,00026 M.

Se determinó la constante de Michaelis, Km, para hidrólisis de sustrato por cada proteasa, a 25 °C usando el método de Lineweaver y Burk. Se determinaron los valores de Ki permitiendo que la proteasa reaccionara con el sustrato en
40 presencia del inhibidor. Se permitió que las reacciones continuaran durante periodos de 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa) y se midieron los velocidades (tasa de absorbancia o cambio de fluorescencia frente a tiempo). Se usaron las siguientes relaciones para calcular los valores de Ki:

$$45 \quad (v_0 - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S / K_m))$$

para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

$$v_s / v_0 = A + ((B - A) / (1 + ((Cl_{50} / (I)^n))))$$

y

$$K_i = Cl_{50} / (1 + S / K_m)$$

50 para un inhibidor competitivo
donde:

- v₀ es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;
- v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;
- 55 I es la concentración de inhibidor;
- A es la actividad mínima restante (habitualmente bloqueada en cero);
- B es la actividad máxima restante (habitualmente bloqueada en 1,0);
- n es el coeficiente de Hill, una medida del número y capacidad de cooperación de sitios de unión a inhibidor potenciales;
- 60 Cl₅₀ es la concentración de inhibidor que produce 50 % de inhibidor en las condiciones de ensayo;
- K_i es la constante de disociación del complejo de enzima:inhibidor;
- S es la concentración de sustrato; y
- K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

La selectividad de un compuesto puede evaluarse tomando la relación del valor de K_i para una proteasa dada con el valor de K_i para la proteasa de interés (es decir, selectividad para FXIa frente a proteasa P = K_i para proteasa P/ K_i para FXIa). Los compuestos con relaciones de selectividad > 20 se consideran selectivos. Se prefieren compuestos con relaciones de selectividad > 100, y se prefieren más compuestos con relaciones de selectividad > 500.

Puede determinarse la eficacia de compuestos de la presente invención como inhibidores de coagulación usando un ensayo de coagulación convencional o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación en plasma en presencia del inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido por el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este ensayo pueden expresarse como CI1,5x o CI2x, y la concentración de inhibidor requerida para aumentar el tiempo de coagulación en 50 o 100 por cien, respectivamente. La CI1,5x o CI2x se encuentra por interpolación lineal a partir de representaciones de tipo de coagulación relativo frente a concentración de inhibidor usando la concentración de inhibidor que abarca la CI1,5x o CI2x,

Se determinan tiempos de coagulación usando plasma humano normal citratado así como plasma obtenido de varias especies de animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Se diluye un compuesto en plasma comenzando con una solución de reserva de DMSO 10 mM. La concentración final de DMSO es menor de 2 %. Se realizan ensayos de coagulación en plasma en un analizador de coagulación automático (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). De forma similar, pueden determinarse los tiempos de coagulación a partir de especies de animales de laboratorio o seres humanos a los que se han dosificado compuestos de la invención.

El Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (aPTT) se determina usando Alexina (Trinity Biotech, Irlanda) siguiendo las instrucciones en el prospecto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade Alexina (0,05 ml) al plasma y se incuba durante 2 a 5 minutos adicionales. Se añade cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade cloruro cálcico hasta que se detecta un coágulo.

El Tiempo de Protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (Tromboplastina C Plus, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones del prospecto. Se calienta plasma (0,05 ml) a 37 °C durante 1 minuto. Se añade tromboplastina (0,1 ml) al plasma para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade la tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

B. Ensayos *in vivo*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos puede determinarse usando modelos de trombosis *in vivo* relevantes, incluyendo modelos de trombosis de Arterias Carótidas Inducidos de Forma Eléctrica *In Vivo* y Modelos de Trombosis de Shunt Arterio Venoso de Conejo *In Vivo*.

a. Modelo de trombosis de arteria carótida inducida de forma eléctrica *in vivo* (ECAT)

El modelo de ECAT de conejo, descrito en Wong *et al.* (J Pharmacol Exp Ther 2000, 295, 212-218), puede usarse en el presente estudio. Se anestesian conejos Blancos de Nueva Zelanda Machos con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se complementan según sea necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnética en un segmento de una arteria carótida aislada para controlar el flujo sanguíneo. Se proporcionarán agentes de ensayo o vehículos (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. Se usa el tratamiento farmacológico antes del inicio de la trombosis para modelizar la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de formación de trombos, mientras que se usa la dosificación después del inicio para modelizar la capacidad para tratar enfermedad trombótica existente. Se induce formación de trombos por estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 minutos a 4 mA usando un electrodo bipolar de acero inoxidable externo. Se mide el flujo sanguíneo carótido continuamente durante un periodo de 90 minutos para controlar la oclusión inducida por trombos. Se calcula el flujo sanguíneo carótido total durante 90 minutos por la regla trapezoidal. Después se determina el flujo carótido promedio durante 90 minutos convirtiendo el flujo sanguíneo carótido total durante 90 minutos en un porcentaje del flujo sanguíneo carótido de control total, lo que daría resultado si el flujo sanguíneo de control se hubiera mantenido continuamente durante 90 minutos. Las DE₅₀ (dosis que aumentaron el promedio de flujo sanguíneo carótido durante 90 minutos a 50 % del control) de compuestos se estiman por un programa de regresión de mínimos cuadrados no lineal usando la ecuación de E_{máx} sigmoidea de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Modelo de trombosis de shunt arteriovenoso de conejo *in vivo* (AV)

El modelo de shunt de AV de conejo, descrito en Wong *et al.* (Wong, P. C. *et al.* J Pharmacol Exp Ther 2000, 292, 351-357), puede usarse en este estudio. Se anestesiaron conejos Blancos de Nueva Zelanda Machos con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se complementan según sea necesario. Se aíslan y cateterizan la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral. Se conecta un dispositivo de shunt AV cargado de solución salina entre la arteria femoral y la cánula venosa femoral. El dispositivo de shunt AV

consiste en una parte externa de tubo de tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y un trozo interno de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). El shunt AV también contiene un hilo de seda 2-0 de 8 cm de largo (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye de la arteria femoral a través del shunt AV a la vena femoral. La exposición de sangre que fluye a un hilo de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después, el shunt se desconecta y el hilo de seda cubierto con el trombo se pesa. Se proporcionan agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes de la apertura del shunt AV. El porcentaje de inhibición de la formación del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Se estiman los valores DI_{50} (dosis que produce 50 % de inhibición de formación de trombo) por un programa de regresión de mínimos cuadrados no lineal usando la ecuación de $E_{máx}$ sigmoidea de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

El efecto antiinflamatorio de estos compuestos puede demostrarse en un ensayo de extravasación de colorante Azul de Evans usando ratones deficientes en inhibidor de C1-esterasa. En este modelo, se dosifican los ratones con un compuesto de la presente invención, se inyecta colorante Azul de Evans a través de la vena de la cola, y se determina la extravasación del colorante azul por medios espectrofotométricos a partir de extractos tisulares.

Puede ensayarse la capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, como se observa durante procedimientos cardiovasculares en bomba, en sistemas de perfusión *in vitro*, o mediante procedimientos quirúrgicos en bomba en mamíferos mayores, incluyendo perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen por ejemplo reducción de pérdida de plaquetas, reducción de complejos de glóbulos blancos/plaquetas, reducción de los niveles de elastasa de neutrófilos en plasma, reducción de la activación de factores de complemento y reducción de la activación y/o el consumo de proteínas de activación por contacto (calicreína en plasma, factor XII, factor XI, quinínogeno de alto peso molecular, inhibidores de C1-esterasa).

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, notablemente trombina humana, calicreína de plasma humano y plasmina humana. Debido a su acción inhibidora, estos compuestos están indicados para su uso en la prevención o el tratamiento de reacciones fisiológicas, incluyendo coagulación sanguínea, fibrinólisis, regulación de la presión sanguínea e inflamación, y curación de heridas catalizada por la clase anteriormente indicada de enzimas. Específicamente, los compuestos tiene utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de actividad trombina elevada de las serinas proteasas anteriormente mencionadas, tales como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de sangre a plasma para el diagnóstico y otros fines comerciales.

V. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y combinaciones

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

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

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica y peso del receptor; la naturaleza y alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y

hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y recetar la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener la progresión del trastorno tromboembólico.

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

15 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por administración parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea). Cuando se administre por vía intravenosa o intraarterial, la dosis puede proporcionarse de forma continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para suministro por vía intramuscular y subcutánea que asegure una liberación gradual del ingrediente farmacéutico.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administre en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

25 Los compuestos se administran normalmente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados de forma colectiva en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados convenientemente con respecto a la forma pretendida de administración, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, y coherente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

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

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

45 Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacéuticos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de hidrogeles en bloque reticulados o anfipáticos.

50 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará presente habitualmente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 95 % en peso basándose en el peso total de la composición.

60 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para preparar comprimidos preparados por compresión. Tanto comprimidos como cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar liberación continua del medicamento durante un periodo de horas. Los comprimidos preparados por compresión pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o recubiertos de forma entérica para disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

65

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorante y saborífero para aumentar la aceptación del paciente.

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

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

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

25 Cuando los compuestos de la presente invención se administren en combinación con un agente antiplaquetario, como directriz general, normalmente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 miligramo del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a aproximadamente
30 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

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

40 Particularmente cuando se proporcione como una única unidad de dosificación, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una única unidad de dosificación, estos se formulan de modo que aunque los principios activos se combinen en una única unidad de dosificación, el contacto físico entre los principios activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse de forma entérica. Recubriendo de forma entérica uno de los principios activos, no solamente es posible minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de modo que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que en su lugar se libere en los intestinos. Uno de los principios activos también puede recubrirse con un material que afecte a una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también actúe para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede recubrirse adicionalmente de forma entérica de modo que la liberación de este componente se produzca solamente en el intestino. Otro enfoque más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que el componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también está recubierto con un polímero tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales apropiados como se conocen en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico actúa para formar una
50 barrera adicional para interacción con el otro componente.

55 Resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez que posean la presente divulgación, estas así como otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, bien administrados en una única forma de dosificación o bien administrados en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma manera.

60 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agentes de apertura de canales de potasio, agentes de bloqueo de canales de potasio, agentes de bloqueo de canales de calcio, inhibidores de intercambiadores de hidrógeno y sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes
65

antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporóticos, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes anti ansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiúlceras y enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormonas del crecimiento y/o secretagogos de hormonas del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico, y agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o aturdimiento miocárdico, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueador de canal de calcio, un bloqueador de canal de potasio, un agente reductor de colesterol/lípidos, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofibrán, eptifibatida, abciximab, melagatrán, ximelagatrán, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas del receptor beta adrenérgico, antagonistas del receptor de ETA, antagonistas del receptor de ETA/AT-1 doble, inhibidores de renina (alisquerina) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de trombina, activadores de antitrombina III, activadores del cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, antagonistas del inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor, inhibidores del factor IXa, e inhibidores del factor Xa, o un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, bloqueadores de GP Ib/IX, antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1), antagonistas del receptor activado por proteasa 4 (PAR-4), antagonistas del receptor de prostaglandina E2 EP3, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores de fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor de P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa 1 y aspirina, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o los agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrados en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquiera orden en puntos temporales diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse por separado pero suficientemente cerca en el tiempo para que proporcione el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, agentes antitrombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipidémicos, agentes antihipertensivos, y agentes antiisquémicos.

Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (bien heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible en el mercado, por ejemplo LOVENOX™), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa incluyendo hirudina y argatrobán, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, Arixtra™, apixabán, rivaroxabán, LY-517717, DU-176b, DX-9065a y los desvelados en los documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 y WO 00/076970), inhibidores de factor XIa e inhibidores de TAFI y PAI-1 activados conocidos en la técnica.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la agregación, adhesión o secreción de contenido de gránulos de plaquetas. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como acetaminofén, aspirina, codeína, diclofenaco, droxicam, fentanilo,

ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfinpirazona, sulindaco y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De los AINE, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab e integrelina),
 5 antagonistas de receptor de tromboxano-A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de tromboxano-A-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tales como sildenafil), antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831), y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor de ADP (adenosín bifosfato), preferentemente antagonistas de los receptores purinérgicos P₂Y₁ y P₂Y₁₂, prefiriéndose aún más P₂Y₁₂. Los antagonistas del receptor de P₂Y₁₂ preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel y AZD-6140, cangrelor y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ticlopidina y clopidogrel también son compuestos preferidos ya que
 15 se sabe que son más suaves que la aspirina en su uso en el tracto gastrointestinal. El clopidogrel es un agente aún más preferido.

Un ejemplo preferido es una triple combinación de un compuesto de la presente invención, aspirina y otro agente antiplaquetario. Preferentemente, el agente antiplaquetario es clopidogrel o prasugrel, más preferentemente
 20 clopidogrel.

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

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan coágulos sanguíneos (trombos). Dichos agentes incluyen activador plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de inhibidores de activador
 40 plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2 antiplasmina, y complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilado, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere a complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilado, como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea N^o 028.489. Se pretende que el término uroquinasa, como se usa en el presente documento, indique uroquinasa tanto de cadena doble como sencilla, denominándose esta última también en el presente documento prouroquinasa.
 45

Los ejemplos de agentes reductores de lípidos/colesterol adecuados y terapias de perfiles lipídicos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de actividad de receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (por ejemplo, HOE-402, inhibidores de PCSK9), secuestrantes de ácido biliar (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados del mismo (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor de ácido nicotínico), derivados de ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores alfa de receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPAR), moduladores de PPARdelta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPARgamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen funcionalidad múltiple para modular las actividades de diversas combinaciones de PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta, probucol o derivados de los mismos (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador de tipo C1 de Niemann-Pick (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de proteína de transferencia de colesterol éster (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de escualeno sintasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o mezclas de los mismos, inhibidores de acil coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores
 60 dobles de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácido biliar ileal (o inhibidores del transporte de ácido biliar codependiente de sodio apical), inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsómica, moduladores alfa del receptor de X de hígado (LXR), moduladores de LXR beta, moduladores de LXR doble alfa/beta, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (por ejemplo, éster de sitostanol usado en margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte de colesterol inverso (por ejemplo,
 65

derivados de apoAI o miméticos peptídicos de apoAI).

Los compuestos de la presente invención son también útiles como compuestos convencionales o de referencia, por ejemplo como un patrón o control de calidad, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína de plasma. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica incluyendo trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína de plasma. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se realiza apropiadamente y proporciona una base para comparación, especialmente si el compuesto de ensayo fue un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína de plasma. Por ejemplo, la presencia de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína de plasma en una muestra desconocida podría determinarse mediante la adición del sustrato cromogénico relevante, por ejemplo S2366 para Factor XIa, a una serie de soluciones que contienen muestra de ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. Si la producción de pNA se observa en las soluciones que contienen muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, entonces se concluiría que estaba presente el Factor XIa.

También pueden usarse compuestos selectivos y extremadamente potentes de la presente invención, los que tienen valores de K_i menores de o iguales a $0,001 \mu\text{M}$ contra la proteasa diana y mayores que o iguales a $0,1 \mu\text{M}$ contra a las otras proteasas, en ensayos de diagnóstico que impliquen la cuantificación de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína de plasma en muestras de suero. Por ejemplo, la cantidad de Factor XIa en muestras de suero podría determinarse por valoración cuidadosa de la actividad proteasa en presencia del sustrato cromogénico relevante, S2366, con un inhibidor de Factor XIa potente y selectivo de la presente invención.

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

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenar, enviar y/o vender individualmente/a granel. Se pretende que el primer recipiente abarque un frasco, jarra, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno que se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsillos y sacos. El prospecto puede unirse físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta, pegamento, grapas y otro método de unión, o puede dejarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté unido físicamente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido.

