

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 625**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2010 PCT/US2010/043404**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011 WO11017108**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2010 E 10806891 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2459564**

54 Título: **Moduladores de ciclopropilo del receptor P2Y12**

30 Prioridad:

27.07.2009 US 228913 P

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

15.03.2017

73 Titular/es:

**AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3333 North Torrey Pines Court, Suite 400
La Jolla, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**RAO, TADIMETI y
ZHANG, CHENGZHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 605 625 T3

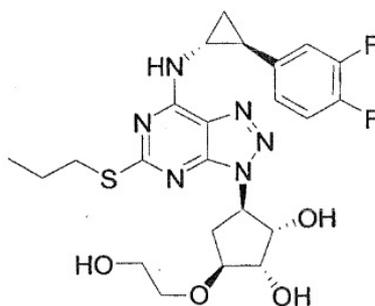
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Moduladores de ciclopililo del receptor P2Y12

Se describen en esta memoria nuevos compuestos de ciclopililo sustituidos, composiciones farmacéuticas hechas de los mismos, y también se prevén compuestos para usar en métodos para modular la actividad del receptor P2Y12 en un sujeto, para el tratamiento de trastornos tales como trombosis arterial y enfermedad de la arteria coronaria.

El ticagrelor (AR-C126532, AZD-6140, Brilinta®, CAS núm. 274693-27-5), 3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)-(1S,2S,3R,5S)-1,2-ciclopentanodiol, es un antagonista del receptor P2Y12. El ticagrelor está actualmente en investigación para el tratamiento de trombosis arterial (Tantry et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2007, 16(2), 225-229; Husted et al., *Eur. Heart J.* 2006, 27(9), 1038-1047; y el documento WO 2000034283). El ticagrelor ha resultado prometedor además en el tratamiento de la enfermedad de arteria coronaria y otros trastornos relacionados con la agregación plaquetaria (Tantry et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2007, 16(2), 225-229; Husted et al., *Eur. Heart J.* 2006, 27(9), 1038-1047; y el documento WO 2000034283).



Ticagrelor

El ticagrelor se somete a metabolismo oxidativo mediado por CYP450, formando un metabolito activo AR-C124910XX (Husted et al., *Eur. Heart J.* 2006, 27, 1038-1047). Los efectos adversos asociados con ticagrelor incluyen el sangrado excesivo.

R.T. Owen et al: "AZD6140", *Drugs of the future*, Vol. 32, núm. 10, 1 de enero de 2007, página 845, describe el ticagrelor no deuterado.

20 Efecto isotópico cinético de deuterio

Para eliminar sustancias extrañas tales como agentes terapéuticos, el cuerpo animal expresa diversas enzimas, tales como las enzimas de citocromo P₄₅₀ (CYPs), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para reaccionar con y convertir estas sustancias extrañas a intermedios o metabolitos más polares para la excreción renal. Dichas reacciones metabólicas implican frecuentemente la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace π o bien carbono-oxígeno (C-O) o uno carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables bajo condiciones fisiológicas, y pueden tener farmacocinéticas, farmacodinámicas y perfiles de toxicidad agudos y a largo plazo considerablemente diferentes respecto a los compuestos parentales. Para la mayoría de los fármacos, dichas oxidaciones son generalmente rápidas y en último término llevan a la administración de dosis diarias múltiples o altas.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción puede cuantificarse por la ecuación de Arrhenius, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$. La ecuación de Arrhenius expone que, a una temperatura dada, la velocidad de una reacción química depende exponencialmente de la energía de activación (E_{act}).

El estado de transición en una reacción es un estado de vida corta a lo largo de la ruta de reacción durante el que los enlaces originales se han estirado a su límite. Por definición, la energía de activación E_{act} para una reacción es la energía necesaria para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Una vez que el estado de transición se alcanza, las moléculas pueden o bien revertirse a los reactivos originales, o formar nuevos enlaces que dan lugar a productos de reacción. Un catalizador facilita un proceso de reacción disminuyendo la energía de activación que lleva a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos.

La fortaleza del enlace carbono-hidrógeno es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibracional del estado base del enlace. La energía vibracional depende de la masa de los átomos que forman el átomo, y aumenta mientras la masa de uno o ambos de los átomos que forman el enlace aumenta. Ya que el deuterio (D) tiene dos veces la masa del protio (¹H), un enlace C-D es más fuerte que el enlace C-¹H correspondiente. Si un enlace C-¹H se rompe durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la mayor energía del estado de transición), entonces sustituir un deuterio por ese protio provocará una

disminución en la velocidad de reacción. Este fenómeno se conoce como el Efecto isotópico cinético del deuterio (DKIE). La magnitud del DKIE puede expresarse como la relación entre las velocidades de una reacción dada en que un enlace C-¹H se rompe, y la misma reacción donde el deuterio se sustituye por protio. El DKIE puede oscilar de aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) a números muy grandes, tales como 50 o más. La sustitución de tritio por hidrógeno da por resultado un enlace todavía más fuerte que el deuterio y da efectos isotópicos más grandes numéricamente.

El deuterio (²H o D) es un isótopo estable y no radiactivo de hidrógeno que tiene aproximadamente dos veces la masa del protio (¹H), el isótopo más común de hidrógeno. El óxido de deuterio (D₂O o “agua pesada”) parece y sabe como H₂O, pero tiene diferentes propiedades físicas.

Cuando se da D₂O pura a roedores, se absorbe fácilmente. La cantidad de deuterio necesario para inducir toxicidad es extremadamente alta. Cuando aproximadamente 0-15% del agua corporal se ha sustituido por D₂O, los animales están sanos pero son incapaces de ganar peso tan rápido como el grupo de control (no tratado). Cuando aproximadamente el 15-20% del agua corporal se ha sustituido con D₂O, los animales se vuelven excitables. Cuando aproximadamente el 20-25% del agua corporal se ha sustituido con D₂O, los animales se vuelven tan excitables que entran en frecuentes convulsiones cuando se estimulan. Las lesiones de piel, úlceras en las patas y hocicos, y la necrosis de las colas aparece. Los animales también se vuelven muy agresivos. Cuando aproximadamente el 30% del agua corporal se ha sustituido con D₂O, los animales rehúsan comer y se vuelven comatosos. Su peso corporal cae bruscamente y sus tasas metabólicas caen más abajo de lo normal, ocurriendo la muerte a aproximadamente 30 a aproximadamente 35% de sustitución con D₂O. Los efectos son reversibles a menos que más del treinta por ciento del peso corporal previo se haya perdido debido al D₂O. Los estudios han mostrado también que el uso de D₂O puede retrasar el crecimiento de las células cancerígenas y mejorar la citotoxicidad de ciertos agentes antineoplásicos.

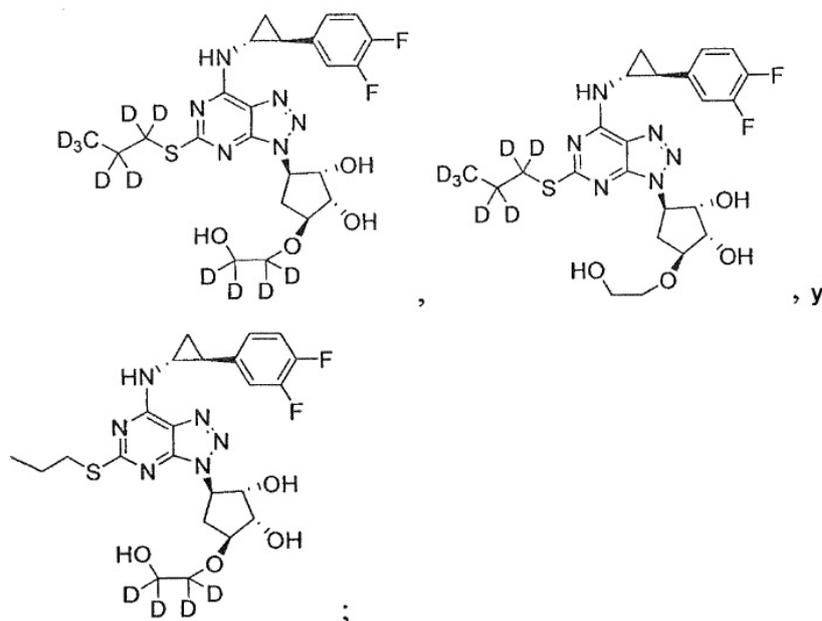
La deuteración de compuestos farmacéuticos para mejorar las farmacocinéticas (PK), farmacodinámicas (PD) y los perfiles de toxicidad se ha demostrado anteriormente con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, el DKIE se usó para disminuir la hepatotoxicidad de halotano, presumiblemente limitando la producción de especies reactivas tales como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede llevar al cambio metabólico. El cambio metabólico se da cuando los xenógenos, secuestrados por enzimas de Fase I, enlazan temporalmente y se enlazan de nuevo en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). El cambio metabólico se permite por el tamaño relativamente vasto de sitios de enlace en muchas enzimas de Fase I y la promiscua naturaleza de muchas reacciones metabólicas. El cambio metabólico puede llevar a diferentes proporciones de metabolitos conocidos además de metabolitos totalmente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede conferir más o menos toxicidad. Dichos obstáculos no son obvios y no son predecibles *a priori* para ninguna clase de fármacos.

El ticagrelor es un antagonista del receptor P2Y₁₂. Los enlaces carbono-hidrógeno del ticagrelor contienen una distribución que se da de forma natural de isótopos de hidrógeno, concretamente ¹H o protio (aproximadamente 99,9844%), ²H o deuterio (aproximadamente 0,0156%) y ³H o tritio (en el intervalo entre aproximadamente 0,5 y 67 átomos de tritio por 10¹⁸ átomos de protio). Niveles aumentados de incorporación de deuterio pueden producir un Efecto isotópico cinético de deuterio (DKIE) detectable que podría afectar los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de ticagrelor en comparación con el ticagrelor que tiene niveles de deuterio que se dan de forma natural.

En base a los descubrimientos hechos en nuestro laboratorio, además de considerar la bibliografía, el ticagrelor se metaboliza probablemente en seres humanos en el grupo 2-hidroxietoxi, el grupo S-propilo, y el grupo ciclopropilo. La actual aproximación tiene el potencial de evitar el metabolismo en estos sitios. Otros sitios en la molécula pueden sufrir también transformaciones que llevan a metabolitos con una farmacología/toxicología hasta ahora desconocida. Limitar la producción de estos metabolitos tiene el potencial de disminuir el peligro de la administración de dichos fármacos y puede incluso permitir dosis aumentada y/o eficacia aumentada. Todas estas transformaciones pueden darse a través de enzimas expresadas polimórficamente, exacerbando la variabilidad entre pacientes. Además, algunos trastornos se tratan mejor cuando el sujeto se medica todo el día o durante un extenso periodo de tiempo. Por todas las razones anteriores, una medicina con una vida media más larga puede dar por resultado una mayor eficacia y ahorro de costes. Diversos patrones de deuteración pueden usarse para (a) reducir o eliminar metabolitos indeseados, (b) aumentar la vida media de los fármacos parentales, (c) disminuir el número de dosis necesarias para alcanzar un efecto deseado, (d) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para alcanzar un efecto deseado, (e) aumentar la formación de metabolitos activos, si no se forma ninguno, (f) disminuir la producción de metabolitos nocivos en tejidos específicos, y/o (g) crear un fármaco más efectivo y/o un fármaco más seguro para la polifarmacia, sea la polifarmacia intencionada o no. La aproximación de deuteración tiene el fuerte potencial para ralentizar el metabolismo del ticagrelor y atenuar la variabilidad entre pacientes.

Se han descubierto nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas, ciertas de las cuales se ha encontrado que modulan la actividad del receptor P2Y₁₂, junto con métodos para sintetizar y usar los compuestos, que incluyen el uso para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor P2Y₁₂ en un paciente administrando los compuestos como se describe en esta memoria.

Según la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



5 O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada posición representada como D tiene enriquecimiento en deuterio de no menos que aproximadamente 90%.

10 Ciertos compuestos descritos en esta memoria pueden poseer actividad moduladora del receptor P2Y12 útil, y pueden usarse en el tratamiento o profilaxis de un trastorno en que los receptores P2Y12 juegan un papel activo. Así, ciertas realizaciones proporcionan también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en esta memoria junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, además de métodos para fabricar y usar los compuestos y composiciones. Ciertas realizaciones proporcionan compuestos para usar en la modulación de la actividad del receptor P2Y12. Otras realizaciones proporcionan compuestos para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor P2Y12 en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición según la presente invención. Se proporciona también el uso de ciertos compuestos descritos en esta memoria para usar en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de un trastorno mejorado modulando la actividad del receptor P2Y12.

Los compuestos como se describen en esta memoria pueden contener además menos isótopos prevalentes para otros elementos, que incluyen, aunque no están limitados a, ¹³C o ¹⁴C para el carbono, ³³S, ³⁴S o ³⁶S para el azufre, ¹⁵N para el nitrógeno, y ¹⁷O o ¹⁸O para el oxígeno.

20 En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en esta memoria puede exponer a un paciente a un máximo de aproximadamente 0,000005% de D₂O o aproximadamente 0,00001% de DHO, asumiendo que todos los enlaces C-D en el compuesto como se describen en esta memoria se metabolizan y se liberan como D₂O o DHO. En ciertas realizaciones, los niveles de D₂O mostrados por provocar toxicidad en animales son mucho mayores que incluso el límite máximo de exposición provocado por la administración del compuesto enriquecido en deuterio como se describe en esta memoria. Así, en ciertas realizaciones, el compuesto enriquecido con deuterio descrito en esta memoria no provocaría ninguna toxicidad adicional debido a la formación de D₂O o DHO en el metabolismo del fármaco.

30 En ciertas realizaciones, los compuestos deuterados descritos en esta memoria mantienen los aspectos beneficiosos de las moléculas enriquecidas no isotópicamente correspondientes mientras que aumentan considerablemente la dosis máxima tolerada, disminuyen la toxicidad, aumentan la vida media (T_{1/2}), disminuyen la concentración máxima en plasma (C_{max}) de la dosis mínima eficaz (MED), disminuyen la dosis eficaz y así disminuyen la toxicidad no relacionada con el mecanismo y/o disminuyen la probabilidad de interacciones fármaco-fármaco.

Como se usa en esta memoria, los términos posteriores tienen los significados indicados.

35 Las formas singulares “un”, “una” y “el/la” pueden referirse a artículos plurales a menos que se exponga específicamente otra cosa.

- El término “aproximadamente”, como se usa en esta memoria, pretende matizar los valores numéricos que modifica, indicando dicho valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se enumera un margen de error particular, tal como una desviación estándar a un valor medio dado en una gráfica o tabla de datos, el término “aproximadamente” debería entenderse que significa el intervalo que abarcaría el valor enumerado y el intervalo que estaría incluido redondeando al alza o a la baja a esa figura también, teniendo en cuenta las figuras significativas.
- 5 Cuando se describen los intervalos de valores, y se usa la notación “de n_1 ... a n_2 ” o “ n_1 - n_2 ”, donde n_1 y n_2 son los números, entonces a menos que se especifique otra cosa, esta notación pretende incluir los números en sí mismos y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores finales.
- 10 El término “enriquecimiento en deuterio” se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en el lugar de hidrógeno. Por ejemplo, el enriquecimiento en deuterio del 1% en una posición dada significa que el 1% de las moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Porque la distribución que se da de forma natural de deuterio es aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es aproximadamente 0,0156%. El enriquecimiento en deuterio puede determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto en la técnica, que incluyen espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear.
- 15 El término “es/son deuterio”, cuando se usa para describir una posición dada en una molécula tal como R_1 - R_{28} o el símbolo “D”, cuando se usa para representar una posición dada en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución que se da de forma natural de deuterio. En una realización el enriquecimiento en deuterio no es menor que aproximadamente 1%, en otra no menor que aproximadamente 5%, en otra no menor que aproximadamente 10%, en otra no menor que aproximadamente 20%, en otra no menor que aproximadamente 50%, en otra no menor que aproximadamente 70%, en otra no menor que aproximadamente 80%, en otra no menor que aproximadamente 90%, o en otra no menor que aproximadamente 98% de deuterio en la posición especificada.
- 20 El término “enriquecimiento isotópico” se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos prevalente de un elemento en una posición dada en una molécula en lugar del isótopo más prevalente del elemento.
- El término “enriquecido no isotópicamente” se refiere a una molécula en que los porcentajes de los diversos isótopos son esencialmente los mismos que los porcentajes que se dan de forma natural.
- 30 Los centros asimétricos existen en los compuestos descritos en esta memoria. Estos centros se designan por los símbolos “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debería entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, que incluyen las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, además de los isómeros D y los isómeros L, y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido por separación tal como conversión a una mezcla de diastereómeros seguido por separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están o bien disponibles comercialmente o pueden hacerse y resolverse por técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos descritos en esta memoria pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) además de las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautoméricos se proporcionan por esta invención. Adicionalmente, los compuestos descritos en esta memoria pueden existir en formas no solvatadas además de solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.
- 35 40 45
- El término “enlace” se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se considera que son parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple a menos que se especifique otra cosa. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.
- 50 El término “trastorno” como se usa en esta memoria pretende ser generalmente sinónimo, y se usa de forma intercambiable con, los términos “enfermedad”, “síndrome” y “proceso” (como en proceso médico), en que todos reflejan un proceso anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que afecta al funcionamiento normal, se manifiesta típicamente distinguiendo señales y síntomas.
- 55 Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” pretenden incluir que alivia o abole un trastorno o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno; o que alivia o erradica la(s) causa(s) del trastorno en sí mismo. Como se usa en esta memoria, la referencia a “tratamiento” de un trastorno pretende incluir la prevención. Los términos “prevenir”, “que prevé” y “prevención” se refieren a un método para retrasar o descartar el comienzo de un trastorno; y/o sus

síntomas relacionados, impedir que un sujeto adquiriera un trastorno o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en alguna extensión, uno o más de los síntomas del trastorno que se trata. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para obtener la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo visto por un investigador, veterinario, médico o clínico.

El término “sujeto” se refiere a un animal, que incluye, aunque no está limitado a, un primate (por ejemplo, ser humano, mono, chimpancé, gorila y similares), roedores (por ejemplo, ratas, ratones, jerbos, hámsteres, hurones y similares), lagomorfos, cerdos (por ejemplo, cerdo, cerdo miniatura), equino, canino, felino y similares. Los términos “sujeto” y “paciente” se usan de forma intercambiable en esta memoria en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano.