El prospecto es una etiqueta, placa, marcador, etc. que indica información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información indicada se determinará habitualmente por la agencia reguladora que gobierna el área en el que va a venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto indica específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede estar hecho de cualquiera material en el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es de un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel metálico, papel o plástico autoadhesivo, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, se ha imprimido o se ha aplicado).

Otras características de la invención resultarán evidentes a lo largo de las siguientes descripciones de realizaciones ejemplares que se proporcionan para ilustración de la invención.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos divulgados en el presente documento. Los siguientes Ejemplos demuestran un alcance parcial de la invención.

Ejemplo 1

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-metil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal de ácido trifluoroacético

1A. 4-(2-Bromoacetil)fenilcarbamato de metilo: A una suspensión de 4-aminoacetofenona en 1:1 de dioxano/agua (150 ml) se añadió NaOH (4,4 g, 0,11 mol). La mezcla se agitó hasta que se disolvió el NaOH, después se enfrió a 0 °C antes de la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (8,5 ml, 0,11 mol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min más, después a ta durante 2 h, seguido de reposo durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación y los sólidos residuales se repartieron entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para producir un polvo de color naranja. El producto en bruto se suspendió en EtOAc, se lavó con HCl 1 N, para retirar la anilina sin reaccionar, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar metil-4-acetilfenilcarbamato en forma de un sólido de color naranja/castaño (11,2 g, 53 %). Un porción de este material en bruto (3 g, 15,53 mmol) se suspendió en CHCl₃ (60 ml) y se añadió en pequeñas porciones bromo (0,960 ml, 18,63 mmol). Aproximadamente a la mitad de la adición, la mayoría del material de partida se había disuelto en la mezcla de reacción de color naranja oscuro. En este punto, la mezcla se decoloró rápidamente con la formación de un precipitado de color castaño. El bromo restante se añadió durante ~5 min y la mezcla se agitó a ta. Después de ~30 min, el producto sólido se recogió por filtración y se lavó con CHCl₃ y se secó al aire durante una noche para proporcionar **1A** (3,25 g, 77 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,14 (1 H, s), 7,95 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 4,83 (2 H, s), 3,57 - 3,83 (3 H, m).

1B. Éster metílico del ácido [4-[2-(*terc*)-butoxicarbonilamino-metil]-1H-imidazol-4-il]-fenil]-carbámico: A Boc-glicina (0,644 g, 3,68 mmol) y **1A** (1 g, 3,68 mmol) se añadió Cs₂CO₃ (1,197 g, 3,68 mmol) y DMF (5 ml), y la mezcla se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción se repartió con EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO₄). El éster en bruto obtenido se trató con acetato amónico (0,95 g, 12,8 mmol) en una mezcla de xileno (8 ml) y α,α,α-trifluorotolueno (2 ml) a 160 °C durante 15 min en un tubo cerrado herméticamente en un reactor de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó **1B** (1,1 g, 73 %) en forma de un aceite oscuro. CL/EM m/z 347,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (s, 9 H) 3,78 (s, 3 H) 4,35 (d, J = 6,05 Hz, 2 H) 5,41 (s, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,25 Hz, 2 H).

1C. Éster metílico del ácido [4-(2-aminometil-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico: A **1B** (1,1 g, 3,18 mmol) se añadió NCS (0,445 g, 3,33 mmol) y acetonitrilo (20 ml), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el derivado de cloroimidazol (0,79 g, 65,8 %) en forma de una espuma de color castaño. CL/EM m/z 381,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (s, 9 H) 3,79 (s, 3 H) 4,23 - 4,35 (d, J = 6,05 Hz, 2 H) 5,57 (t, J = 6,05 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,49 - 7,67 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 8,74 (s a, 1 H) 10,70 (s a, 1 H).

Este material se trató con TFA en DCM (20 ml) durante 24 h, se concentró y inactivó con NaHCO₃ saturado (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO₄) para proporcionar **1C** (0,39 g, 43 %) en forma de un sólido oleoso de color rojo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 3,75 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,51 (d, J = 8,75 Hz, 2H), 7,60(d, J = 8,75 Hz, 2H).

1D. Éster metílico del ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilico: A una suspensión fría (0 °C) de NaH (0,262 g, 6,56 mmol) en THF (27,3 ml) se añadió gota a gota 2-(dimetoxifosforil)-acetato de metilo (1,150 ml, 7,10 mmol). La suspensión espesa de color blanco resultante se diluyó con más cantidad de THF (15 ml) para facilitar el mezclado, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Después, se añadió una solución de color azul ligeramente turbia de 5-cloro- 2-tetrazol-1-il-benzaldehído (1,14 g, 5,46 mmol), preparada de acuerdo con una modificación del procedimiento descrito por Howard (J. Med. Chem., 2006, 49, 1346) en THF (8 ml). La suspensión de color amarillo/verde se agitó vigorosamente. Después de 30 min, la reacción se vertió en cloruro de amonio sat. frío y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color verde/azul (1,76 g). El sólido se disolvió de nuevo en EtOAc y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar un sólido de color verdoso (1,36 g). La recristalización en EtOAc dio un sólido de color blanquecino (0,476 g). Se obtuvo más cantidad de producto concentrando el filtrado, añadiendo metanol, tratando con ultrasonidos y recogiendo el sólido resultante por filtración. Se obtuvo un total de 0,829 g (57 %) de **1D**. CLEM m/z 265,1 (M+H)⁺; 287,2 (M+Na)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (s, 1H), 7,78 (d, J =

2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,8$, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 6,45 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

5 **1E. Ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico:** A una suspensión de color blanco de **1D** (0,140 g, 0,529 mmol) en MeOH (3,0 ml) se añadió hidróxido sódico 1,0 M (1,587 ml, 1,587 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a ta durante 2,2 h. La suspensión de color amarillo se neutralizó con HCl 1,0 N (1,60 ml), y se concentró para dar un sólido de color beige. El sólido se repartió entre HCl 1,0 N y EtOAc, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 0,137 g (100 %) de **1E** en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z 251,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,72 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,8$, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H).

15 Como alternativa, **1E** puede prepararse como se indica a continuación. A una suspensión fría (0-5 °C) de 4-cloro-2-yodoanilina (10,0 g, 39,5 mmol) y azida sódica (7,95 g, 122 mmol) en ortoformiato de trimetilo (13,08 ml, 118 mmol) se añadió ácido acético (150 ml). La suspensión transparente de color ligeramente pardo se agitó vigorosamente a 0-5 °C durante 30 min y después se calentó a ta. Con el tiempo, se formó un precipitado de color beige y después se disolvió de nuevo para dar una solución transparente de color pardo. Después de 22 h, se añadió agua (400 ml) y la suspensión se agitó vigorosamente durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua, se secó al aire y se secó al vacío para dar 11,16 g (92 %) de 1-(4-cloro-2-yodo-fenil)-1H-tetrazol en forma de un sólido de color beige. CLEM m/z, 307,0, (M+H)⁺. Un recipiente en forma de tubo cerrado herméticamente, secado a la llama, que contenía este intermedio (0,250 g, 0,816 mmol) y paladio acetato (0,018 g, 0,082 mmol) se purgó con argón durante 20 varios minutos. A continuación, se añadió acetonitrilo desgasificado (3,26 ml), seguido de la adición de acrilato de etilo (0,133 ml, 1,224 mmol) y trietilamina (0,171 ml, 1,224 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la solución de color naranja pardo se calentó a 85 °C para dar una suspensión de color pardo. Después de 21 h, la 25 reacción se detuvo y se enfrió a ta. La reacción se filtró a través de una microfibra de vidrio (GMF) de 0,45 micrómetros, aclarando con acetonitrilo, y el filtrado se concentró para dar un residuo de color pardo. La cromatografía ultrarrápida dio 0,098 g (43 %) de éster etílico del ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM m/z 279,1 (M+H)⁺ y 281 (M+2+H)⁺. La saponificación como se ha descrito anteriormente dio **1E**.

30 **1F. Ejemplo 1:** Se combinaron **1E** (71 mg, 0,283 mmol), **1C** (80 mg, 0,283 mmol), EDC (81 mg, 0,425 mmol), HOBT (65,1 mg, 0,425 mmol) y diisopropiletilamina (0,198 ml, 1,133 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó durante 24 h. La mezcla resultante se repartió con EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO_4). La purificación por HPLC de fase inversa y el 35 secado por congelación proporcionaron el **Ejemplo 1** (62,6 mg, 43 %). CL/EM m/z 513,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ : 3,75 (s, 3 H) 4,52 (s, 2 H) 6,71 (d, $J = 15,66$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J = 15,66$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,70 (m, 6 H) 7,99 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H).

40 Ejemplo 2

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-metil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal de ácido trifluoroacético

45 **2A. Ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico:** A una suspensión de **1E** (0,030 g, 0,120 mmol) en MeOH (5,0 ml) se añadió óxido de platino (0,005 g, 0,022 mmol). Se burbujeó hidrógeno desde un globo a través de la reacción durante 1-2 min y después la reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron cantidades adicionales de óxido de platino (0,010 g, 0,044 mmol) durante el curso de la reacción. Después de 27 h, la reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo de color pardo. El residuo se 50 disolvió en MeOH, se filtró de nuevo y el filtrado se concentró para dar **2A** (0,025 g, 83 %) en forma de un residuo incoloro. CLEM m/z 253,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ : 9,51 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,8$, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H).

Una síntesis alternativa de **2A** es como se indica a continuación. A una solución transparente de **1D** (0,617 g, 2,331 mmol) en EtOAc (46,6 ml) se le añadió óxido de platino (0,106 g, 0,466 mmol). Después de una serie de 55 enjuagados al vacío, el recipiente se presurizó con hidrógeno a 0,41 MPa (60 psi) y la suspensión se agitó vigorosamente. Después de 24 h, la reacción se detuvo y la presión se liberó. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite®/gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para dar una solución de color verde pálido. La concentración dio un aceite de color negro-verdoso que pesaba 0,705 g. La cromatografía ultrarrápida dio éster metílico del ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico (0,572 g, 92 %) en forma de un aceite viscoso, incoloro y transparente. 60 CLEM m/z 267,1 (M+H)⁺. La saponificación de acuerdo con el procedimiento para **1E** dio **2A**.

2B. Ejemplo 2: A una solución en DMF (2 ml) de **2A** (0,072 g, 0,285 mmol) se añadieron **1C** (0,08 g, 0,285 mmol), EDC (0,082 g, 0,427 mmol), HOBT (0,065 g, 0,427 mmol) y base de Hunig (0,199 ml, 1,140 mmol). La mezcla de 65 reacción se agitó a ta durante 24 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (MgSO_4). La purificación por HPLC de fase inversa y secado por congelación de las fracciones puras proporcionó el compuesto del título en forma de un

sólido de color blanco (62,5 mg, 34,8 %). CL/EM m/z 515,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,53 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 2,76 (t, *J* = 7,45 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,37 (s, 2 H), 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,50 - 7,63 (m, 5 H), 9,51 (s, 1 H).

5 Ejemplo 3

(E)-N-[5-Cloro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

10 **3A. 2-Oxo-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-etilo éster del ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético:** A Boc-glicina (0,137 g, 0,783 mmol) en DMF seca (5 ml) se añadieron 7-(2-bromo-acetil)-3,4- dihidro-1H-quinolin-2-ona disponible en el mercado (0,21 g, 0,783 mmol) y Cs₂CO₃ (0,255 g, 0,783 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a ta. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar **3A**. CL/EM m/z 363,3 (M+H)⁺.

20 **3B. Éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-carbámico:** Una mezcla del producto en bruto **3A**, tolueno (8 ml), α,α,α-trifluorotolueno (2 ml), y acetato amónico (0,423 g, 5,48 mmol) se sometió a calentamiento de microondas en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C durante 15 min. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (MgSO₄). La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó **3B** en forma de un sólido de color castaño (0,109 g, 40,6 %). CL/EM m/z 343,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (s, 9 H), 2,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 2,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 4,36 (d, *J* = 6,06 Hz, 2 H), 5,29 (s a, 1 H), 6,74 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,52 (d, *J* = 7,08 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,76 (s a, 1 H), 10,00 (s a, 1 H).

25 **3C. Éster *terc*-butílico del ácido [5-cloro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-ilmetil]-carbámico:** A **3B** (0,1 g, 0,292 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió NCS (0,041 g, 0,307 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 2 h, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **3C** en forma de un sólido de color amarillo (52 mg, 47,7 %). CL/EM m/z 377,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (s, 9 H), 2,65 (t, 2 H), 2,98 (t, *J* = 7,45 Hz, 2 H), 4,33 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,33 - 7,45 (m, 2 H), 9,09 (s, 1 H), 11,09 (s, 1 H).

30 **3D. 6-(2-aminometil-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, sal bis-clorhidrato:** A **3C** (52 mg) disuelto en dioxano (3 ml) se añadió HCl 4 N (3 ml) y la reacción se agitó 24 h. La reacción se concentró para proporcionar **3D** en forma de un sólido de color amarillo (53 mg, 57,9 %). CL/EM m/z 277,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,93 (t, *J* = 7,45 Hz, 2 H), 3,46 - 3,67 (m, 2 H), 3,87 - 4,14 (m, 2 H), 6,96 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 8,45 (s, 2 H), 10,24 (s, 1 H).

40 **3E. Ejemplo 3:** A DMF (3 ml) se añadieron **1E** (41,6 mg, 0,166 mmol), **3D** (52 mg, 0,166 mmol), EDC (47,7 mg, 0,249 mmol), HOBt (38,1 mg, 0,249 mmol) y Base de Hunig (0,116 ml, 0,664 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (MgSO₄). El producto en bruto se calentó en 3:1 de MeOH/DCM (10 ml), se enfrió y se filtró. El sólido se resuspendió en CH₃CN/H₂O y se secó por congelación para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23,7 mg, 22,9 %). CL/EM m/z 509,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,37 2,43 (m, 2 H), 2,85 (t, *J* = 7,58 Hz, 2 H), 4,30 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 6,72 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 6,81 - 6,91 (m, 2 H), 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 7,89 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H), 8,61 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 12,54 (s, 1 H).

50 Ejemplo 5 (comparativo)

Éster metílico del ácido [4-(5-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-metil]-piridin-3-il-fenil]-carbámico, sal de ácido trifluoroacético

55 **5A. 4-(5-(Aminometil)piridin-3-il)fenilcarbamato de metilo:** Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,063 g, 0,055 mmol) a una solución desgasificada de 4:1 de DME/H₂O (8 ml) que contenía 5-bromonicotinonitrilo (0,200 g, 1,09 mmol), ácido 4-(metoxicarbonilamino)fenilborónico (0,43 g, 2,19 mmol) y carbonato potásico (0,91 g, 6,56 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 15 min. La solución enfriada se suspendió en H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron para dejar un sólido de color amarillo. Este residuo se disolvió en THF (10 ml), se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con complejo de borano-tetrahidrofurano (1639 µl, 1,639 mmol) en una atmósfera de argón. La reacción se dejó calentar gradualmente a ta y en agitación en condiciones ambientales durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se trató con HCl 1,0 M (10 ml), y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se basificó con NaOH 1,0 N. La solución se saturó con NaCl y se extrajo con THF (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron. El producto en bruto se llevó adelante a la siguiente reacción sin purificación. CL/EM m/z 258 (M+H)⁺.