El término “terapia de combinación” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar un trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Dicha administración abarca la co-administración de estos agentes terapéuticos de una forma esencialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cada caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de los trastornos descritos en esta memoria.

El término “receptor P2Y12” se refiere a un receptor acoplado a proteína G situado en la membrana plaquetaria. El receptor P2Y12 (también conocido como P2T, P2YADP o P2TAC) está implicado principalmente en la mediación de la agregación/activación plaquetaria. Las características farmacológicas de este receptor se han descrito, por ejemplo, por Humphries et al., *Br. J. Pharmacology* 1994, 113, 1057-1063; y Fagura et al., *Br. J. Pharmacology* 1998, 124, 157-164.

El término “trastorno mediado por el receptor P2Y12”, se refiere a un trastorno que se caracteriza por actividad anormal del receptor P2Y12 o excesiva agregación plaquetaria, o agregación plaquetaria normal o actividad normal del receptor P2Y12 que cuando se modula mejora otros procesos bioquímicos anormales. Un trastorno mediado por el receptor P2Y12 puede mediar completamente o parcialmente modulando la actividad del receptor P2Y12. En particular, un trastorno mediado por el receptor P2Y12 es uno en que la modulación de la actividad del receptor P2Y12 da por resultado algún efecto en el trastorno subyacente, por ejemplo, la administración de un modulador del receptor P2Y12 da por resultado alguna mejora en al menos algunos de los pacientes que se tratan.

El término “modulador del receptor P2Y12”, se refiere a la capacidad de un compuesto descrito en esta memoria de alterar la función de los receptores P2Y12. Un modulador del receptor P2Y12 puede activar la actividad del receptor P2Y12, puede activar o inhibir la actividad de un receptor P2Y12 dependiendo de la concentración del compuesto expuesto al receptor P2Y12, o puede inhibir la actividad de un receptor P2Y12. Dicha activación o inhibición puede depender de la ocurrencia de un suceso específico, tal como la activación de una ruta de transducción de señal, y/o puede manifestarse solo en tipos particulares de células. El término “modulador del receptor P2Y12”, también se refiere a alterar la función de un receptor P2Y12 aumentando o disminuyendo la probabilidad de que se forme un complejo entre un receptor P2Y12 y un compañero de unión natural. Un modulador de receptor P2Y12 puede aumentar la probabilidad de que dicho complejo se forme entre el receptor P2Y12 y el compañero de unión natural, puede aumentar o disminuir la probabilidad de que un complejo se forme entre el receptor P2Y12 y el compañero de unión natural dependiendo de la concentración del compuesto expuesto al receptor P2Y12, y o puede disminuir la probabilidad de que un complejo se forme entre el receptor P2Y12 y el compañero de unión natural. En algunas realizaciones, la modulación de la actividad del receptor P2Y12 puede evaluarse usando el método descrito en Husted et al., *Eur. Heart J.* 2006, 27(9), 1038-1047; documento WO 2000034283; documento WO 199905142.

El término “terapéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para usar en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso previsto.

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “vehículo fisiológicamente aceptable” o “excipiente fisiológicamente aceptable” se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulado, líquido o sólido. Cada componente debe ser “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica. Debe ser también adecuado para el uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª Edición; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª Edición; Ash and Ash Eds., Gower

Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2004).

5 Los términos “ingrediente activo”, “compuesto activo” y sustancia activa” se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

Los términos “fármaco”, “agente terapéutico” y “agente quimioterapéutico” se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

10 El término “excipiente de control de liberación” se refiere a un excipiente cuya función principal es modificar la duración o lugar de liberación de la sustancia activa a partir de una forma de dosis en comparación con una forma de dosis de liberación inmediata convencional.

El término “excipiente de no control de liberación” se refiere a un excipiente cuya función principal no incluye modificar la duración o sitio de liberación de la sustancia activa a partir de una forma de dosis en comparación con una forma de dosis de liberación inmediata convencional.

15 El término “profármaco” se refiere a un derivado funcional de compuesto del compuesto como se describe en esta memoria y es fácilmente convertible en el compuesto parental in vivo. Los profármacos son útiles a menudo porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto parental. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el compuesto parental no. El profármaco puede además haber mejorado la solubilidad en composiciones farmacéuticas por encima del compuesto parental. Un profármaco puede convertirse en el fármaco parental mediante varios mecanismos, que incluyen procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. en “Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs”, Roche Ed. APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “Bioreversible Carriers in Drug Design, Theory and Application”, Roche Ed. APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “Design of Prodrugs”, Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen et al. *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad en “Transport Processes in Pharmaceutical Systems”, Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher et al. *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher et al., *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella et al., *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor *Adv Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; Waller et al, *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 28, 497-507.

40 Los compuestos descritos en esta memoria pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en esta memoria, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en esta memoria que son terapéuticamente aceptables como se define en este documento. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o de forma separada haciendo reaccionar el compuesto apropiado con un ácido o base adecuada. Sales terapéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y de base. Para una discusión más completa de la preparación y selección de sales, consultar “Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties and Use”, Stah y Wermuth, Ed. (Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002) y Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.

50 Ácidos adecuados para usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitados a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido capríco, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

Las bases adecuadas para usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, aunque no están limitadas a, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido sódico; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, que incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, *N*-metil-glucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

Mientras puede ser posible para los compuestos de la invención administrarse como el compuesto químico en bruto, también es posible presentarlos como una composición farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan en esta memoria composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en esta memoria, o una o más sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. La formulación apropiada es dependiente de la ruta de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos pueden usarse como sea adecuado y como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulado, fabricación de confites, levigado, emulsionado, encapsulado, atrapamiento, compresión. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse también como una forma de dosis de liberación modificada, que incluyen formas de dosis retrasadas, extendidas, prolongadas, sostenidas, pulsátiles, controladas, aceleradas y rápidas, orientadas, de liberación programada y de retención gástrica. Estas formas de dosis pueden prepararse según los métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2002; Vol. 126).

Las composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intra-articular e intramedularmente), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (que incluye dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender de por ejemplo el proceso y trastorno del destinatario. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la invención o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente del mismo ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo en contacto uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y entonces, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos descritos en esta memoria adecuados para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, bolsitas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo puede presentarse también como un bolo, electuario o pasta.

Los preparados farmacéuticos que pueden usarse oralmente incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, además de cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificador tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden hacerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o marcarse opcionalmente y pueden formularse para así proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ellos. Todas las formulaciones para la administración oral deberían estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Los núcleos de confite se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse disoluciones de azúcar concentrado, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Los tintes o pigmentos pueden añadirse a los comprimidos o recubrimientos de confites para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar

5 formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en una condición seca por congelación (liofilizado) que necesita solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua libre de pirógeno estéril, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita anteriormente.

10 Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que dan la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

20 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos pueden formularse también como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de larga actuación pueden administrarse por implantación (por ejemplo de forma subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados solubles con moderación, por ejemplo, como una sal soluble con moderación.

25 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto.

Los compuestos pueden formularse además en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

30 Ciertos compuestos descritos en esta memoria pueden administrarse tópicamente, que es por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en esta memoria de forma externa a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entra significativamente en la corriente sanguínea. En contraste, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

35 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparados líquidos o semi-líquidos adecuados para la penetración a través de la piel al sitio de inflamación tal como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz.

40 Para la administración por inhalación, los compuestos pueden repartirse a partir de un insuflador, paquetes presurizados de nebulizador u otros medios convenientes de reparto de un pulverizador en aerosol. Los paquetes presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para repartir una cantidad medida. De forma alternativa, para la administración por inhalación o insuflado, los compuestos según la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, en por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o blísteres a partir de los que el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis efectiva, como se enumera a continuación en esta memoria, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

50 Los compuestos pueden administrarse de forma oral o por medio de inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que es efectiva a dicha dosis o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 500 mg, normalmente alrededor de 10 mg a 200 mg.

55 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de transporte para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración.

Los compuestos pueden administrarse en varios modos, por ejemplo, oralmente, tópicamente o por inyección. La cantidad precisa de compuesto administrada a un paciente será la responsabilidad del médico que atiende. El nivel

de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dietas, tiempo de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, el trastorno preciso a tratar y la gravedad del trastorno a tratar. Además, la ruta de administración puede variar dependiendo del trastorno y su gravedad.

En el caso en donde el proceso del paciente no mejora, bajo la discreción del doctor la administración de los compuestos puede administrarse de forma crónica, esto es, durante un extenso periodo de tiempo, que incluye a lo largo de la duración de la vida del paciente para mejorar o controlar o limitar de otra forma los síntomas del trastorno del paciente.

En el caso en donde el estado del paciente mejora, bajo la discreción del doctor la administración de los compuestos puede darse de forma continua o temporal suspendido durante una cierta longitud de tiempo (es decir, unas "vacaciones del fármaco").

Una vez que ha ocurrido una mejora de los procesos del paciente, una dosis de mantenimiento se administra si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel al que se queda el trastorno mejorado. Los pacientes pueden, sin embargo, necesitar tratamiento intermitente en una base a largo plazo en cualquier recurrencia de los síntomas.

Se describen en esta memoria compuestos para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor P2Y₁₂ que comprende administrar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene dicho trastorno, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en esta memoria o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los trastornos mediados por el receptor P2Y₁₂, incluyen, aunque no están limitados a, trombosis arterial, enfermedad de arteria coronaria, infarto de miocardio, ictus, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, enfermedad oclusiva de la arteria periférica, estenosis de la arteria carótida, vertebral o intracerebral, angina inestable, complicaciones trombóticas arteriales primarias de la aterosclerosis tales como ictus trombótico o embólico, ataques isquémicos transitorios, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio con o sin trombolisis, complicaciones arteriales debido a intervenciones en la enfermedad aterosclerótica tal como angioplastia, que incluyen angioplastia coronaria (PTCA), endarterectomía, colocación del estent, cirugía coronaria o de injerto vascular diferente, complicaciones trombóticas de daño quirúrgico o mecánico tal como salvamento de tejido que sigue al trauma accidental o quirúrgico, cirugía reconstructiva que incluye colgajos de piel y músculo, procesos con un componente de consumo trombótico/plaquetario difuso tal como coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, complicaciones trombóticas de septicemia, síndrome de distrés respiratorio en adultos, síndrome anti-fosfolípido, trombocitopenia inducida por heparina y pre-eclampsia/eclampsia, o trombosis venosa tal como trombosis venosa profunda, enfermedad venooclusiva, procesos hematológicos tales como enfermedad mieloproliferativa, que incluye trombocitemia, enfermedad de célula falciforme; o en la prevención de activación de plaquetas inducida mecánicamente in vivo, tal como bypass cardio-pulmonar y oxigenación de membrana extracorpórea (prevención de microtromboembolismo), activación de plaquetas inducida mecánicamente in vitro, tal como el uso en la conservación de productos sanguíneos, por ejemplo concentrados de plaquetas, u oclusión de derivación tal como en diálisis renal y plasmáferesis, trombosis secundaria a daño/inflamación vascular tal como vasculitis, arteritis, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria del intestino y rechazo de injerto de órgano, procesos tal como migraña, fenómeno de Raynaud, procesos en que las plaquetas pueden contribuir al proceso de enfermedad inflamatoria subyacente en la pared vascular tal como formación/progresión de placa ateromatosa, estenosis/restenosis, en otros procesos inflamatorios tales como asma, en que las plaquetas y los factores derivados de plaquetas están implicados en el proceso de enfermedad inmunológica y/ cualquier trastorno que pueda disminuirse, aliviarse o prevenirse administrando un modulador del receptor P2Y₁₂.

En ciertas realizaciones, los compuestos pueden usarse en conexión con un método para tratar un trastorno mediado por el receptor P2Y₁₂ que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en esta memoria, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera que afecta: (1) variación inter-individual disminuida en los niveles en plasma del compuesto o un metabolito del mismo; (2) niveles en plasma promedio disminuidos del compuesto o niveles en plasma promedio disminuidos de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación; (3) inhibición disminuida de, y/o metabolismo por al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ o monoamina oxidasa en el sujeto; (4) metabolismo disminuido por medio de al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ expresado polimórficamente en el sujeto; (5) al menos un punto final de control de trastorno y/o erradicación de trastorno mejorado significativamente estadísticamente; (6) un efecto clínico mejorado durante el tratamiento del trastorno, (7) prevención de la recurrencia, o retraso del descenso o aparición, de parámetros alimentarios o hepáticos anormales como el beneficio clínico primario, u (8) reducción o eliminación de cambios nocivos en cualquier punto final de la función hepatobiliar diagnóstica, en comparación con el correspondiente compuesto enriquecido no isotópicamente.

En ciertas realizaciones, la variación inter-individual en los niveles de plasma de los compuestos como se describen en esta memoria, o metabolitos de los mismos, se disminuye; los niveles en plasma promedio del compuesto como se describe en esta memoria se aumentan; los niveles en plasma promedio de un metabolito del compuesto como

5 se describe en esta memoria se disminuyen; la inhibición de una isoforma de citocromo P₄₅₀ o monoamina oxidasa mediante un compuesto como se describe en esta memoria se disminuye; o el metabolismo del compuesto como se describe en esta memoria por al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ expresada polimórficamente se disminuye; por más que aproximadamente 5%, más que aproximadamente 10%, más que aproximadamente 20%, más que aproximadamente 30%, más que aproximadamente 40% o más que aproximadamente 50% en comparación con el correspondiente compuesto enriquecido no isotópicamente.

10 Los niveles en plasma del compuesto como se describe en esta memoria, o metabolitos de los mismos, pueden medirse usando los métodos descritos por Li et al., *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19, 1943-1950; Butler, et al., *Drug Metab Rev* 2008, 40 (Supl. 3): Res. 280; Husted et al., *European Heart Journal* 2006, 27(9), 1038-1047; y cualquier referencia citada en ellos y cualquier modificación hecha de los mismos.

15 Ejemplos de isoformas de citocromo P₄₅₀ en un sujeto mamífero incluyen, aunque no están limitados a, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, C7P4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 y CYP51.

Ejemplos de isoformas de monoamina oxidasa en un sujeto mamífero incluyen, aunque no están limitados a MAO_A y MAO_B.

20 La inhibición de la isoforma de citocromo P₄₅₀ se mide mediante el método de Ko et al., *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000, 49, 343-351. La inhibición de la isoforma MAO_A se mide mediante el método de Weyler et al., *J. Biol. Chem.* 1985, 260, 13199-13207. La inhibición de la isoforma MAO_B se mide mediante el método de Uebelhack et al., *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31, 187-192.

Ejemplos de isoformas de citocromo P₄₅₀ expresadas polimórficamente en un sujeto mamífero incluyen, aunque no están limitados a, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

25 Las actividades metabólicas de los microsomas hepáticos, isoformas de citocromo P₄₅₀, e isoformas de monoamina oxidasa se miden por los métodos descritos en esta memoria.

30 Ejemplos de puntos finales de control de trastorno y/o erradicación del trastorno mejorados, o efectos clínicos mejorados incluyen, aunque no están limitados a, tiempo de sangrado, inhibición plaquetaria, inhibición de agregación plaquetaria inducida por adenosin-5'-difosfato como se mide por agregometría óptica de plasma rico en plaquetas, muerte cardiovascular reducida, infarto de miocardio reducido, ictus reducido, y eventos de sangrado reducidos (Tantry et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2007, 16(2), 225-229; Husted et al., *Eur. Heart J.* 2006, 27(9), 1038-1047; y documento WO 2000034283).

35 Ejemplos de puntos finales de función hepatobiliar diagnóstica incluyen, aunque no están limitados a, alanina aminotransferasa ("ALT"), transaminasa glutámico-pirúvica en suero ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST" o "SGOT"), relaciones de ALT/AST, aldolasa en suero, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoniaco, bilirrubina, gamma-glutamil transpeptidasa ("GGTP", "-GTP" o "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia hepática, ultrasonografía hepática, barrido nuclear hepático, 5'-nucleotidasa y proteína en sangre. Los puntos finales hepatobiliares se comparan con los niveles normales expuestos como se da en "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4^a edición, Mosby, 1999. Estos ensayos se realizan por laboratorios acreditados según el protocolo estándar.

40 Aparte de ser útiles para el tratamiento humano, ciertos compuestos y formulaciones descritas en esta memoria pueden ser útiles también para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, que incluyen mamíferos, roedores y similares. Animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Terapia de combinación

45 Los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse también o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor P2Y₁₂. O, por medio solo de ejemplo, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos en esta memoria pueden mejorarse por administración de un adyuvante (es decir, por si mismo el adyuvante puede solo tener beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico total al paciente se mejora).

50 Dichos otros agentes, adyuvantes o fármacos, pueden administrarse por una ruta y en una cantidad usada normalmente por ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto como se describe en esta memoria. Cuando un compuesto como se describe en esta memoria se usa de forma contemporánea con uno o más fármacos distintos, una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto descrito en esta memoria puede utilizarse, pero no es necesaria.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más antagonistas del receptor alfa adrenérgico, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de enzima que convierte la angiotensina, anti-arritmicos, antitrombóticos, agentes antiplaquetarios, bloqueantes del canal de calcio, fibratos e inhibidores de HMG-CoA reductasa.

- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más antagonistas del recepto alfa adrenérgico conocidos en la técnica, que incluyen, aunque no están limitados a abanoquil, adimolol, ajmalicina, alfuzosina, amosulalol, arotinolol, atiprosina, benoxatiano, buflomedilo, bunazosina, carvedilol, CI-926, corinantina, dapiprazol, DL-017, domesticina, doxazosina, eugenodilol, fenspirida, GYKI-12.743, GYKI-16.084, indoramina, cetanserina, L-765.314, labetalol, mefendioxano, metazosina, monatepilo, moxisilita (timoxamina),
 10 naftopidilo, nantenina, neldazosina, nicergolina, niguldipina, pelanserina, fendioxano, fenoxibenzamina, fentolamina, piperoxano, prazosina, quinazosina, ritanserina, RS-97.078, SGB-1.534, silodosina, SL-89.0591, espiperona, talipexol, tamsulosina, terazosina, tibalosina, tiodazosina, tipentosina, tolazolina, trimazosina, upidosina, urapidilo, zolertina, 1-PP, adimolol, atipamezol, BRL-44408, buflomedilo, cirazolina, efaroxano, esmirtazapina, fluparoxano, GYKI-12.743, GYKI-16.084, idazoxano, mianserina, mirtazapina, MK-912, NAN-190, olanzapina, fentolamina,
 15 fenoxibenzamina, piperoxano, piribedilo, rauwolscina, rotigotina, SB-269.970, setiptilina, espiroxitrina, sunepitrona, tolazolina y yohimbina.

- En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más antagonistas beta-adrenérgicos, que incluyen, aunque no están limitados a, acebutolol, adaprolol, adimolol, afurolol, alprenolol, alprenoxima, amosulalol, ancarolol, arnolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol,
 20 bopindolol, bormetolol, bornaprolol, brefonalol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, buffiralol, bufuralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, burocrolol, butaxamina, butidrina, butofilolol, capsinolol, carazolol, carpindolol, carteolol, carvedilol, celipropol, cetamolol, cicloprolol, cinamolol, cloranolol, cianopindolol, dalbraminol, dexpropranolol, diacetolol, dicloroisoprenalina, dihidroalprenolol, dilevalol, diprafenona, draquinolol, dropranolol, ecastolol, epanolol, ericolol, ersentilida, esatenolol, esmolol, esprolol, eugenodilol, exaprolol, falintolol, flestolol, flusoxolol,
 25 hidroxicateolol, hidroxitertatolol, ICI-118.551, idropranolol, indenolol, indopanlol, yodocianopindolol, iprocrolol, isoxaprolol, isamoltano, labetalol, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, levocicloprolol, levomoprolol, medroxalol, mepindolol, metalol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nafetolol, nebivolol, neraminol, nifenalol, nipradilol, oberadilol, oxprenolol, pacrinolol, pafenolol, pamatolol, pargolol, parodilol, penbutolol, penirolol, PhQA-33, pindolol, pirepolol, practolol, primidolol, procinolol, pronetalol, propafenona, propranolol, ridazolol, ronactolol,
 30 soquinolol, sotalol, espirendolol, SR 59230A, sulfinalol, TA-2005, talinolol, tazolol, teoprolol, tertatolol, tertianolol, tienoxolol, tilisolol, timolol, tiprenolol, tolamolol, toliprolol, tribendilol, trigenvolol, xibenolol y xipranolol.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más antagonistas del receptor de angiotensina II, que incluyen, aunque no están limitados a, candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, olmesartano, tasosartano, telmisartano y valsartano.

- 35 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más inhibidores de enzima que convierten la angiotensina, que incluyen, aunque no están limitados a, captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, perindolprilo, ramiprilo, quinaprilo, benazeprilo, cilazaprilo, fosinoprilo, trandolaprilo, espiraprilo, delaprilo, moexiprilo, temocaprilo, zafenopriolo e imidaprilo.

- En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más anti-arritmicos, que incluyen, aunque no están limitados a quinidina, procainamida, disopiramida, esparteina, ajmalina, prajmalina, lorajmina, lidocaina, mexiletina, tocainida, aprindina, propafenona, flecainida, lorcainida, encainida, amiodarona, tosilato de bretilio, bunaftina, dofetilida, ibutilidem, tedisamilo, moracizina y cibenzolina.

- En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en esta memoria pueden combinarse con uno o más antitrombóticos, que incluyen, aunque no están limitados a, dicumarol, fenindiona, warfarina, fenprocumona,
 45 acenocumarol, biscumacetato de etilo, clorindiona, difenadiona, tiocloamarol, heparina, antitrombina III, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, parnaparina, reviparina, danaparoid, tinzaparina, sulodéxido, bemiparina, ditazol, cloricromeno, picotamida, clopidogrel, ticlopidina, ácido acetilsalicílico, dipiridamol, carbasalato de calcio, epoprostenol, indobufeno, iloprost, abciximab, aloxiprina, eptifibatida, tirofibano, triflusal, beraprost, treprostiniolo, prasugrel, estreptoquinasa, alteplasa, uroquinasa, fibrinolisina, brinasa, reteplasa, saruplase, ancrod, drotrecogina,
 50 alfa (activa), tenecteplasa, proteína C, desirudina, lepirudina, argatrobano, melagatranol, ximelagatranol, bivalirudina, etexilato de dabigatranol, defibrótico, sulfato de dermatano, fondaparinux y rivaroxabano.

- En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en esta memoria pueden combinarse con uno o más agentes antiplaquetarios, que incluyen, aunque no están limitados a, abciximab, eptifibatida, tirofibano, clopidogrel, prasugrel, ticlopidina, ticagrelor, beraprost, prostaciclina, iloprost, trepostiniolo, ácido acetilsalicílico, aloxiprina, carbasalato de calcio, indobufeno, dipiridamol, picotamida, terutrobano, cilostazol, dipiridamol, triflusal, cloricromeno y ditazol.

- En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más antagonistas beta-adrenérgicos, que incluyen aunque no están limitados a, acebutolol, adaprolol, adimolol, afurolol, alprenolol, alprenoxima, amosulalol, ancarolol, arnolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol,

5 bopindolol, bormetolol, bornaprolol, brefonalol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, buftiralol, bufuralol, bunitrolol, bunolol, bupranolol, burocrolol, butaxamina, butidrina, butofilolol, capsinolol, carazolol, carpindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cicloprolol, cinamolol, cloranolol, cianopindolol, dalbraminol, dexpropranolol, diacetolol, dicloroisoprenalina, dihidroalprenolol, dilevalol, diprafenona, draquinolol, dropranolol, ecastolol, epanolol, ericolol, ersentilida, esatenolol, esmolol, esprolol, eugenodilol, exaprolol, falintolol, flestolol, flusoxolol, hidroxicateolol, hidroxitertatolol, ICI-118.551, idropranolol, indenolol, indopanlol, yodocianopindolol, iprocrolol, isoxaprolol, isamoltano, labetalol, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, levocicloprolol, levomoprolol, medroxalol, mepindolol, metalol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nafetolol, nebivolol, neraminol, nifenalol, nipradilol, oberadilol, oxprenolol, pacrinolol, pafenolol, pamatolol, pargolol, parodilol, penbutolol, penirolol, PhQA-33, pindolol, pirepolol, practolol, primidolol, procinolol, pronetalol, propafenona, propranolol, ridazolol, ronactolol, soquinolol, sotalol, espirendolol, SR 59230A, sulfinalol, TA-2005, talinolol, tazolol, teoprolol, tertatolol, tertianolol, tienoxolol, tilisolol, timolol, tiprenolol, tolamolol, toliprolol, tribendilol, trigevolol, xibenolol y xipranolol.

15 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más bloqueantes del canal de calcio, que incluyen, aunque no están limitados a amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, lacidipina, nilvadipina, manidipina, barnidipina, lercanidipina, cilnidipina, benidipina, mibefradilo, verapamilo, gallopamilo, diltiazem, fendilina, bepridilo, lidoflazina y perhexilina.

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en esta memoria pueden combinarse con uno o más fibratos, que incluyen, aunque no están limitados a, clofibrato, bezafibrato, clofibrato de aluminio, gemfibrocilo, fenofibrato, simfibrato, ronifibrato, ciprofibrato, etofibrato y clofibrada.

20 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden combinarse con uno o más inhibidores de HMG-CoA reductasa, que incluyen, aunque no están limitados a, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

Los compuestos descritos en esta memoria pueden administrarse también en combinación con otras clases de compuestos, que incluyen, aunque no están limitados a, tratamientos descongestivos; tratamientos antitusivos; 25 tratamientos mucolíticos; tratamientos expectorantes; tratamientos no esteroideos antialérgicos; fármacos esteroideos; tratamientos de antihistamina; antagonistas del receptor de leucotrieno; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de CYP3A; inductores de CYP3A; inhibidores de proteasa; agentes antifúngicos; antibacterianos; agentes antimicrobianos; tratamientos para sepsis; fármacos esteroideos; agentes anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la reabsorción de norepinefrina (NRIs) tal como atomoxetina; inhibidores de reabsorción de dopamina (DARIs), tal como metilfenidato; inhibidores de reabsorción de serotonina-norepinefrina (SNRIs), tal como milnaciprano; sedantes tal como diazepam; inhibidor de reabsorción de norepinefrina-dopamina (NDRIs), tal como bupropiona; inhibidores de reabsorción de serotonina-norepinefrina-dopamina (SNDRIs), tal como venlafaxina; 30 inhibidores de monoamina oxidasa, tales como selegilina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de enzima de conversión de endotelina (ECE), tal como fosforamidona; opiáceos, tal como tramadol; antagonista del receptor de tromboxano, tal como ifetrobano; abridores del canal de potasio; inhibidores de trombina, tal como hirudina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores del factor de crecimiento, tal como moduladores de actividad PDGF; antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF); inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores NEP-ACE duales), tal como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de escualeno sintetasa; secuestrantes de ácido biliar, tal como questrano; niacina; agentes anti-ateroscleróticos, tal como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; activadores del canal de potasio, agentes alfa-muscarínicos; agentes beta-muscarínicos, tal como carvedilol y metoprolol; diuréticos, tal como clorotiazida, hidrocortotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosenilda, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espirolactona; agentes anti-diabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidinadonas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas del receptor mineralocorticoide, tal como espirolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona de crecimiento; inhibidores de aP2; inhibidores de fosfodiesterasa, tal como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, slidenafilo, tadalafilo, vardenafilo); inhibidores de proteína tirosina quinasa; anti-inflamatorios; antiproliferativos, tal como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato de mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de piridina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicinas, dactinomicina, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona de liberación de hormonas luteinizantes, y acetato de octreotida; agentes interruptores del microtúbulo, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulo, tales como pacitaxel, docetaxel y epítolones A-F; productos derivados de las plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tal como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tal como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tal como celecoxib

y rofecoxib; y agentes mezclados tales como, hidroxiiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatina, satraplatina y carboplatina.

5 Así, en otro aspecto, ciertas realizaciones proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar trastornos mediados por el receptor P2Y₁₂ en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto descrito en esta memoria efectivo para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado, ciertas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en esta memoria en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor P2Y₁₂.

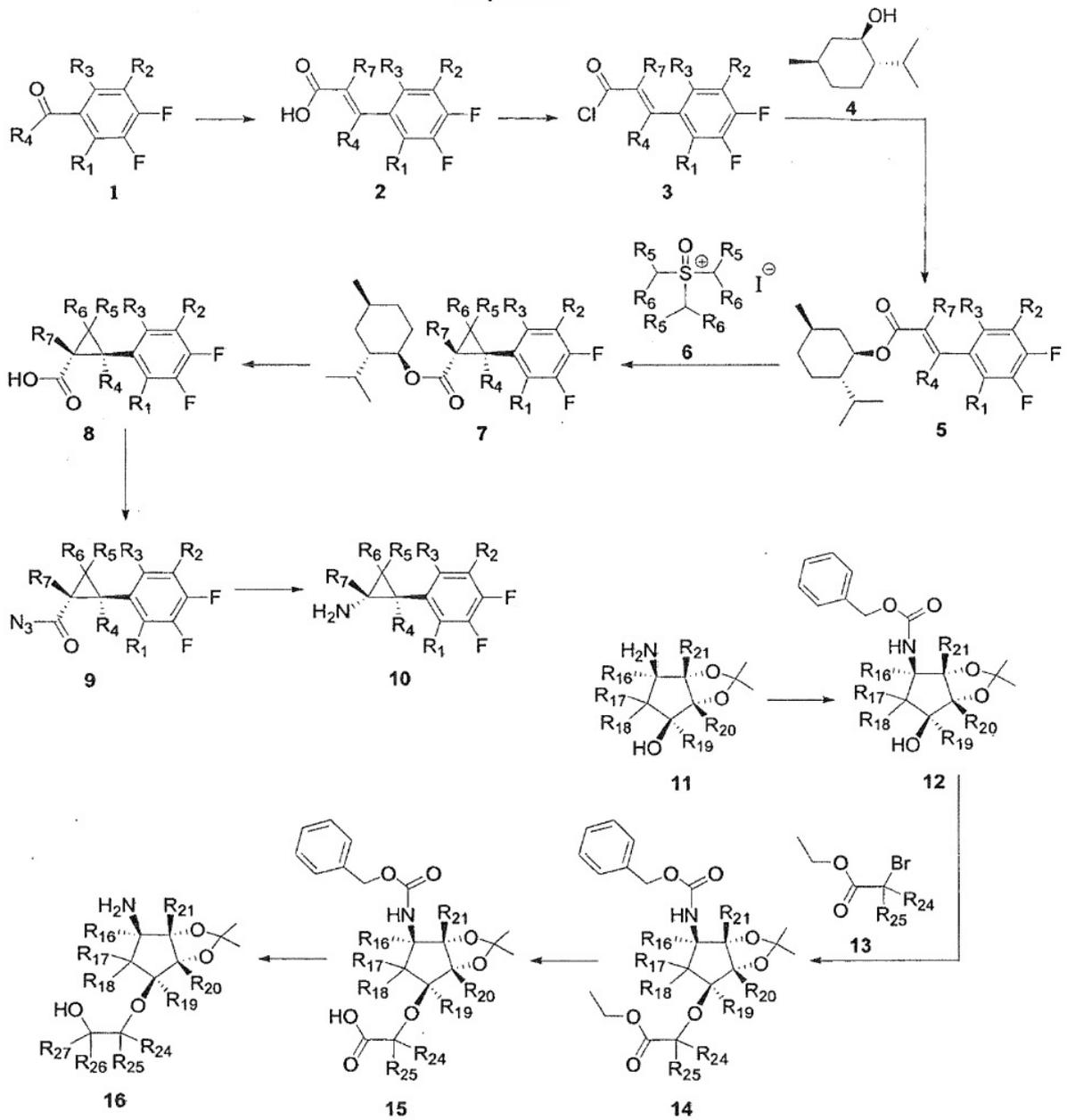
10 **Métodos sintéticos generales para la preparación compuestos**

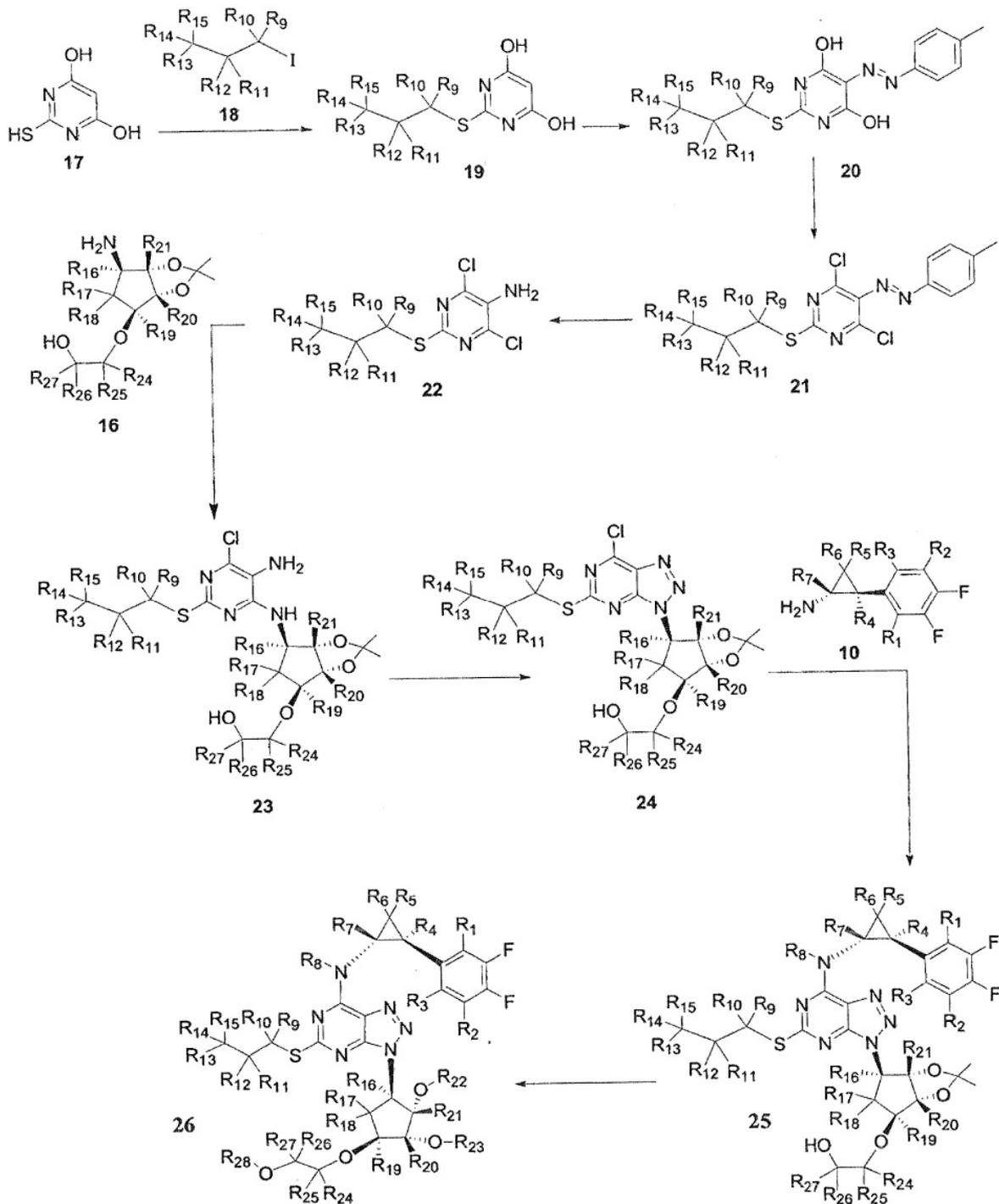
15 Puede introducirse hidrógeno isotópico en un compuesto como se describe en esta memoria mediante técnicas sintéticas que emplean reactivos deuterados, por lo que se predeterminan las velocidades de incorporación; y/o por técnicas de intercambio, en donde las velocidades de incorporación se determinan mediante condiciones de equilibrio, y pueden ser altamente variables dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas sintéticas, donde el tritio o deuterio está directamente y específicamente insertados por reactivos tritiados o deuterados de contenido isotópico conocido, pueden dar alta abundancia de tritio o deuterio, pero pueden limitarse por la química necesaria. Las técnicas de intercambio, por otro lado, pueden dar menor incorporación de tritio o deuterio, a menudo con el isótopo estando distribuido sobre muchos sitios en la molécula.