5B. Ejemplo 5: Se añadieron **5A** (0,13 g, 0,50 mmol), **1E** (0,19 g, 0,75 mmol), HOBt (0,077 g, 0,50 mmol), EDCI (0,096 g, 0,50 mmol) y N-metilmorfolina (0,055 ml, 0,50 mmol) a DMF (2,0 ml) y se agitaron a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O/salmuera (1:1). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se liberaron de extractos orgánicos por evaporación rotatoria y se secaron por congelación para dar el **Ejemplo 5** en forma de un sólido de color ámbar (18 mg, 7 %). CL/EM m/z 490 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,68 (s, 3 H), 4,49 (d, J = 5,71 Hz, 2 H), 6,72 - 6,80 (m, 1 H), 6,89 - 6,96 (m, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 7,67 - 7,76 (m, 4 H), 8,00 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,79 - 8,85 (m, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (comparativo)

Éster metílico del ácido [4-(5-[[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-metil]-piridin-3-il)-fenil]-carbámico, sal de ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 6** se preparó de la misma manera que el **Ejemplo 5** reemplazando **1E** por **2A** para dar un sólido de color ámbar (30 mg, 13 %). HRMS m/z 492,1542 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [=02,42 (t, J = 7,47 Hz, 2 H), 2,63 (t, J = 7,47 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 5,71 Hz, 2 H), 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 7,59 - 7,64 (m, 3 H), 7,66 - 7,71 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,45 - 8,54 (m, 2 H), 8,88 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H).

Ejemplo 7 (comparativo)

Éster metílico del ácido [4-(2-[[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-metil]-piridin-4-il)-fenil]-carbámico, sal de ácido trifluoroacético

7A. Éster metílico del ácido [4-(2-aminometil-piridin-4-il)-fenil]-carbámico: Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,063 g, 0,055 mmol) a una solución desgasificada de DME/H₂O (4:1,8 ml) que contenía ácido 4-(metoxicarbonilamino)fenilborónico (0,32 g, 1,64 mmol), 4-bromopicolinonitrilo (0,20 g, 1,09 mmol) y carbonato potásico (0,906 g, 6,56 mmol) en una atmósfera protectora de argón. La mezcla se irradió a condiciones de microondas de 150 °C durante 15 min. La solución enfriada se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dejar un sólido de color castaño. El residuo se disolvió con NH₃ 2,0 M/MeOH (20 ml), se trató con una suspensión de Ni Raney (en agua) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) durante 14 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®, la torta de filtro se aclaró con MeOH y los filtrados combinados se concentraron para dar **7A** en forma de un sólido de color castaño. El producto en bruto se llevó adelante a la siguiente reacción sin purificación. CL/EM m/z 258 (M + H)⁺.

7B. El **Ejemplo 7** se preparó haciendo reaccionar **7A** y **1E** de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 5B** para dar un sólido de color blanco (66 mg, rendimiento del 10 %). CL/EM m/z 490 (M + H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,68 (s, 3 H) 4,57 (d, J = 5,50 Hz, 2 H) 6,81 - 6,88 (m, 1 H) 6,90 - 6,97 (m, 1 H) 7,63 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,70 - 7,85 (m, 6 H) 8,01 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,61 (d, J = 6,05 Hz, 1 H) 8,82 (t, J = 5,77 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,97 (s, 1 H).

Ejemplo 8 (comparativo)

Éster metílico del ácido [4-(5-[[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-metil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-fenil]-carbámico

El **Ejemplo 8** se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el **Ejemplo 7** reemplazando 5-bromonicotinonitrilo por 5-bromo-2-hidroxinicotinonitrilo. CL/EM m/z 506 (M + H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,70 - 3,77 (m, 3 H), 4,37 (s, 2 H), 6,75 (d, J = 15,39 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 15,94 Hz, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,53 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H).

Ejemplo 9

(E)-N-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-ilmetil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal de ácido trifluoroacético

9A. 4-(2-Bromo-acetil)-2-fluoro-benzonitrilo: A 4-acetil-2-fluoro-benzonitrilo (2,2 g, 13,48 mmol) en CHCl₃ (50 ml) a 70 °C se añadió una suspensión de bromuro de cobre (II) (3,61 g, 16,18 mmol) en EtOAc (50,0 ml) y la reacción se calentó 24 h. La reacción se enfrió y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **9A** (2,2 g, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,40 (s, 2 H) 7,74 - 7,91 (m, 3 H).

9B. 2-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-2-oxo-etil éster del ácido *terc*-butoxicarbonilamino-acético: A Boc-glicina

(0,507 g, 2,89 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,942 g, 2,89 mmol) y la reacción se agitó 30 min. Después, se añadió **9A** (0,7 g, 2,89 mmol). La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 1,4 g de **9B** en forma de un sólido de color amarillo brillante. CL/EM m/z 237,2 (M+H-*t*-butil)⁺. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa.

9C. Éster *terc*-butílico del ácido [4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-carbámico: 9B se puso en xileno (50 ml) con NH₄OAc (1,338 g, 17,35 mmol) y se calentó a 130 °C durante 18 h. La reacción se enfrió, se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO₄). La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó **9C** (0,6 g, 65,6 %) en forma de una espuma de color pardo. CL/EM m/z 317,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (s, 9 H), 4,34 (d, J = 6,05 Hz, 2 H), 5,36 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,52 - 7,66 (m, 3 H), 10,22 (s, 1 H).

9D. Éster *terc*-butílico del ácido [5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-carbámico: A 9C (0,313 g, 0,989 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió NCS (0,145 g, 1,088 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 72 h. La reacción se enfrió y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó **9D** (0,144 g, 41,5 %) en forma de una espuma de color pardo. CL/EM m/z 295,2 (M+H-*t*-butil)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9 H), 4,37 (d, J = 5,50 Hz, 2 H), 6,23 (t, J = 5,50 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 11,74 (s, 1 H).

9E. Éster *terc*-butílico del ácido [4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-ilmetil]-carbámico: A 9D (0,144 g, 0,411 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,077 ml, 2,463 mmol) y la reacción se calentó en el microondas durante 11 min. El análisis de EM mostró que la reacción estaba incompleta. Se añadió más cantidad de hidrazina y la reacción se calentó de nuevo durante 11 min. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **9E** (84 mg, 56,7 %) en forma de un aceite transparente. CL/EM m/z 363,2 (M+H)⁺.

9F.6-(2-Aminometil-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-3-ilamina: El producto de **9E** se puso en dioxano (2 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (3 ml) y se agitó durante 24 h. Los disolventes se retiraron para proporcionar **9F** (85 mg, 61,7 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM m/z 263,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,16 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 2,27 Hz, 2 H).

9G. Ejemplo 9: A **9F** (63 mg, 0,188 mmol), **1E** (47,0 mg, 0,188 mmol), BOP (83 mg, 0,188 mmol) en THF (12 ml) se añadió Base de Hunig (0,164 ml, 0,939 mmol). Después de 2 h, la reacción se interrumpió con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron (MgSO₄). La purificación por HPLC de fase inversa y se secó por congelación proporcionar el **Ejemplo 9** (12 mg, 12,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM m/z 495,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,36 - 4,47 (m, 2 H), 6,63 (d, J = 15,66 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 15,66 Hz, 1 H), 7,41 - 7,53 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 9,43 (s, 1 H).

Ejemplo 10 (comparativo)

Éster metílico del ácido {4-[2-((bencil-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloiil]-amino)-metil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

10A. Ácido (bencil-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acético: A ácido 2-(bencilamino)acético, HCl (3 g, 14,88 mmol) en DCM (40 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,25 g, 14,88 mmol) y TEA (6,22 ml, 44,6 mmol) y se agitó durante 6 días. La reacción se repartió con DCM/dil HCl y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO₄) para proporcionar **10A**, y que contenía alguna impureza de clorhidrato de trietilamina, (5 g, 125 %), en forma de un aceite incoloro transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 - 1,46 (d, 9 H), 3,71 (s, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 4,54 (d, J = 12,38 Hz, 2 H), 7,07 - 7,37 (m, 5 H). Usado sin purificación adicional.