20 Los compuestos como se describen en esta memoria pueden prepararse por métodos conocidos por un experto en la técnica y las modificaciones rutinarias de los mismos, y/o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección Ejemplos en esta memoria y modificaciones rutinarias de los mismos, y/o procedimientos encontrados en Shireman et al., *Tetrahedron Letters* 2000, 41, 9537-9540; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 6013-6018; documentos US 20030148888 y WO 2010030224; documentos WO 2000034283; WO 2001092262; WO 2001092263; WO 199905142. Los compuestos como se describen en esta memoria pueden prepararse como se muestra en cualquiera de los siguientes esquemas y modificaciones rutinarias de los mismos.

25 Los siguientes esquemas pueden usarse para practicar la presente invención. Cualquier posición mostrada como hidrógeno puede sustituirse opcionalmente con deuterio.

Esquema 1



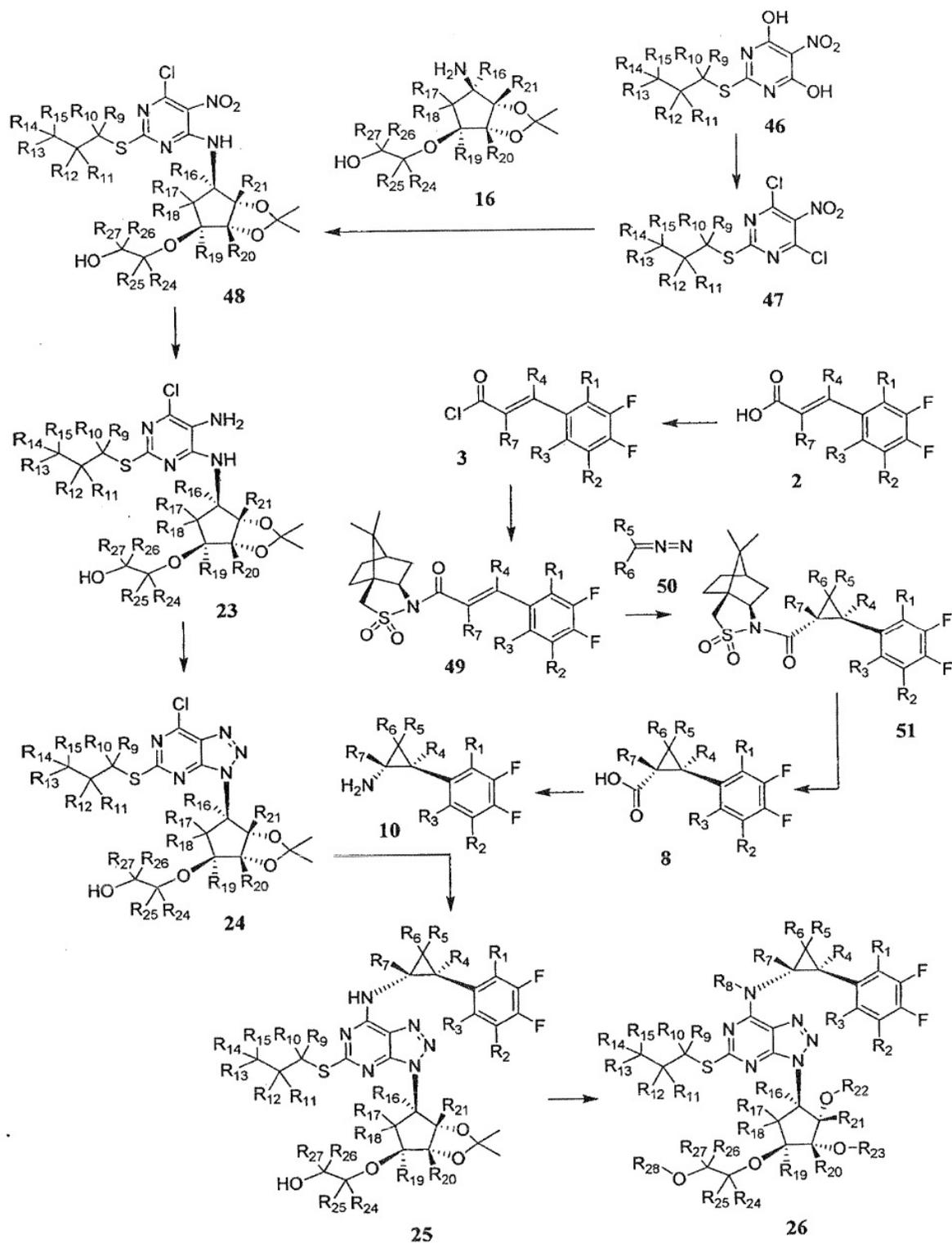


El compuesto 1 se trata con ácido malónico en presencia de una base apropiada, tal como piperidina, en un disolvente apropiado, tal como piridina, para dar el compuesto 2. El compuesto 2 se hace reaccionar con un agente clorante apropiado, tal como cloruro de tionilo, en presencia de una base apropiada, tal como piridina, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, para dar el compuesto 3. El compuesto 3 se hace reaccionar con compuesto 4 en presencia de una base apropiada, tal como piridina, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, para dar el compuesto 5. El compuesto 5 se hace reaccionar con el compuesto 6, en presencia de una base apropiada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de dimetilsulfóxido y agua, para dar el compuesto 7. El compuesto 7 se hace reaccionar con una base de hidróxido apropiada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de dimetilsulfóxido y agua, para dar el compuesto 8. El compuesto 8 se hace reaccionar con un agente clorante apropiado, tal como cloruro de tionilo, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, para dar un intermedio cloruro de acilo que se hace reaccionar entonces con una fuente de azida apropiada, tal como azida sódica en presencia de una base apropiada, tal como carbonato

sódico, en presencia de un catalizador de transferencia de fase apropiado, tal como bromuro de tetrabutilamonio, para dar el compuesto 9. El compuesto 9 se hace reaccionar a una elevada temperatura en un disolvente apropiado, tal como tolueno, para dar el compuesto 10. El compuesto 11 se hace reaccionar con un reactivo de protección de amina apropiado, tal como cloroformiato de bencilo, en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como 4-metil-2-pentanona, para dar el compuesto 12. El compuesto 12 se hace reaccionar con compuesto 13 en presencia de una base apropiada, tal como *tert*-butóxido de potasio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto 14. El compuesto 14 se trata con un reactivo reductor apropiado, tal como borohidruro de litio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto 15. El compuesto 15 se trata con un reactivo de desprotección apropiado, tal como una combinación de gas hidrógeno y paladio en carbono, en un disolvente apropiado, tal como etanol, para dar el compuesto 16. El compuesto 17 se hace reaccionar con el compuesto 18 en presencia de una base apropiada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de agua y 1-metil-2-pirrolidinona, para dar el compuesto 19. El compuesto 19 se hace reaccionar con una base apropiada, tal como hidróxido sódico, y después se hace reaccionar con una amina aromática, tal como para-toluidina, en presencia de una sal de nitrito apropiada, tal como nitrito sódico, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 20. El compuesto 20 se hace reaccionar con un agente clorante apropiado, tal como oxiclورو de fósforo, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, para dar el compuesto 21. El compuesto 21 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como gas hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado, tal como platino en carbono, en un disolvente apropiado, tal como 2-propanol, para dar el compuesto 22. El compuesto 22 se hace reaccionar con compuesto 16, en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como etanol, para dar el compuesto 23. El compuesto 23 se hace reaccionar con una sal de nitrito apropiada, tal como nitrito sódico, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido acético, en un disolvente apropiado, tal como agua, para dar el compuesto 24. El compuesto 24 se hace reaccionar con compuesto 10 en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo, para dar el compuesto 25. El compuesto 25 se trata con un reactivo de desprotección de cetil apropiado, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua y metanol, para dar un compuesto 26 de Fórmula I.

El deuterio puede incorporarse a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestran en el Esquema I, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁-R₄, puede usarse el compuesto 1 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio a R₇, puede usarse ácido malónico con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₅-R₆, puede usarse el compuesto 6 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁₆-R₂₁, puede usarse el compuesto 11 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₂₄-R₂₅, puede usarse el compuesto 13 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₂₆-R₂₇, puede usarse borodeuteriuro de litio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₉-R₁₅, puede usarse el compuesto 18 con las correspondientes sustituciones de deuterio.

El deuterio puede incorporarse a diversas posiciones que tienen un protón intercambiable, tal como la amina N-H e hidroxilo O-Hs, por medio de intercambio en equilibrio de protón-deuterio. Por ejemplo, para introducir deuterio en R₈, R₂₂-R₂₃ y R₂₈, este protón puede sustituirse con deuterio selectivamente o no selectivamente a través de un método de intercambio de protón-deuterio conocido en la técnica.



El compuesto 27 se hace reaccionar con compuesto 28 en presencia de un oxidante apropiado, tal como una combinación de cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido y trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de diclorometano y dimetilsulfóxido, para dar el compuesto 29. El compuesto 29 se hace reaccionar con un agente oxidante apropiado, tal como una combinación de tetróxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua y tetrahidrofurano, para dar el compuesto 30. El compuesto 30 se hace reaccionar con un grupo protector 1,2-dihidroxi apropiado, tal como 2,2-dimetoxipropano, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido *p*-toluensulfónico, para dar el compuesto 31. El compuesto 31 se hace reaccionar con un agente reductor apropiado, tal como borohidruro sódico, en un disolvente apropiado, tal como metanol, para dar el compuesto 32. El compuesto 32 se trata con un agente reductor apropiado, tal como una

combinación de gas hidrógeno y paladio en carbono, en un disolvente apropiado, tal como metanol, para dar el compuesto 33. El compuesto 33 se hace reaccionar con un reactivo protector de amina apropiado, tal como cloroformiato de bencilo, en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua y tetrahidrofurano, para dar el compuesto 34. El compuesto 35 se trata con un reactivo reductor apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto 36. El compuesto 36 se hace reaccionar con un reactivo protector de alcohol apropiado, tal como bromuro de bencilo, en presencia de una base apropiada, tal como óxido de plata, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, para dar el compuesto 37. El compuesto 37 se hace reaccionar con un agente de bromación apropiado, tal como una combinación de N-bromosuccinimida y trifetilfosfina, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto 38. El compuesto 34 se hace reaccionar con el compuesto 38 en presencia de una base apropiada, tal como hidruro sódico, en un disolvente apropiado, tal como dimetilformamida, para dar el compuesto 39. El compuesto 39 se trata con un reactivo desprotector apropiado, tal como una combinación de gas hidrógeno y paladio en carbono, en un disolvente apropiado, tal como metanol, para dar el compuesto 16. El compuesto 40 se hace reaccionar con el compuesto 41 en presencia de una base apropiada, tal como etóxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como etanol, para dar el compuesto 42. El compuesto 42 se hace reaccionar con una base apropiada, tal como trietilamina, a una temperatura elevada, en un disolvente apropiado, tal como metanol o d_4 -metanol, para dar el compuesto 43. El compuesto 43 se hace reaccionar con un catalizador descarboxilante apropiado, tal como cloruro sódico, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua y dimetilsulfóxido, para dar el compuesto 44. El compuesto 44 se trata con un reactivo reductor apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, tal como dietiléter, para dar el compuesto 45. El compuesto 45 se trata con un reactivo yodante apropiado, tal como ácido yodhídrico, para dar el compuesto 18. El compuesto 18 se hace reaccionar con el compuesto 17 en presencia de una base apropiada, tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de agua y 1-metil-2-pirrolidinona, para dar el compuesto 19. El compuesto 19 se hace reaccionar con un agente nitrificante apropiado, tal como ácido nítrico, para dar el compuesto 46. El compuesto 46 se hace reaccionar con un agente clorante apropiado, tal como oxiclururo de fósforo, en presencia de una base apropiada, tal como *N,N*-dietilbencenammina, para dar el compuesto 47. El compuesto 47 se hace reaccionar con el compuesto 16 en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, para dar el compuesto 48. El compuesto 48 se trata con un reactivo reductor apropiado, tal como una combinación de hierro y ácido acético, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla de etanol y agua, para dar el compuesto 23. El compuesto 23 se hace reaccionar con una sal de nitrito apropiada, tal como nitrito sódico, en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido acético, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de tolueno y agua, para dar el compuesto 24. El compuesto 2 se hace reaccionar con un agente clorante apropiado, tal como cloruro de oxalilo, en presencia de un catalizador apropiado, tal como dimetilformamida, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, para dar el compuesto 3. El compuesto 3 se hace reaccionar con un auxiliar quiral apropiado, tal como (2*R*)-bornano-10,2-sultama, en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, para dar el compuesto 49. El compuesto 49 se hace reaccionar con compuesto 50, en presencia de un catalizador apropiado, tal como acetato de paladio (II), en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de dietiléter y diclorometano, para dar el compuesto 51. El compuesto 51 se hace reaccionar con una base apropiada, tal como hidróxido de litio, en un disolvente apropiado, tal como una mezcla apropiada de tetrahidrofurano y agua, para dar el compuesto 8. El compuesto 8 se hace reaccionar con un reactivo formador de azida de acilo apropiado, tal como azida de difenilfosforilo, en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, a temperatura elevada, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, para dar el compuesto 10. El compuesto 24 se hace reaccionar con compuesto 10 en presencia de una base apropiada, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, para dar compuesto 25. El compuesto 25 se trata con un reactivo de desprotección de cetal apropiado, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado, tal como una combinación de agua y metanol, para dar un compuesto 26 de Fórmula I.

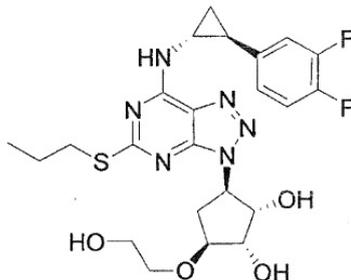
El deuterio puede incorporarse a diferentes posiciones de forma sintética, según los procedimientos sintéticos como se muestra en el Esquema I, usando intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R_{16} - R_{21} , puede usarse el compuesto 28 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en R_{13} - R_{15} , puede usarse el compuesto 41 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en R_{11} , puede usarse óxido de deuterio y/u óxido de d_6 -deuterio. Para introducir deuterio en R_{12} , puede usarse d_4 -metanol. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R_9 - R_{10} o R_{24} - R_{27} , puede usarse deuteriuro de litio y aluminio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R_1 - R_4 y R_7 , puede usarse el compuesto 2 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R_5 - R_6 , puede usarse el compuesto 50 con las correspondientes sustituciones de deuterio.

El deuterio puede incorporarse a diversas posiciones que tienen un protón intercambiable, tal como la amina N-H y los hidroxilos O-Hs, por medio de intercambio en equilibrio protón-deuterio. Por ejemplo, para introducir deuterio en R_8 , R_{22} - R_{23} , y R_{28} , este protón puede sustituirse con deuterio de forma selectiva o no selectiva a través de un método de intercambio de protón-deuterio conocido en la técnica.

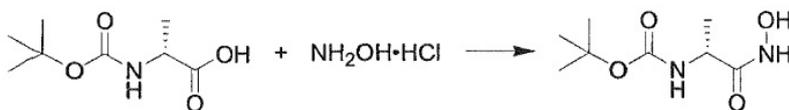
La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Todos los nombres IUPAC se generaron usando CambridgeSoft's ChemDraw 10.0.

Ejemplo 1

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol (ticagrelor)

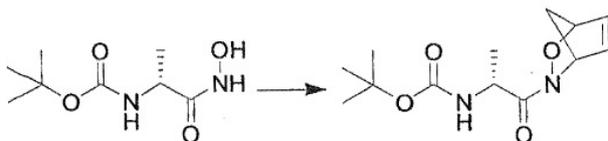


5 Etapa 1



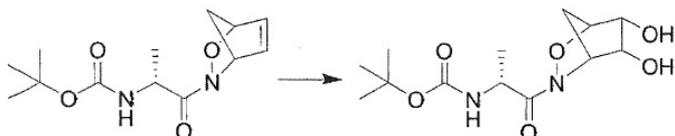
1-(Hidroxiamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo: A aproximadamente 0°C, se añadió en gotas cloroformiato de isopropilo (86,05 g, 702,16 mmoles, 1,00 equiv.), durante un periodo de 60 minutos, a una mezcla agitada de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (118 g, 623,65 mmoles, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (500 mL) y trietilamina (63,63 g, 628,82 mmoles, 1,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó entonces a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2 horas, y después los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado resultante se añadió entonces a una disolución de hidroxilamina (formada agitando primero una mezcla de hidróxido sódico (37,6 g, 940,00 mmoles, 1,50 equiv.), metanol (500 mL) e hidrócloruro de hidroxilamina (65 g, 935,39 mmoles, 1,50 equiv.) a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2 horas, y después eliminando los sólidos resultantes por filtración). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2 horas, los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado resultante se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:1)) para dar el producto del título como un sólido blanco (70 g; rendimiento = 55%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,18 (b, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

20 Etapa 2



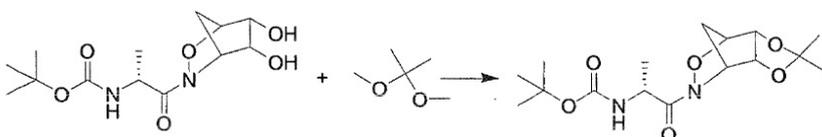
Tert-butil-(*R*)-1-(3-oxa-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato: A aproximadamente -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió en gotas dicloruro de oxalilo (30,43 g, 239,74 mmoles, 4,00 equiv.), durante un periodo de 20 minutos, a disolución agitada de dimetilsulfóxido (28,1 g, 359,66 mmoles, 6,00 equiv.) en diclorometano (200 mL). A esta mezcla se añadió en gotas, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos, una disolución de 1-(hidroxiamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (12,24 g, 59,94 mmoles, 1,00 equiv.) y ciclopenta-1,3-dieno (4,15 g, 62,78 mmoles, 1,05 equiv.) en una mezcla de diclorometano/dimetilsulfóxido (5:1) (60 mL). La mezcla resultante se agitó durante a aproximadamente -78°C durante aproximadamente 30 minutos, y después se añadió trietilamina (66,8 mL). La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 1M (2 x 200 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Después de combinarse las fases orgánicas, la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico al 10% (2 x 200 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:10)) para dar el producto deseado como un sólido blanco (8,6 g; rendimiento = 53%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,54 (s, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,22-5,34 (m, 3H), 4,51 (m, 1H), 2,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,09 (m, 3H).

Etapa 3



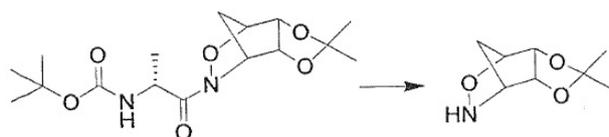
(*R*)-1-(5,6-Dihidroxi-3-oxa-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo: Una disolución de *terc*-butil-(*R*)-1-(3-oxa-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato (27,3 g, 101,75 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano:agua (5:1) (600 mL), tetróxido de osmio (230 mg, 0,90 mmoles, 0,01 equiv.) y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (25,26 g, 215,62 mmoles, 2,10 equiv.) se agitó a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 50 minutos. Después de añadir tiolsulfato sódico (22 g), la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL) y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (1 x 250 mL) y después se concentró *al vacío* para dar el producto deseado como un líquido amarillo (30,1 g; rendimiento = 98%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,29 (b, 1H), 4,36-4,74 (m, 3H), 3,76-4,09 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 4



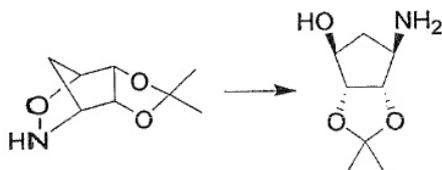
Terc-butiléster de ácido (2-(4,4-dimetil-3,5,8-trioxa-9-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-9-il)-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico: Una disolución de (*R*)-1-(5,6-dihidroxi-3-oxa-2-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (30,1 g, 99,56 mmoles, 1,00 equiv.) en 2,2-dimetoxipropano (600 mL) y ácido *p*-toluensulfónico (1,1 g, 6,39 mmoles, 0,06 equiv.) se agitó a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 50 minutos. Después de añadir una disolución saturada de bicarbonato sódico (450 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el producto del título como un sólido blanco (33,5 g, rendimiento = 98%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,22 (b, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,61 (b, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,24 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H).

Etapa 5



4,4-Dimetil-3,5,8-trioxa-9-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano: Una mezcla de *terc*-butiléster de ácido [2-(4,4-dimetil-3,5,8-trioxa-9-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-9-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbámico (33,5 g, 97,84 mmoles, 1,00 equiv.), metanol (500 mL) y borohidruro sódico (14,67 g, 388,10 mmoles, 4,00 equiv.) se agitó a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 50 minutos. El valor de pH de la mezcla se ajustó entonces a 3 añadiendo ácido clorhídrico 1M. Después de extraer la mezcla con acetato de etilo (200 mL), las fases acuosas se combinaron y el pH se ajustó a 10 añadiendo una disolución de bicarbonato sódico al 10%. El tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 300 mL) dio el producto del título como un sólido blanco (16,7 g; rendimiento = 99,8%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 4,80 (b, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,28 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

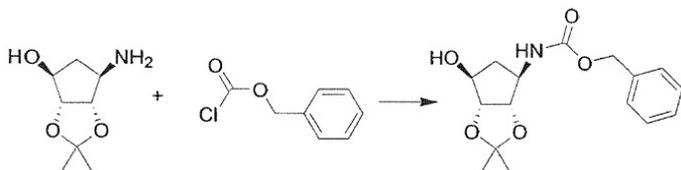
Etapa 6



(3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-Amino-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol: En una atmósfera de hidrógeno presurizado (3 atm), una suspensión de 4,4-dimetil-3,5,8-trioxa-9-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano (16,7 g, 97,55 mmoles, 1,00 equiv.), paladio al 10% en carbono (1,67 g) y metanol (250 mL) se agitó a aproximadamente 20°C

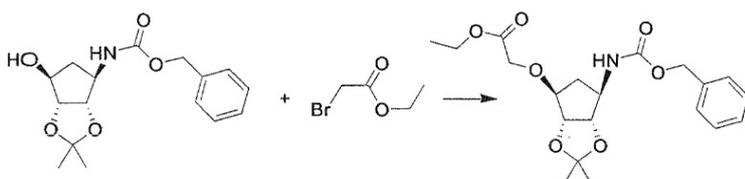
durante aproximadamente 60 minutos. Después de filtrar la disolución, el filtrado resultante se concentró al vacío para dar el producto del título como un sólido blanco (16,8 g; rendimiento = 99%). MS: $m/z = 174$ (MH)⁺.

Etapa 7



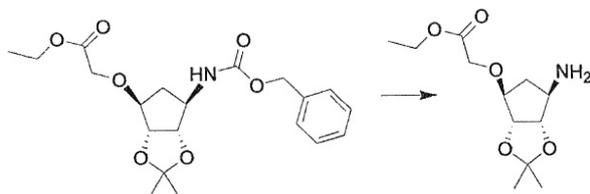
- 5 (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-Hidroxi-2,2-dimetil-tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilcarbamato de bencilo: A aproximadamente 0°C, se añadió carbonoclorhidrato de bencilo (18,4 g, 107,86 mmoles, 1,05 equiv.) a la disolución de (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetil-tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (17,0 g, 98,15 mmoles, 1,00 equiv.) y carbonato sódico (20,8 g, 196,24 mmoles, 2,00 equiv.) en tetrahidrofurano:agua (5:1) (600 mL). El tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 200 mL) dio el producto del título como un sólido blanco
- 10 (20,5 g; rendimiento = 68%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,30-7,39 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,19 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Etapa 8



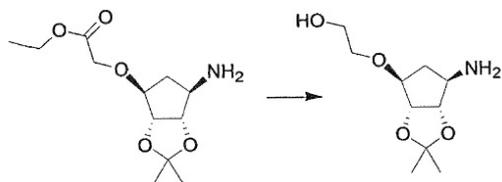
- 15 2-((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(Benciloxicarbonil)-2,2-dimetil-tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)acetato de etilo: Se añadió (3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetil-tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-ilcarbamato de bencilo (12,29 g, 39,99 mmoles, 1,00 equiv.) a una disolución de hidruro sódico (70%) (1,44 g, 60,00 mmoles, 1,05 equiv.) en dimetilformamida (200 mL). La disolución se agitó a aproximadamente -30°C durante aproximadamente 30 minutos, y después se añadió 2-bromoacetato de etilo (7,68 g, 45,99 mmoles, 1,20 equiv.). La disolución resultante
- 20 se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5,5 horas, y después se añadió agua (500 mL). Después de tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 200 mL), el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo (1:10)) para dar el producto del título como un sólido incoloro (0,9 g; rendimiento = 69%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,30-7,35 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,12-4,29 (q, *J* = 16,5 Hz, 2H), 4,10-4,22 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,92 (*J* = 4,3 Hz, 1H), 2,17-2,19 (m, 1H), 1,84 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,11-1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 25

Etapa 9



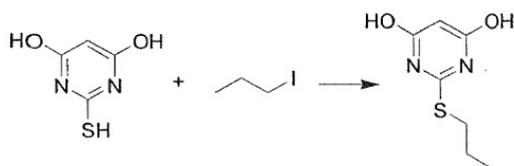
- 30 2-((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-Amino-2,2-dimetil-tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)acetato de etilo: En una atmósfera de hidrógeno, una suspensión de 2-((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(benciloxicarbonil)-2,2-dimetil-tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)acetato de etilo (150 mg, 0,38 mmoles, 30,00 equiv.) y paladio al 10% en carbono (16 mg, 0,15 mmoles, 1,00 equiv.) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 80 minutos. Después de filtrar, el filtrado resultante se concentró *al vacío* para dar el producto del título como un sólido amarillo (80 mg; rendimiento = 82%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 4,64 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,08-4,20 (m, 4H), 3,87 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,21-1,29 (m, 6H).
- 35

Etapa 10



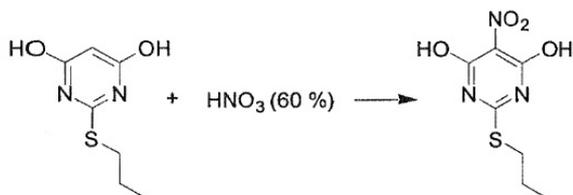
5 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-Amino-2,2-dimetil-tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol: Una disolución de 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetil-tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)acetato de etilo (4,2 g, 16,2 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano seco (50 mL) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,23 g, 32,4 mmoles, 2,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora, y después se añadió agua (2 mL). Después de recogerse los sólidos por filtración, los sólidos se lavaron con tetrahidrofurano (50 mL) y después se secaron *al vacío* para dar el producto del título como un aceite amarillo (2,3 g, 65%). MS: $m/z = 218$ (MH)⁺.

10 Etapa 11



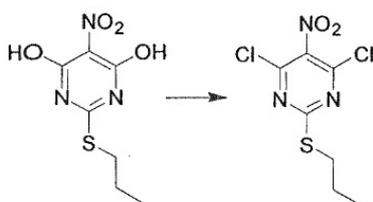
15 2-(Propiltio)pirimidina-4,6-diol: Una disolución de 2-mercaptopyrimidina-4,6-diol (25 g, 173,61 mmoles, 1,00 equiv.), hidróxido sódico (15,8 g, 395,00 mmoles, 2,27 equiv.), 1-metilpirrolidin-3-ona (50 mL) y 1-yodopropano (30,6 g, 180,00 mmoles, 1,05 equiv.) disuelta en agua (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas. El valor de pH de la disolución se ajustó a 2-3 añadiendo ácido clorhídrico. Los sólidos se recogieron entonces por filtración para dar el producto como un sólido de color crudo (35 g; en bruto). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,78 (b, 1H), 10,30 (b, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

Etapa 12



20 5-Nitro-2-(propiltio)pirimidina-4,6-diol: Una disolución de 2-(propiltio)pirimidina-4,6-diol (3 g, 16,11 mmoles, 1,00 equiv.) en ácido nítrico (65%) (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después de añadir agua (10 mL), la mezcla se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 30 minutos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar el producto del título como un sólido amarillo (1,8 g; rendimiento = 48%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,62-1,75 (m, 2H), 0,95-1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

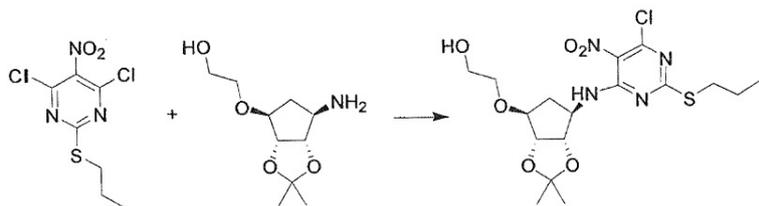
Etapa 13



30 4,6-Dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina: Una disolución de 5-nitro-2-(propiltio)pirimidina-4,6-diol (1,8 g, 6,71 mmoles, 1,00 equiv.), cloruro de fosforilo (15 mL) y *N,N*-dietilbencenamina (2 mL) se agitó a reflujo durante aproximadamente 3 horas en un baño de aceite. Después de enfriar la mezcla a aproximadamente 20°C con un baño de agua/hielo, la mezcla se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato

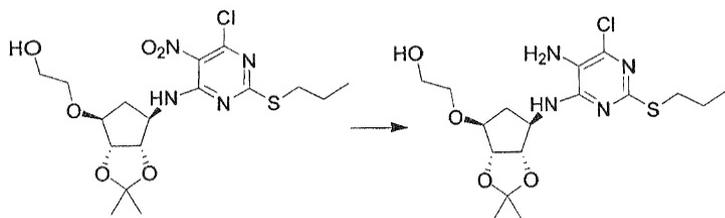
de etilo/éter de petróleo (1:100)) para dar el producto del título como un aceite amarillo (1,1 g; rendimiento = 61%).
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,73-1,87 (m, 2H), 1,07-1,13 ($J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 14



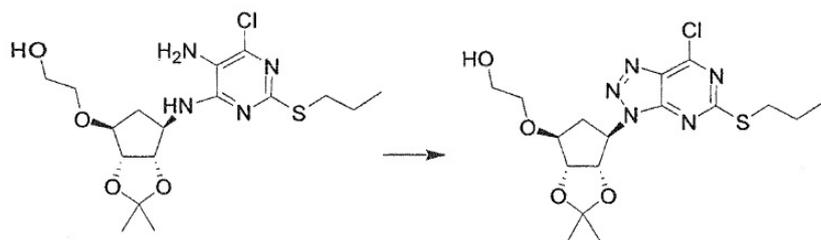
- 5 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(6-Cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]-dioxol-4-iloxi)etanol: Una disolución de 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina (1,07 g, 3,99 mmoles, 1,00 equiv.) y 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetil-tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol (570 mg, 4,41 mmoles, 1,20 equiv.) en tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a 0-10°C durante aproximadamente 2 horas y después se añadió agua (20 mL). El tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 20 mL) proporcionó el producto del título como un aceite amarillo (800 mg; rendimiento = 45%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,65 (b, 1H), 4,66-4,76 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,70-3,87 (m, 3H), 3,64-3,67 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Etapa 15



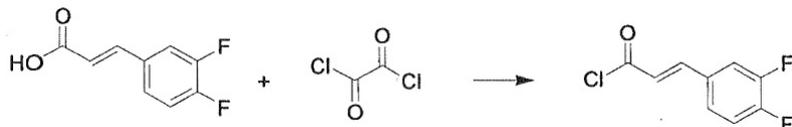
- 15 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(5-Amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]-dioxol-4-iloxi)etanol: Una suspensión de 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol (800 mg, 1,78 mmoles, 1,00 equiv.), polvo de hierro (800 mg, 14,29 mmoles, 8,00 equiv.), ácido acético (860 mg, 14,33 mmoles, 8,00 equiv.) y agua/etanol (10 mL) se agitó a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 20 minutos en un baño de aceite. Después de que se eliminaron los sólidos por filtración, el filtrado resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron *al vacío* para dar el producto del título como un aceite amarillo (780 mg; rendimiento = 93%). MS $m/z = 419$ (MH) $^+$.

Etapa 16



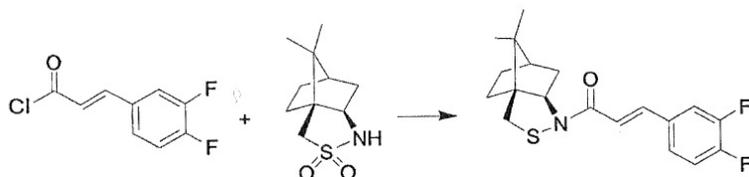
- 25 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-Cloro-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol: Una disolución de nitrato sódico (148 mg, 2,14 mmoles, 1,12 equiv.) en agua (1 mL) se añadió a una disolución de 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol (800 mg, 1,91 mmoles, 1,00 equiv.) y ácido acético (680 mg, 11,33 mmoles, 5,90 equiv.) en tolueno (9 mL). La disolución resultante se agitó a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 30 minutos, y después el valor de pH de la disolución se ajustó a 8-9 añadiendo carbonato de potasio. Después del tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 10 mL), el residuo resultante se purificó por columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:10)) para dar el producto del título como un aceite amarillo (370 mg; rendimiento = 45%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,54-5,56 (q, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 6,3$ Hz, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 4,90 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,50-3,66 (m, 4H), 3,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Etapa 17



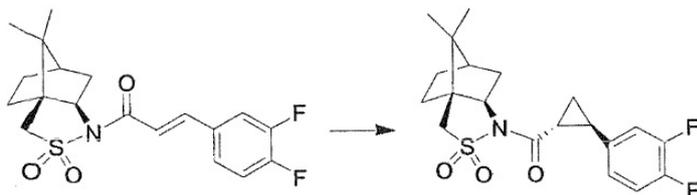
- 5 Cloruro de 3-(3,4-difluoro-fenil)-acrililo: A 0-5°C, se añadió dicloruro de oxalilo (25,7 g, 202,36 mmoles, 3,00 equiv.) a una mezcla de ácido (E)-3-(3,4-difluorofenil)acrílico (12,4 g, 67,38 mmoles, 1,00 equiv.), *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y diclorometano (150 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, y después se concentró *al vacío* para dar el producto del título, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa 18



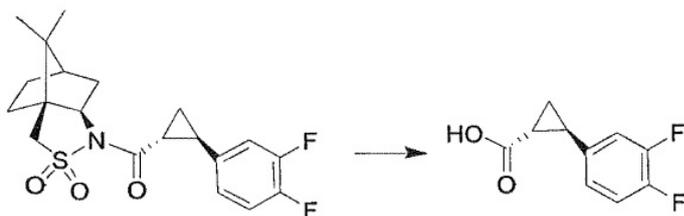
- 10 [3aS-[1(E),3a,6,7a]]-1-[3-(3,4-Difluorofenil)-1-oxo-2-propenil]-hexahidro-8,8-dimetil-3*H*-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-2,2-dióxido: A 0-5°C, una disolución de cloruro de 3-(3,4-difluoro-fenil)-acrililo en diclorometano (30 mL) se añadió a una mezcla de (2*R*)-bornano-10,2-sultama (14,5 g, 67,35 mmoles, 1,00 equiv.), trietilamina (20,4 g, 201,98 mmoles, 3,00 equiv), y diclorometano (120 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y después se añadió agua (40 mL). El tratamiento extractivo estándar con diclorometano (2 x 40 mL) dio el producto del título como un sólido de color crudo (18,5 g; rendimiento = 72%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,15-7,45 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,55 (q, *J*₁ = 13,8 Hz, *J*₂ = 24,0 Hz), 2,18 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).
- 15

Etapa 19



- 20 [3aS-[1(1*R*,2*R*),3a,6,7a]]-1-[[2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-hexahidro-8,8-dimetil-3*H*-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-2,2-dióxido: A 0-5°C, se añadió 1-metil-1-nitrosourea (39,1 g, 379,61 mmoles, 2,50 equiv.) en partes a una mezcla de hidróxido sódico acuoso al 50% (150 mL) y etiléter (300 mL). Después el sólido se disolviera, la fase acuosa se eliminó. A 0-5°C, una disolución de [3aS-[1(E),3a,6,7a]]-1-[3-(3,4-difluorofenil)-1-oxo-2-propenil]-hexahidro-8,8-dimetil-3*H*-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-2,2-dióxido (48,2 g, 126,51 mmoles, 1,00 equiv.), acetato de paladio (II) (200 mg, 1,04 mmoles) en diclorometano (300 mL) se añadió entonces a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se añadió ácido acético (100 mL), y después se añadió agua (500 mL). El tratamiento extractivo estándar con diclorometano (2 x 100 mL) proporcionó el producto del título como un aceite amarillo claro (48 g; rendimiento = 80%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,97-7,09 (m, 3H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,44-3,57 (q, *J*₁ = 13,8 Hz, *J*₂ = 24,9 Hz), 2,56 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 3H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,22-1,47 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).
- 25
- 30

Etapa 20



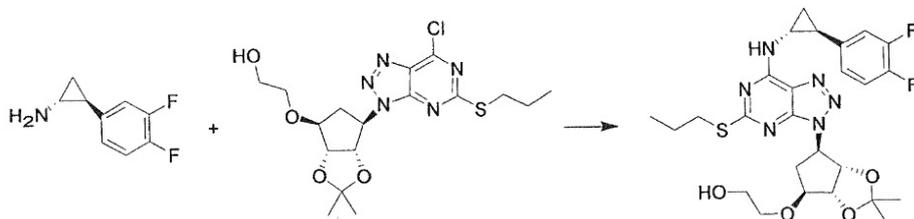
Ácido (1*R*,2*R*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanocarboxílico: Una mezcla de [3*aS*-[1(1*R*,2*R*),3*a*,6,7*a*]]-1-[[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-hexahidro-8,8-dimetil-3*H*-3*a*,6-metano-2,1-benzisotiazol-2,2-dióxido (48 g, 121,52 mmoles, 1,00 equiv.) en hidróxido de litio al 10% (200 mL) y tetrahidrofurano (200 mL) se agitó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 0,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con éter (2 x 100 mL). El valor de pH de la fase acuosa se ajustó a 3 añadiendo ácido clorhídrico 12*N*. Después del tratamiento extractivo estándar con éter (3 x 200 mL), el residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:4)) para dar el producto del título como un sólido blanco (16,0 g; rendimiento = 66%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,05-7,14 (m, 1H), 6,85-6,96 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 1H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,30-1,40 (m, 1H).