10B. Éster metílico del ácido (4-12-[(bencil-*terc*-butoxicarbonil-amino)-metil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico: A **10A** (0,244 g, 0,919 mmol) y **1A** (0,25 g, 0,919 mmol) en DMF (1 ml) se añadió carbonato de cesio (0,299 g, 0,919 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el éster en bruto. El éster en bruto se calentó en un microondas a 160 °C con NH₄OAc (0,425 g, 5,51 mmol) en etanol (5 ml) y tolueno (5 ml) durante 15 min. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía proporcionó **10B** (0,337 g, 84 %) en forma de un sólido de color castaño. CL/EM m/z 437,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9 H), 3,77 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 4 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,40 (d, J = 7,70 Hz, 2 H), 7,59 (s, 2 H).

5 **10C.** El **Ejemplo 10** se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en **1C** y **1F** reemplazando **1B** por **10B**. CL/EM m/z 603,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,69 (s, 3 H), 4,53(s,1H), 4,60 (s, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 7,04 (dd, J = 15,16, 4,29 Hz, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,39 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 4 H), 7,70 - 7,78 (m, 2 H), 8,36 (dd, J = 22,61, 1,89 Hz, 1 H), 9,79 (d, J = 6,32 Hz, 1 H), 9,89 (d, J = 7,83 Hz, 1 H).

Tabla 1

Ej. N°	Estructura	EM (M+H) ⁺
1		513,3
2		515,4
3		509,3
5 (comparativo)		490
6 (comparativo)		492,2
7 (comparativo)		490

8 (comparativo)		506
9		495,2
10 (comparativo)		603,4

La Tabla 1 a continuación enumera valores de K_i del Factor X1a para los ejemplos anteriores medidos en el ensayo del Factor X1a descrito anteriormente.

5

Tabla 1

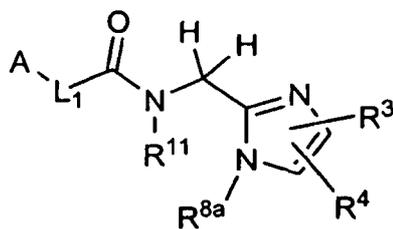
Número de Ejemplo	K_i del Factor X1a (nM)
1	27,3
2	16,8
3	12,1
5 (comparativo)	283
6 (comparativo)	1247
7 (comparativo)	475
8 (comparativo)	277
9	5,5
10 (comparativo)	1510

Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, proporcionándose dichos ejemplos para el fin de ilustrar, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que quedan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



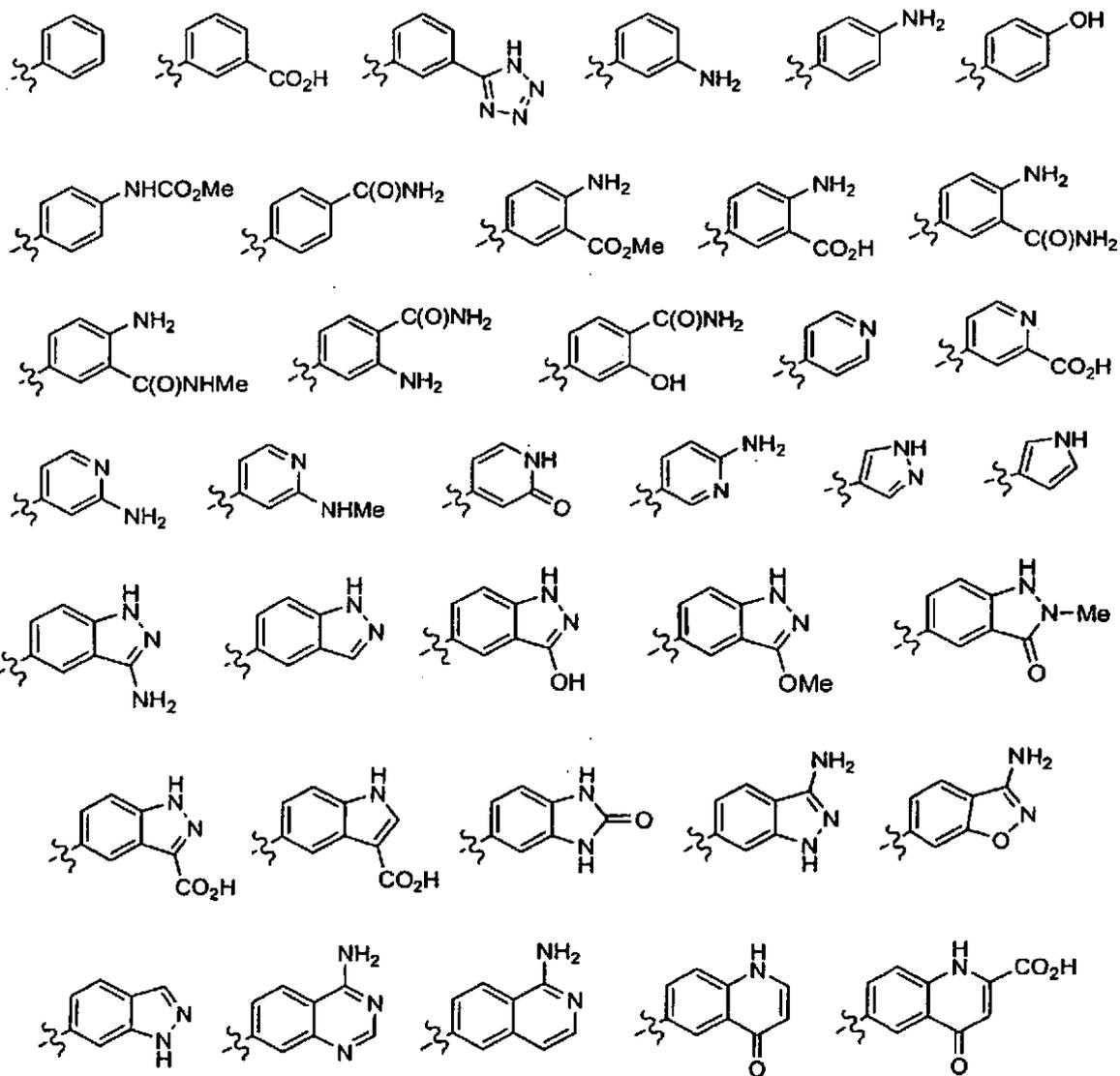
(I)

5 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de este, en la que:

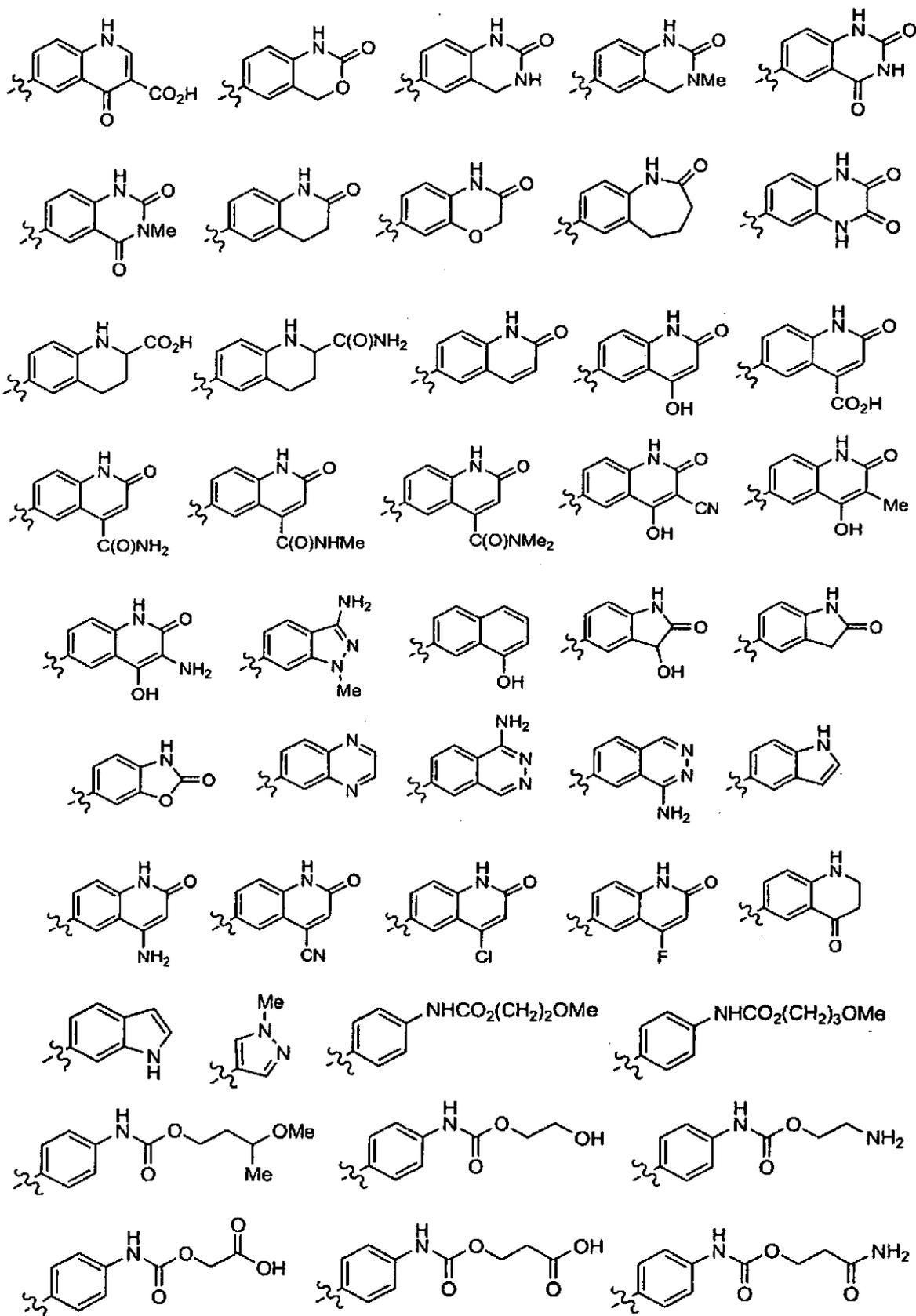
A es 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo, 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenilo o 2-fluoro-3-cloro-6-(tetrazol-1-il)fenilo;