10 Etapa 21



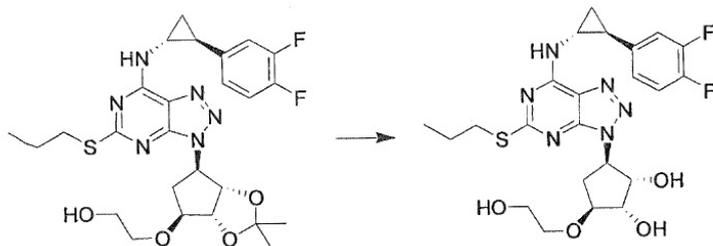
(1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropanamina: Una disolución de ácido (1*R*,2*R*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanocarboxílico (8,0 g, 40,40 mmoles, 1,00 equiv.), difenilfosforilazida (11,2 g, 40,73 mmoles, 1,00 equiv.), trietilamina (6,2 g, 61,39 mmoles, 1,50 equiv.) en tolueno (60 mL) se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora y después a reflujo se añadió cloruro de hidrógeno 6*N*. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 16 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró *al vacío*, y el residuo resultante se disolvió en agua/éter (1:1) 200 mL). Después del tratamiento extractivo estándar con éter (3 x 100 mL), el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:4~1:0)) para dar el producto del título como un sólido marrón claro (6,2 g; rendimiento = 91%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,98-7,07 (m, 1H), 6,72-6,81 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,82-1,87 (m, 1H), 1,05-1,11 (m, 1H), 0,85-0,96 (m, 1H).

20 Etapa 22



2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol: Una disolución de 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-cloro-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-etanol (370 mg, 0,86 mmoles, 1,00 equiv.) (15 mL), (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (145,6 mg, 0,86 mmoles, 1,00 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (155,7 mg, 1,21 mmoles, 1,20 equiv.) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y después se añadió agua (10 mL). El tratamiento extractivo estándar con diclorometano (3 x 10 mL) dio el producto del título como un aceite amarillo (450 mg; rendimiento = 93%). *m/z* = 563 (MH)⁺.

30 Etapa 23



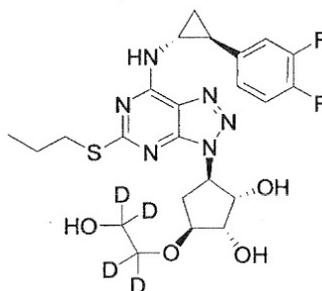
(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol (ticagrelor-*d*₀): Una disolución de 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol (450 mg, 0,80 mmoles, 1,00 equiv.) en metanol (4 mL) y ácido clorhídrico 12*N* (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. El valor de pH de la disolución se ajustó a 8-9 añadiendo carbonato de potasio. Después del tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 20 mL), el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice

35

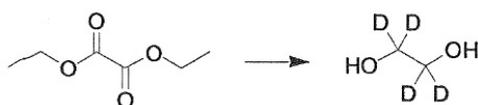
(diclorometano/metanol (50:1)) para dar un producto semi-bruto (200 mg; rendimiento = 48%). El producto semi-bruto, que contenía aproximadamente 5% de otros diastereoisómeros, se purificó entonces adicionalmente por HPLC preparativo quiral (columna: Chiralpak IA2 x 25 cm, 5 μ m Chiral-P(IA)004IA00CJ-MB003) para dar el compuesto del título (100 mg). $[\alpha]_D^{24,1} -43,2^\circ$ (c, 0,2 g/100 mL en MeOH). LC-MS: $m/z = 523,0$ (MH)⁺, tiempo de retención: 1,58 minutos. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7,08-7,23 (m, 3H), 5,13 (q, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 4H), 3,06-3,26 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,05-2,29 (m, 2H), 1,60-1,88 (m, 2H), 1,38-1,59 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 2

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-*d*₄-etoxi)ciclopentano-1,2-diol (ticagrelor-*d*₄)

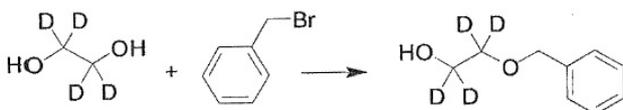


Etapa 1



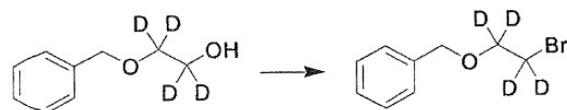
*d*₄-Etano-1,2-diol: Una disolución de dietiloxalato (6,5 g, 44,48 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano seco (100 mL) se añadió lentamente a una lechada de deuteriuro de litio y aluminio (1,87 g, 44,48 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (100 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas, y después se añadió agua (4 mL). Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el filtrado resultante se lavó entonces con tetrahidrofurano (100 mL). El disolvente se eliminó *al vacío* para dar el producto del título como un aceite incoloro (2,1 g; rendimiento = 71%).

Etapa 2



2-(Benciloxi-*d*₄-etanol: Se añadieron óxido de plata (11,05 g, 47,72 mmoles, 1,50 equiv.) y bromuro de bencilo (5,98 g, 34,99 mmoles, 1,10 equiv.) a una disolución agitada de *d*₄-etano-1,2-diol (2,1 g, 31,81 mmoles, 1,00 equiv.) en diclorometano (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y después se filtró a través de un pequeño tapón de gel de sílice. Después del tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo, el residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo (1:10)) para dar el producto del título como un aceite incoloro (2,85 g; rendimiento = 57%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,29-7,42 (m, 5H), 4,59 (s, 2H).

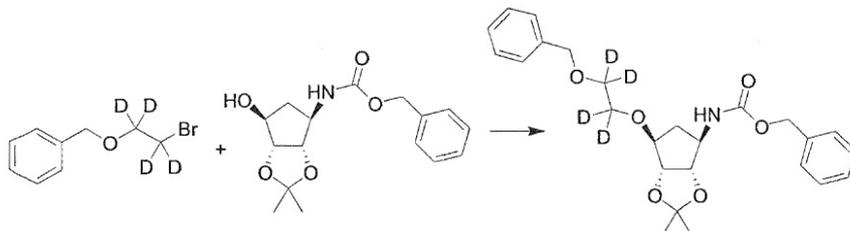
Etapa 3



1-(2-Bromo-*d*₄-etoxi)metil)benceno: A aproximadamente -20°C, se añadió en partes trifenilfosfina (5,73 g, 21,87 mmoles, 1,20 equiv.), durante un periodo de 15 minutos, a una disolución de *d*₄-2-(benciloxi)etanol (2,85 g, 18,24 mmoles, 1,00 equiv.) y *N*-bromosuccinimida (4,85 g, 27,25 mmoles, 1,50 equiv.) en tetrahidrofurano (80 mL). La disolución resultante se agitó a 15-25°C durante aproximadamente 30 minutos. Después del tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo, el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice

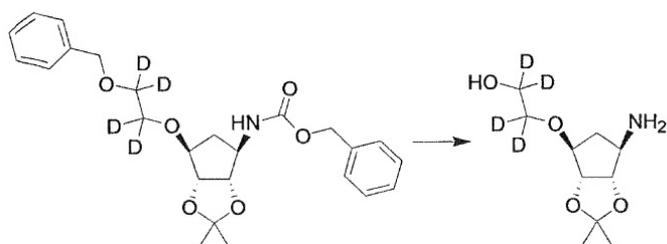
(acetato de etilo/éter de petróleo (1:5)) para dar el producto del título como un líquido incoloro (2,64 g; rendimiento = 66%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,40 (m, 5H), 4,62 (s, 2H).

Etapa 4



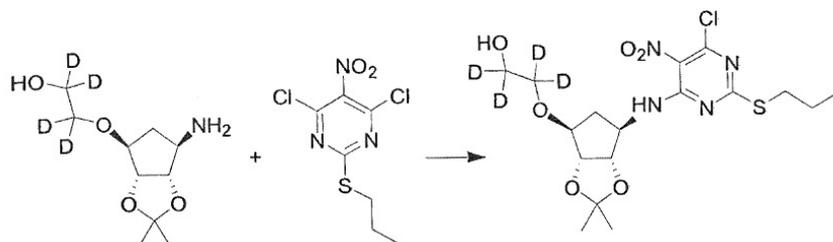
5 (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-(2-(Benciloxi)-*d*₄-etoxi)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ilcarbamato de bencilo: A aproximadamente -10°C, (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ilcarbamato de bencilo (3,25 g, 10,57 mmoles, 1,00 equiv.) se añadió a una disolución de hidruro sódico al 70% (0,38 g, 11,11 mmoles, 1,05 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL). La disolución se agitó a aproximadamente -10°C durante aproximadamente 30 minutos, y después se añadió 1-((2-bromo-*d*₄-etoxi)metil)benceno (2,64 g, 12,04 mmoles, 1,14 equiv.). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas, y después se añadió agua (50 mL). Después del tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 50 mL), el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo (1:10)) para dar el producto del título como un sólido incoloro (2,25 g; rendimiento = 48%).

Etapa 5



15 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-Amino-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol: En una atmósfera de hidrógeno, una suspensión de (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-(2-(benciloxi)-*d*₄-etoxi)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ilcarbamato de bencilo (2,25 g, 5 mmoles, 3,30 equiv.), paladio al 10% en carbono (1,6 g, 1,5 mmoles, 1,00 equiv.) y metanol (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 horas. La suspensión se filtró, y el filtrado resultante se concentró *al vacío* para dar el producto del título como un sólido amarillo (0,95 g; rendimiento = 86%). MS m/z = 222 (MH)⁺.

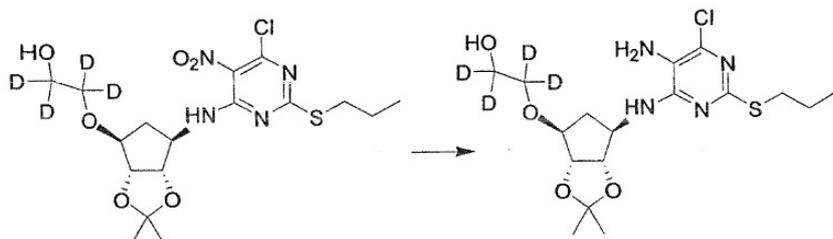
Etapa 6



25 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(6-Cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]-dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 14 se siguió, pero sustituyendo 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (680 mg; rendimiento = 47,39%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,66 (b, 1H), 4,65-4,76 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,07-3,21 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,77-1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

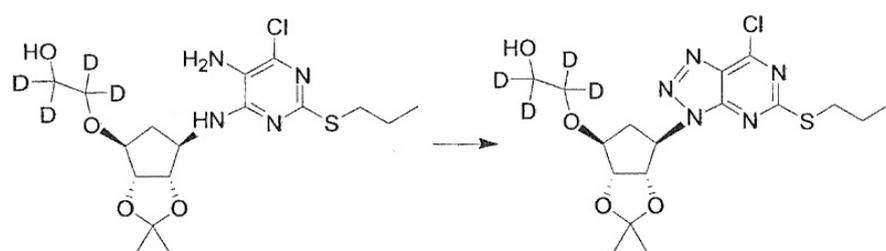
30

Etapa 7



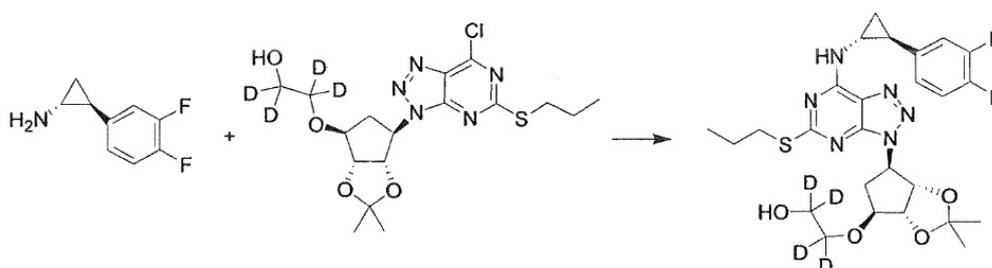
5 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(5-Amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]-dioxol-4-iloxi)-d₄-etanol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 15 se siguió, pero sustituyendo 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)-d₄-etanol por 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (700 mg (en bruto)). MS: *m/z* = 423 (MH)⁺.

Etapa 8



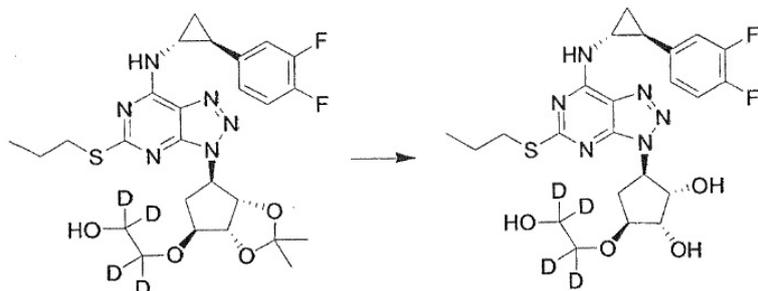
10 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-Chloro-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)-d₄-etanol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 16 se siguió pero sustituyendo 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)-d₄-etanol por 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (800 mg; (en bruto)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,53-5,57 (q, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 6,3 Hz, 1H), 5,22-5,25 (m, 1H), 4,91 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Etapa 9



20 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-((1R,2S)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)-d₄-etanol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 22 se siguió pero sustituyendo 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-cloro-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)-d₄-etanol por 2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(7-cloro-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (450 mg; rendimiento = 43%). MS: *m/z* = 567 (MH)⁺.

Etapa 10

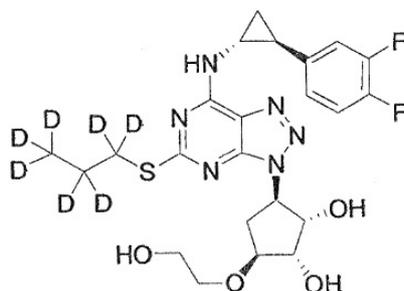


5 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-*d*₄(etoxi)ciclopentano-1,2-diol (ticagrelor-*d*₄): El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 23, se siguió pero sustituyendo 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo-

10 [4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló primero como un sólido de color crudo semi-puro (300 mg) que después de purificó adicionalmente por HPLC preparativo quiral (columna: Chiralpak IA2 x 25 cm, 5 μm Chiral-P(IA)004IA00CJ-MB003) para dar el compuesto del título como un producto casi puro (210 mg; rendimiento = 50%). [*D*^{24,1} -19,0° (c, 0,1 g/100 mL en MeOH). LC-MS: *m/z* = 527,0 (MH)⁺, tiempo de retención: 1,58 minutos. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,09-7,24 (m, 3H), 5,14 (q, 1H), 4,75-4,80 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,06-3,26 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,05-2,30 (m, 2H), 1,61-1,88 (m, 2H), 1,38-1,59 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

15 Ejemplo 3

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-etoxi)ciclopentano-1,2-diol (ticagrelor-*d*₇)



Etapa 1



20 2-Metilmalonato de *d*₃-dietilo: Se añadió lentamente metal de sodio (7,59 g, 330,00 mmoles, 1,05 equiv.) a etanol (500 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió todo el metal de sodio. A aproximadamente 0°C, se añadió en gotas malonato de dietilo (50 g, 312,50 mmoles, 1,00 equiv.), durante un periodo de 30 minutos, a la disolución agitada. A aproximadamente 0°C, se añadió entonces en gotas yodometano-*d*₃ (47,85 g, 330,00 mmoles, 1,05 equiv.), durante un periodo de aproximadamente 2 horas, a la disolución agitada. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y después se concentró *al vacío*. Después de añadir agua (500 mL), el tratamiento extractivo estándar con acetato de etilo (3 x 300 mL) proporcionó el producto del título como un líquido amarillo claro (48 g; rendimiento = 87%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

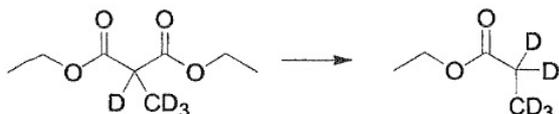
30

Etapa 2



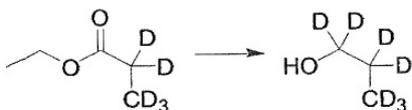
- 5 2-Metilmalonato de d_4 -dietilo: Una disolución de 2-metilmalonato de d_3 -dietilo (48 g, 271,19 mmoles, 1,00 equiv.) y trietilamina (27,4 g, 271,29 mmoles, 1,00 equiv.) en d_4 -metanol (240 mL) se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla resultante se concentró entonces *al vacío* para dar el producto del título como un líquido amarillo claro (48 g; rendimiento = 99%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 3



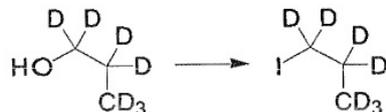
- 10 Propionato de d_5 -etilo: Una mezcla de 2-metilmalonato de d_4 -dietilo (42 g, 235,69 mmoles, 1,00 equiv.), cloruro sódico (27,5 g, 470,57 mmoles, 2,00 equiv.), óxido de deuterio (4,8 g, 240,00 mmoles, 1,00 equiv.) y dimetilsulfóxido- d_6 (200 mL) se agitó a 150-160°C durante aproximadamente 3 horas. El disolvente se eliminó entonces por destilación. El tratamiento extractivo estándar con etiléter (250 mL) dio el producto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (15 g; rendimiento = 59%), ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 4



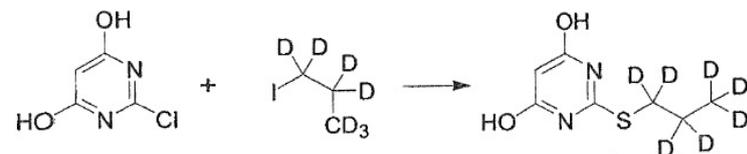
- 20 d_5 -Propan-1-ol: A 0-5°C, se añadió deuterio de litio y aluminio (5,8 g, 138,10 mmoles, 0,80 equiv.) a una disolución de propionato de d_5 -etilo (18,6 g, 173,83 mmoles, 1,00 equiv.) en etiléter (200 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas, y después se añadió óxido de deuterio (50 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y después el valor de pH de la disolución se ajustó a 4-5 añadiendo ácido sulfúrico al 10%. El producto en bruto se purificó por destilación. La fracción recogida fue a 70-88°C para dar el producto del título (19,8 g; (en bruto, contenía agua y etanol)) como un líquido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 5



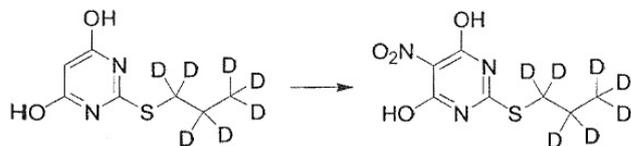
- 30 d_7 -1-Yodopropano: Una disolución de d_5 -propan-1-ol (19,8 g, 295,52 mmoles, 1,00 equiv.) en ácido yodhídrico al 45% (180 mL) se calentó a reflujo durante aproximadamente 17 horas. La fase orgánica se separó y se lavó con sulfato sódico (1 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL). El producto en bruto resultante se purificó entonces por destilación (1 atm). La fracción recogida fue a 95-101°C para dar el producto del título como un líquido incoloro (5,1 g; rendimiento = 26%).

Etapa 6



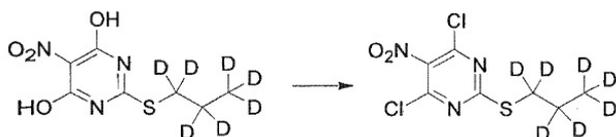
2-(*d*₇-Propiltio)pirimidina-4,6-diol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 11, se siguió pero sustituyendo *d*₇-1-yodopropano por 1-yodopropano. El producto del título se aisló como un sólido de color crudo (3,5 g; rendimiento = 64%).

Etapa 7



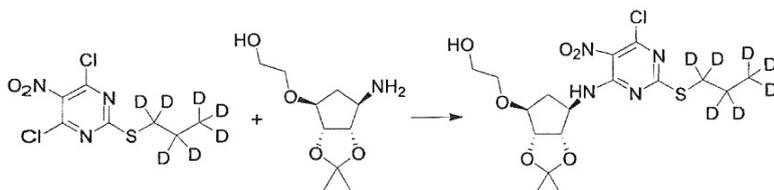
5-Nitro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidina-4,6-diol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 12 se siguió, pero sustituyendo 2-(propil-*d*₇-tio)pirimidina-4,6-diol por 2-(propiltio)pirimidina-4,6-diol. El producto del título se aisló como un sólido amarillo (3,2 g; rendimiento = 51%).

Etapa 8



4,6-Dicloro-5-nitro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidina: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 13 se siguió, pero sustituyendo 5-nitro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidina-4,6-diol por 5-nitro-2-(propiltio)pirimidina-4,6-diol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (1,8 g; rendimiento = 49%).

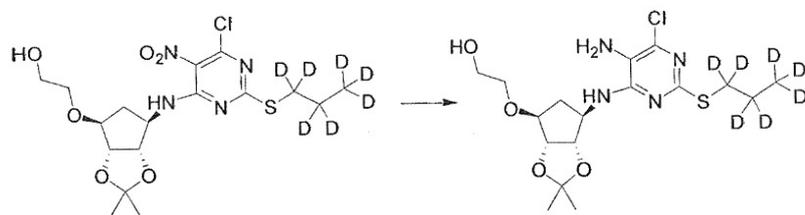
Etapa 9



2-((3*a**R*,4*S*,6*R*,6*a**S*)-6-(6-Cloro-5-nitro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]-dioxol-4-iloxi)etanol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 14 se siguió, pero sustituyendo 4,6-dicloro-5-nitro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidina por 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidina. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (800 mg; rendimiento = 57%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (b, 1H), 4,66-4,77 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,71-3,87 (m, 3H), 3,64-3,66 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

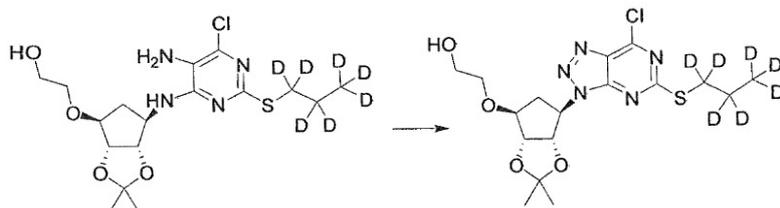
20

Etapa 10



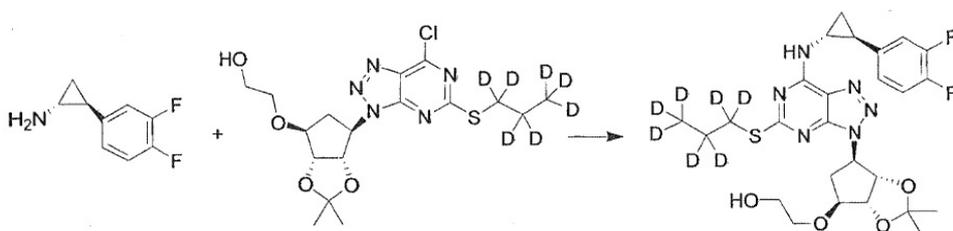
2-((3*a**R*,4*S*,6*R*,6*a**S*)-6-(5-Amino-6-cloro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]-dioxol-4-iloxi)etanol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 15 se siguió, pero sustituyendo 2-((3*a**R*,4*S*,6*R*,6*a**S*)-6-(6-cloro-5-nitro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]-dioxol-4-iloxi)etanol por 2-((3*a**R*,4*S*,6*R*,6*a**S*)-6-(6-cloro-5-nitro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]-dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (700 g; rendimiento = 93%).

Etapa 11



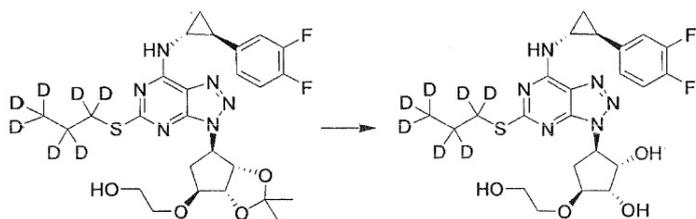
5 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-Cloro-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 16 se siguió, pero sustituyendo 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(5-amino-6-cloro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(5-amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (320 mg; rendimiento = 45%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5,54-5,57 (q, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 6,3 Hz, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 4,91 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,05-4,08 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 4H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

10 Etapa 12



15 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 22 se siguió, pero sustituyendo 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-cloro-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-cloro-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (600 mg; rendimiento = 58%).

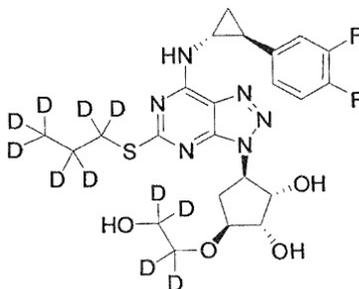
Etapa 13



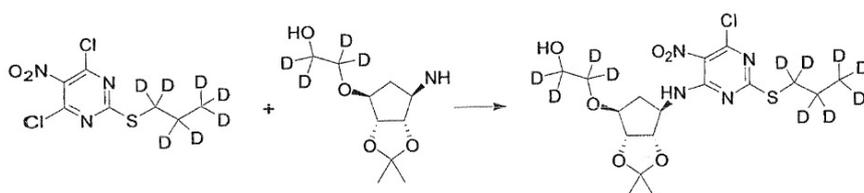
20 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi)etoxi)ciclopentano-1,2-diol (ticagrelor-*d*₇): El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 23 se siguió, pero sustituyendo
 25 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un sólido de color crudo semi-puro (350 mg) que se purificó adicionalmente por HPLC preparativo quiral (columna: Chiralpak IA2 x 25 cm, 5 μm Chiral-P(IA)004IA00CJ-MB003) para dar el producto casi puro (220 mg; rendimiento = 40%). [*α*]_D^{26,3} -26,8° (c, 0,31 g/100 mL en MeOH). LC-MS: *m/z* = 530,0 (MH)⁺, tiempo de retención: 1,58 minutos. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,08-7,23 (m, 3H), 5,13 (q, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 4H), 3,14 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,38-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 4

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxi-*d*₄-etoxi)ciclopentano-1,2-diol (ticagrelor-*d*₁₁)

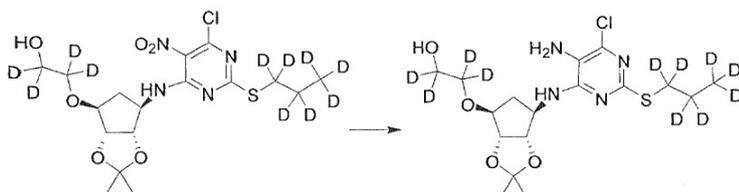


5 Etapa 1



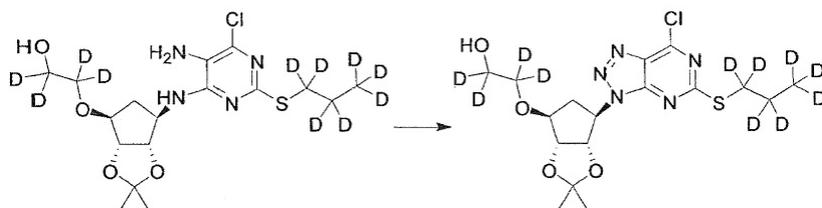
2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(6-Cloro-5-nitro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]-dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol: El procedimiento del Ejemplo 3, etapa 9 se siguió, pero sustituyendo 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (800 mg; rendimiento = 57%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,65 (b, 1H), 4,66-4,77 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Etapa 2



15 *d*₁₁-2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(5-Amino-6-cloro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol: El procedimiento del Ejemplo 3, Etapa 10 se siguió, pero sustituyendo 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloro-5-nitro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(6-cloro-5-nitro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (560 mg; rendimiento = 81%).

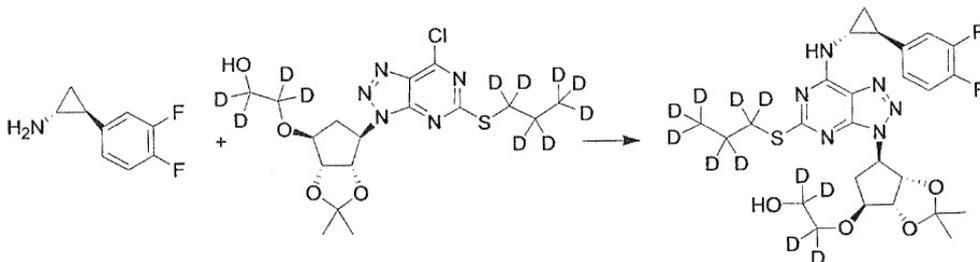
Etapa 3



25 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-Cloro-5-(propil-*d*₇-tio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol: El procedimiento del Ejemplo 3, Etapa 11 se siguió, pero sustituyendo 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(5-amino-6-cloro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(5-amino-6-cloro-2-(*d*₇-propiltio)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un

aceite amarillo (460 mg; rendimiento = 80%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,54-5,58 (q, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 6,3$ Hz, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 4,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,06-4,09 (m, 1H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Etapa 4

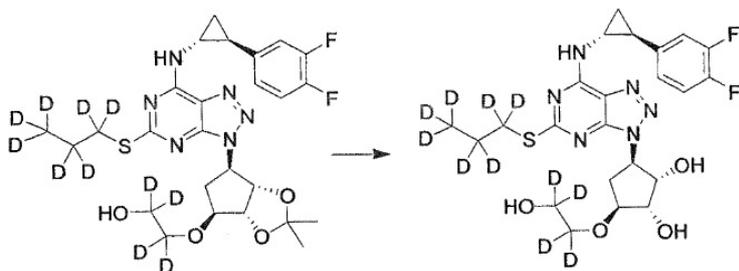


5

2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol: El procedimiento del Ejemplo 3, Etapa 12 se siguió, pero sustituyendo 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-cloro-5-(propil-*d*₇-tio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-cloro-5-(propil-*d*₇-tio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un aceite amarillo (400 mg; rendimiento = 67%).