10 L1 es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- o -CH₂NH-;

R³ es

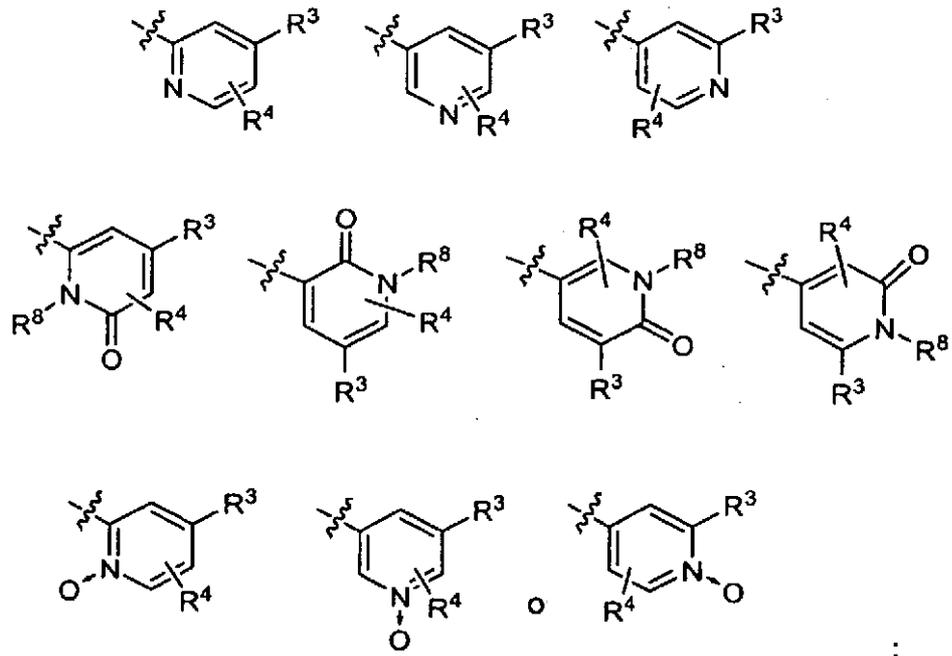


15



5

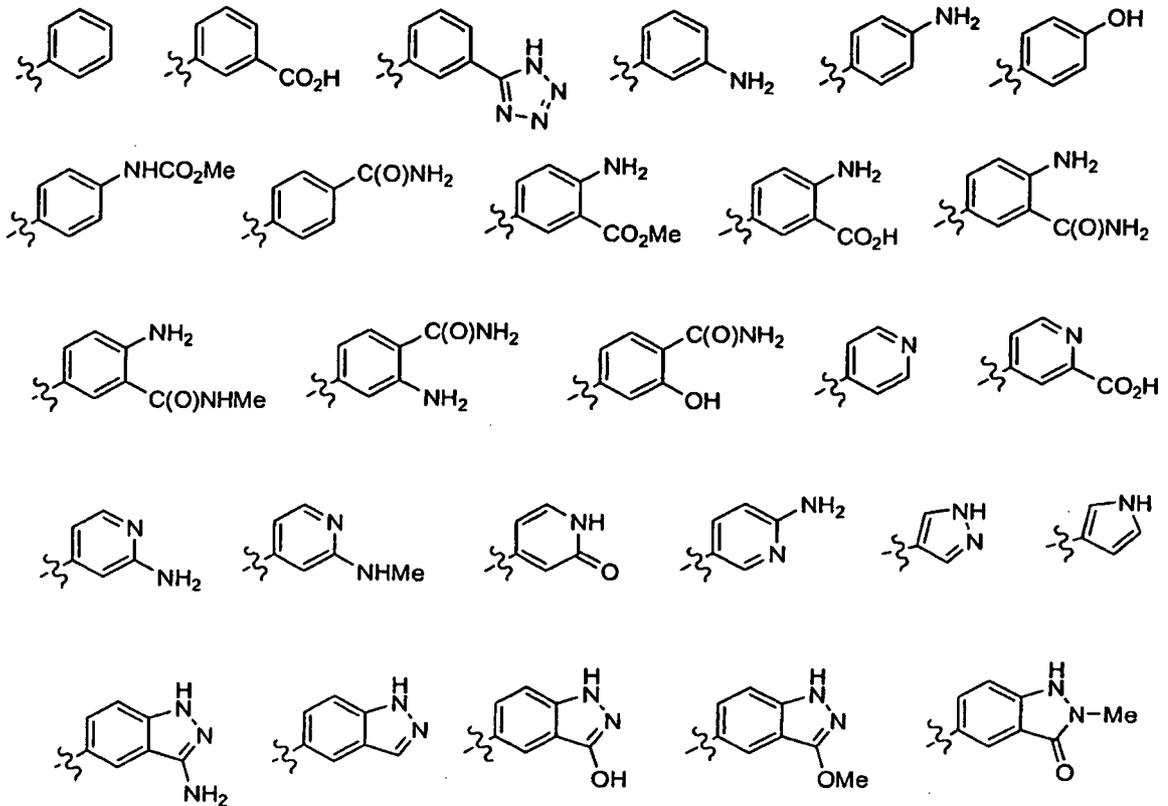
10

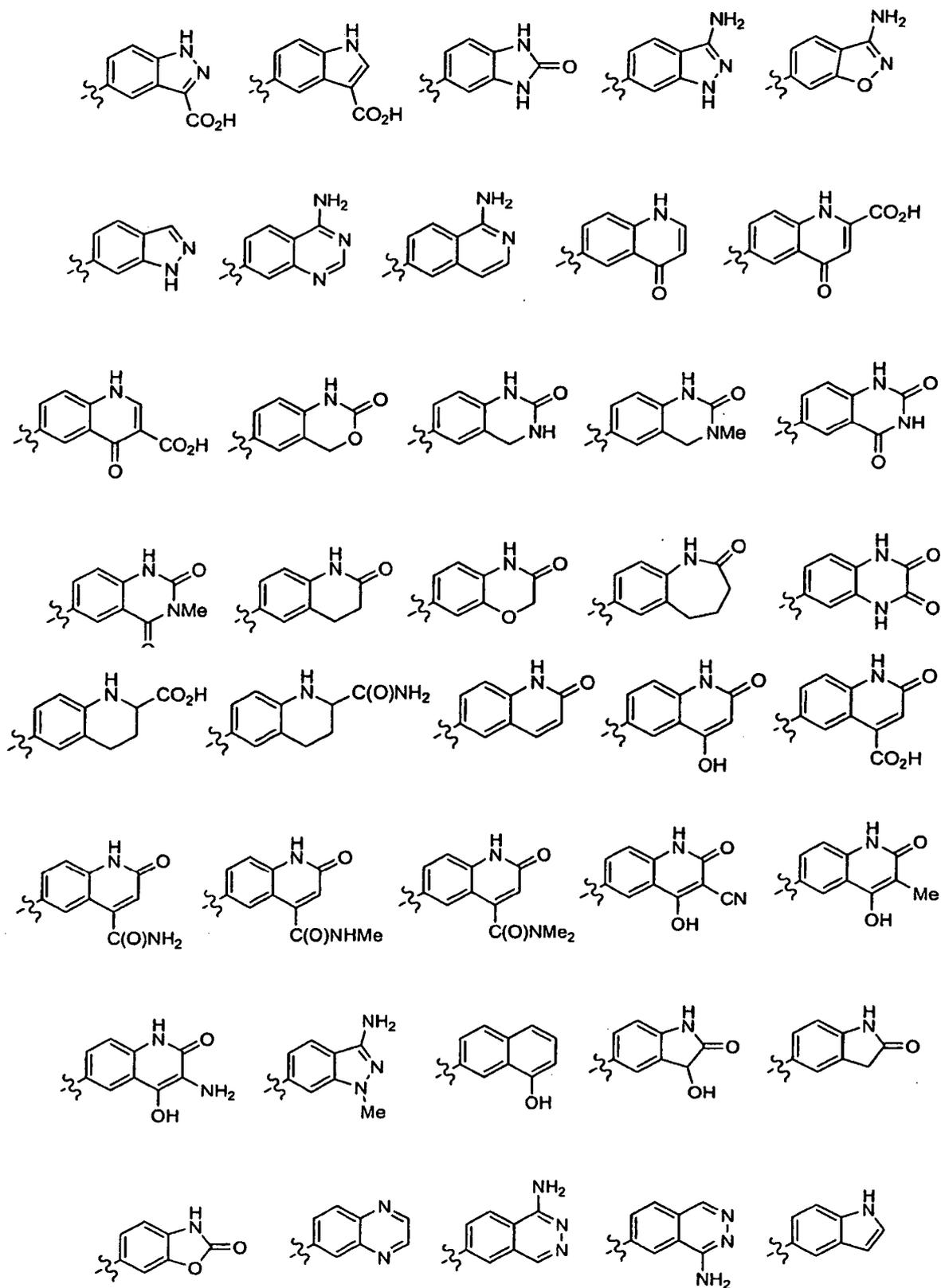


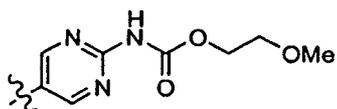
A es 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo, 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-fluoro-3-cloro-6-(tetrazol-1-il)fenilo;

L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- o -CH₂NH-;

5 R³ es, independientemente en cada caso,





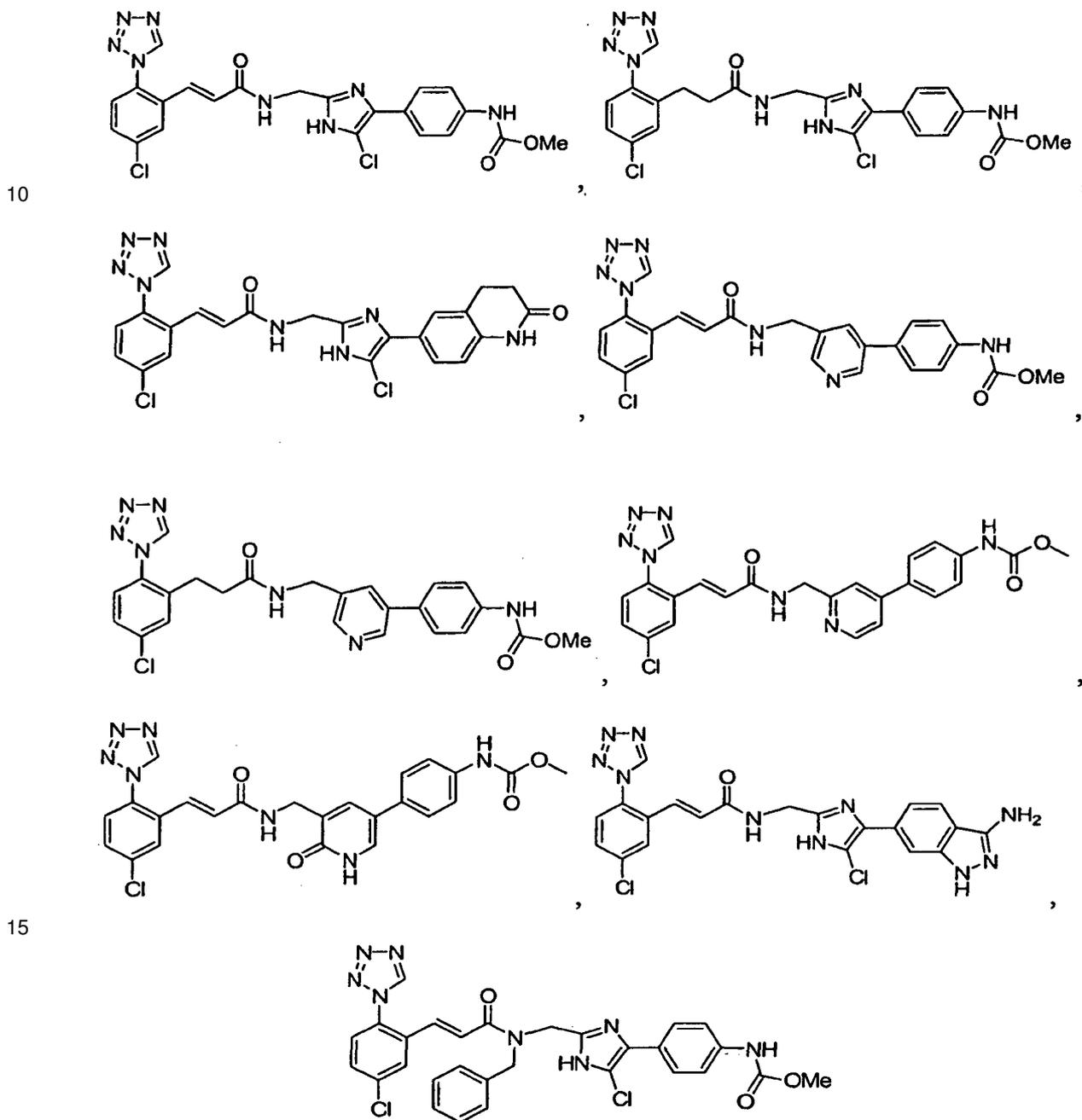


R⁴ es, independientemente en cada caso, H, Me o Cl;
 R⁸ es, independientemente en cada caso, H o Me; y
 R¹¹ es H; y

5 con la condición de que:

cuando M es un anillo piridilo y L₁ es -CH=CH-, entonces R³ no es un fenilo sustituido.

3. Un compuesto seleccionado entre:



4. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o

solvatos de los mismos.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en terapia.

5 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

10 7. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 6 en donde el trastorno tromboembólico es un trastorno tromboembólico seleccionado del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos.

15 8. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis que resulta de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

20 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno inflamatorio.

25 10. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en septicemia, síndrome de dificultad respiratoria agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.