10

Etapa 5

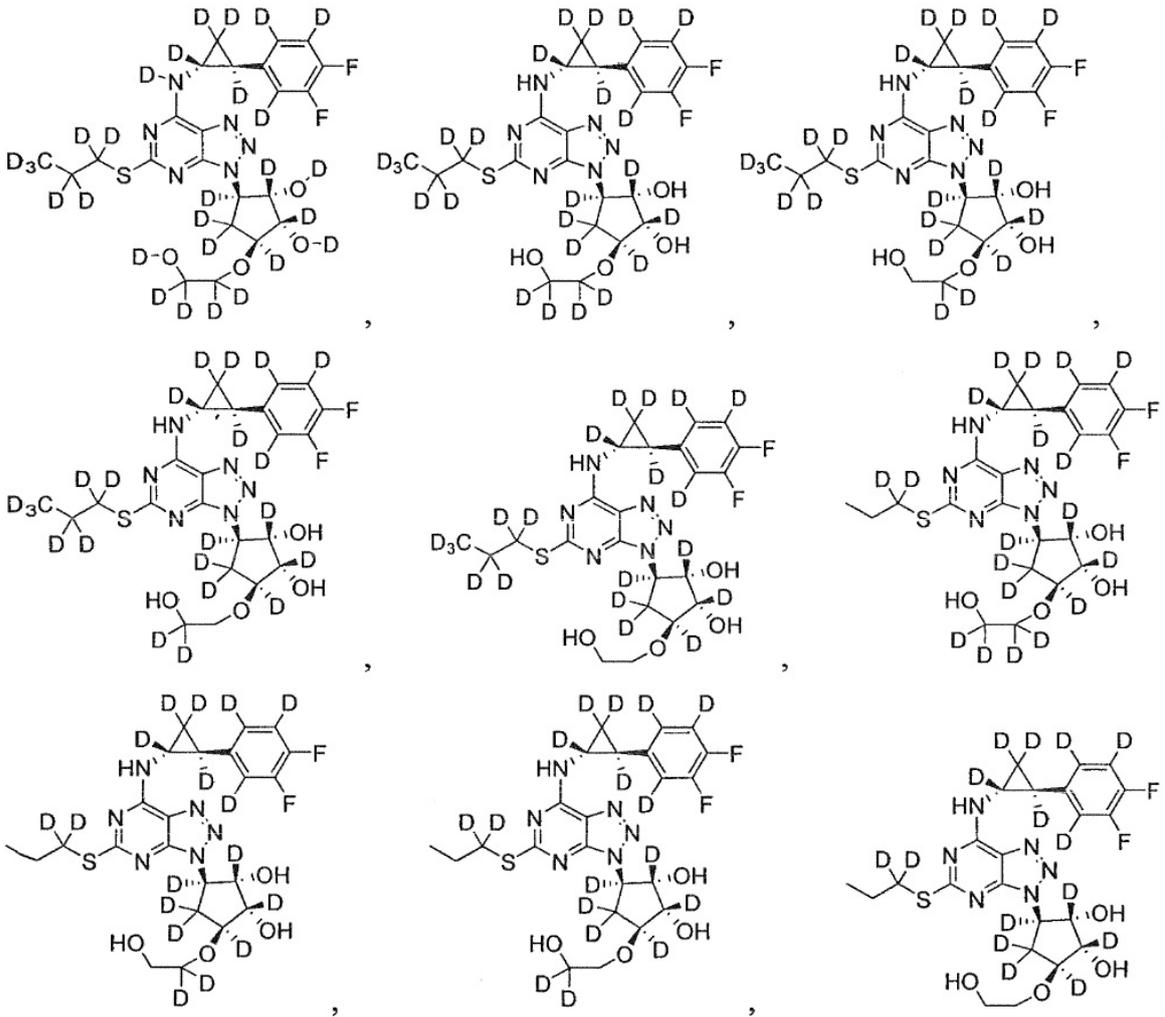


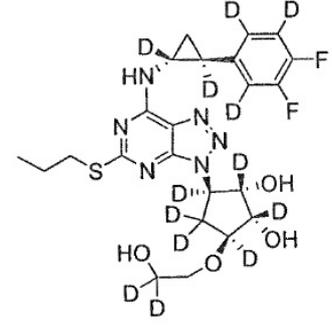
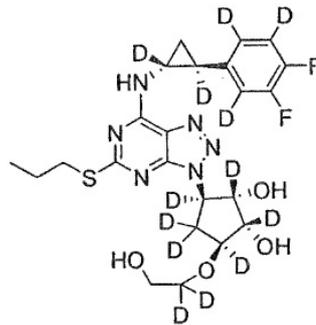
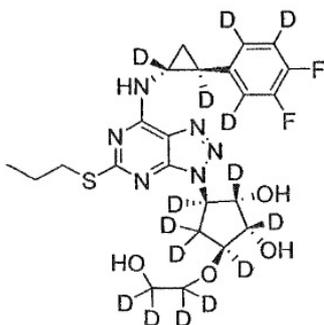
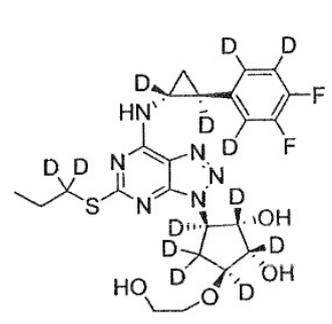
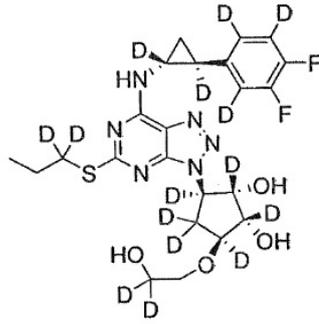
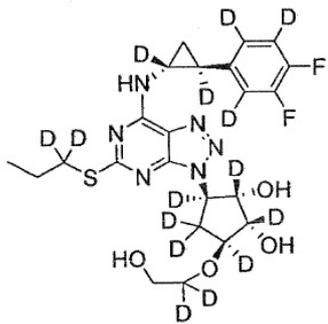
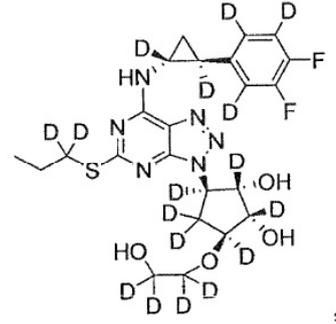
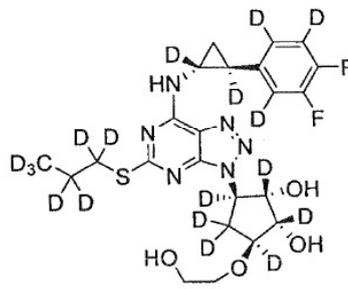
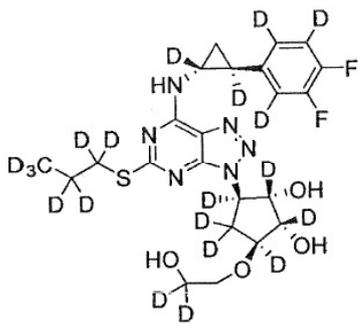
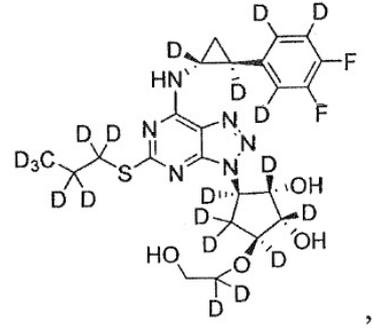
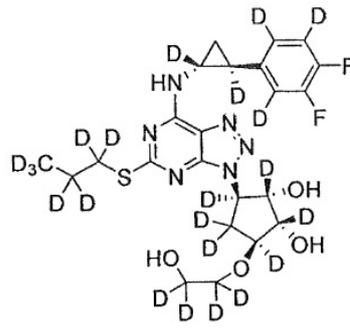
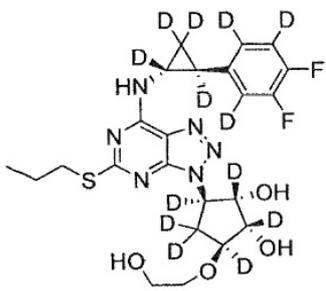
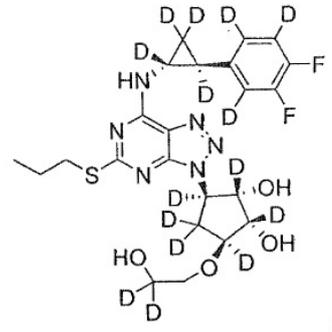
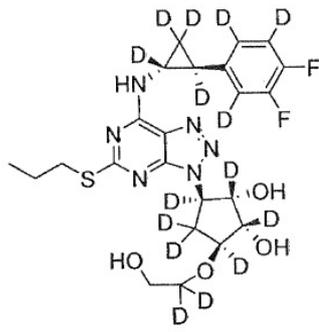
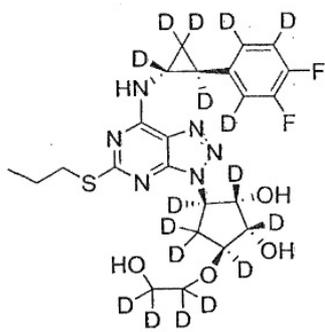
15

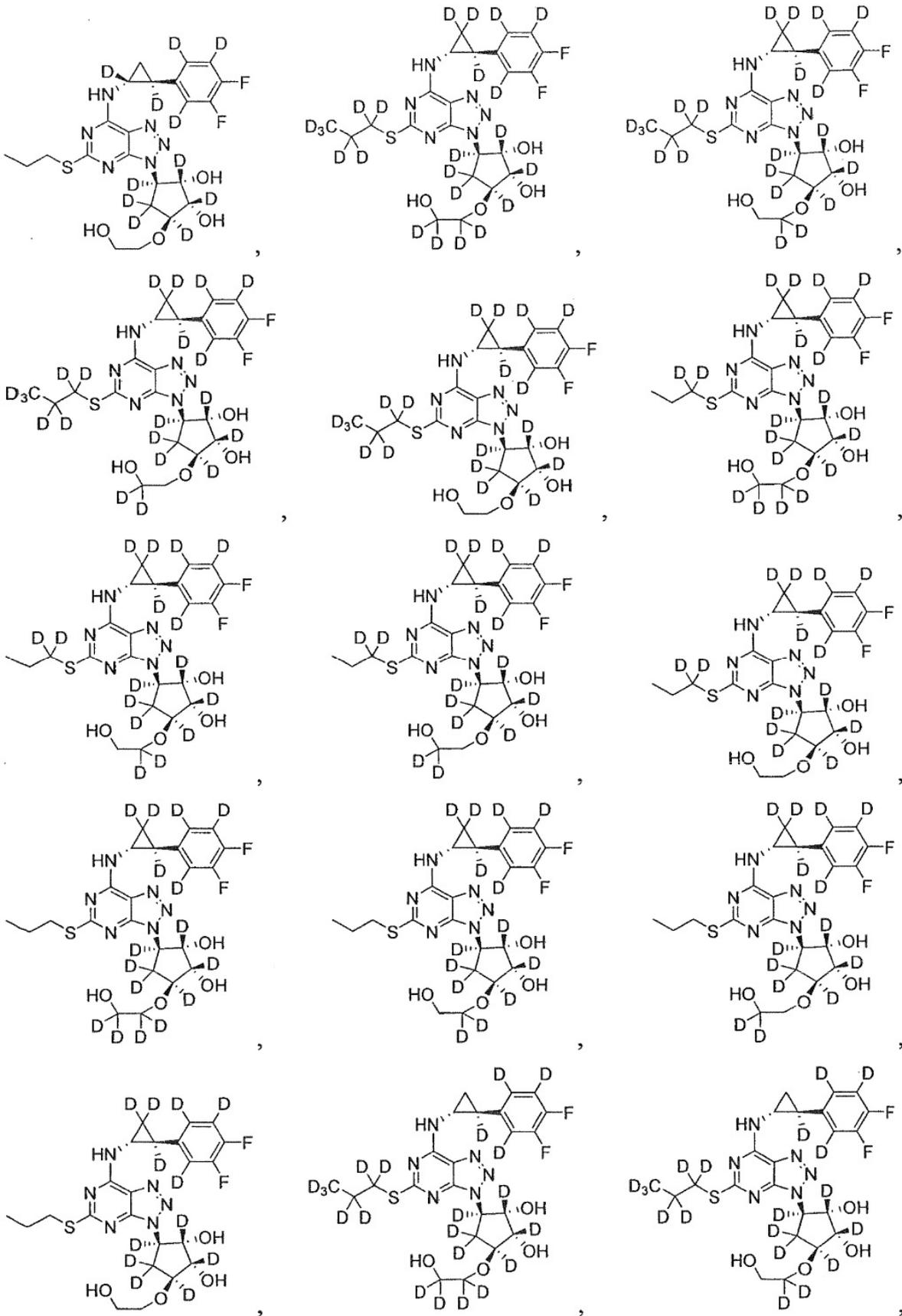
(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol (ticagrelor-*d*₁₁): El procedimiento del Ejemplo 3, Etapa 12 se siguió, pero sustituyendo 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)-*d*₄-etanol por 2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(*d*₇-propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-2,2-dimetil-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-iloxi)etanol. El producto del título se aisló como un sólido de color crudo semi-puro (350 mg) que se purificó adicionalmente por HPLC preparativo quiral (columna: Chiralpak IA2 X 25 cm, 5 μm Chiral-P(IA)004IA00CJ-MB003) para dar producto puro 260 mg (70%). [D]₂₀^{26,1} -23,2° (c, 0,21 g/100 mL en MeOH). LC-MS: $m/z = 534,0$ (MH)⁺, tiempo de retención: 1,58 minutos. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,09-7,26 (m, 3H), 5,14 (q, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 2H).

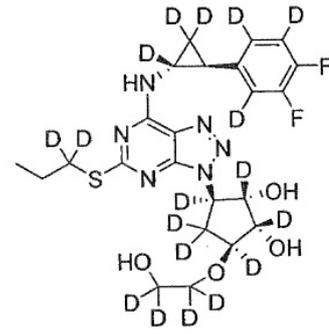
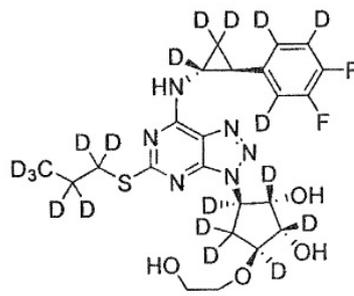
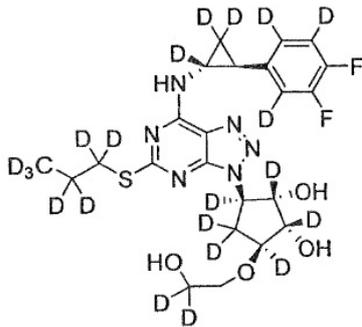
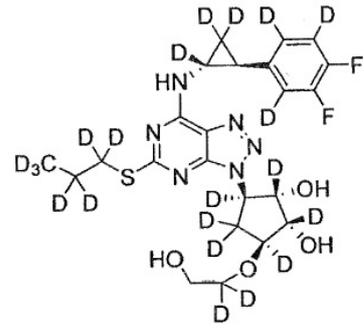
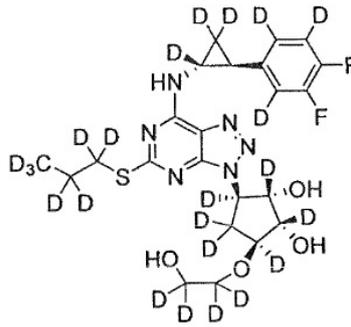
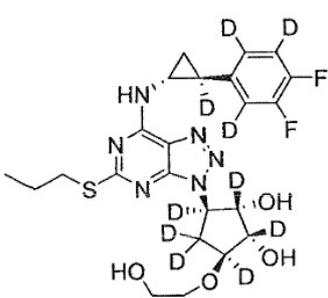
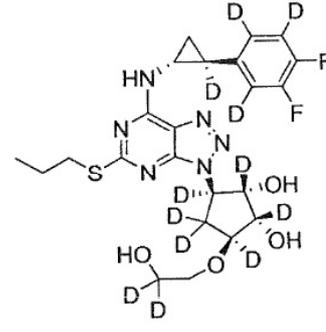
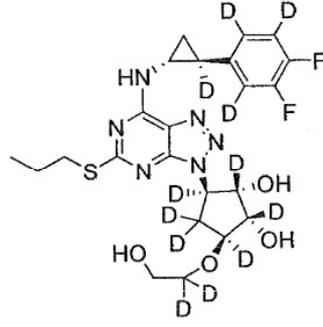
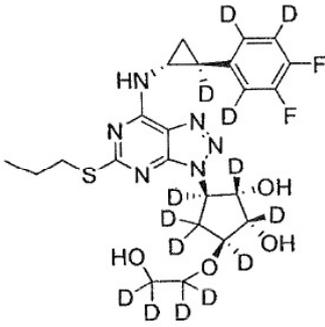
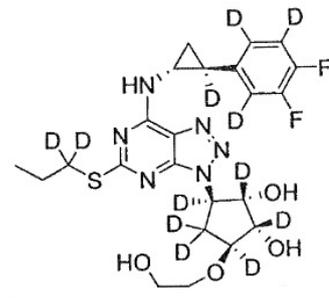
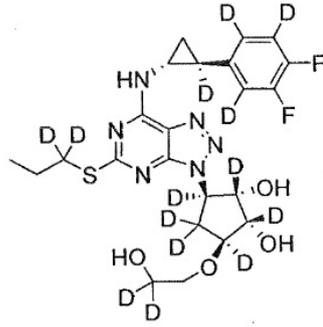
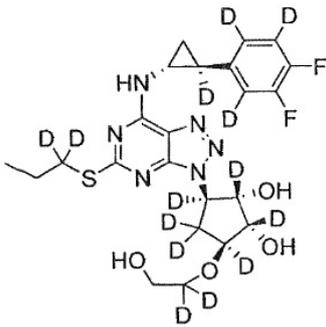
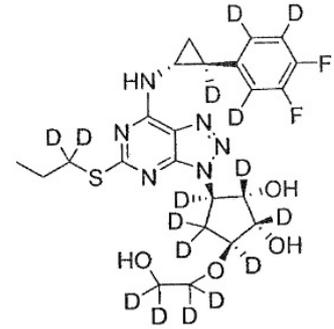
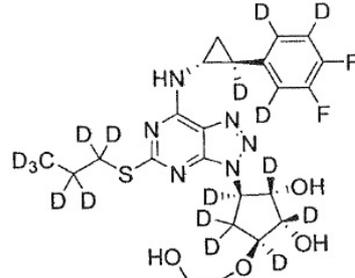
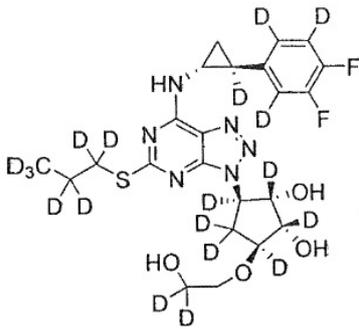
20

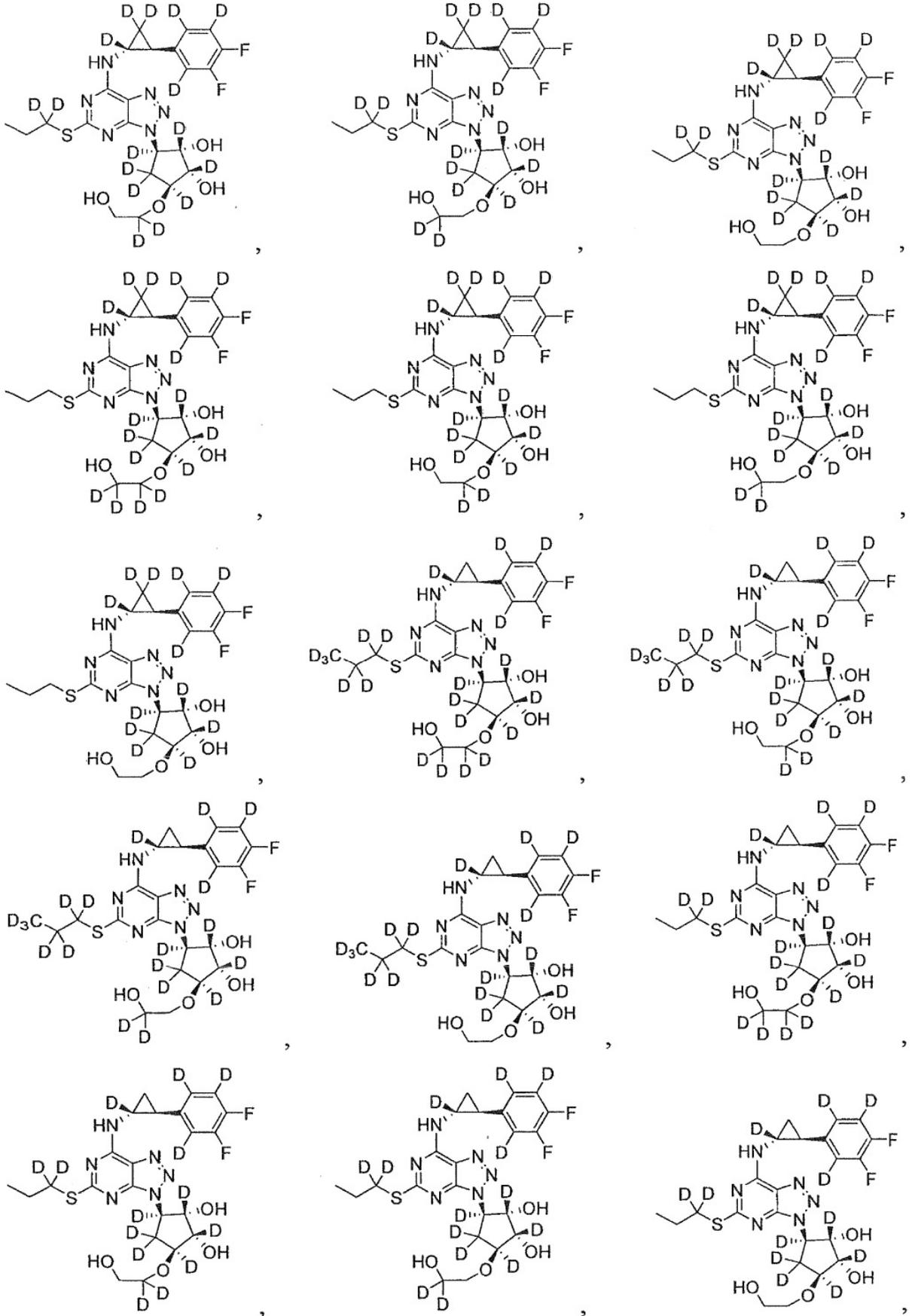
25 Los siguientes compuestos pueden hacerse generalmente usando los métodos descritos anteriormente; sin embargo, solo los compuestos específicos, identificados anteriormente, están dentro del alcance de la invención reivindicada. Se espera que cuando se hagan estos compuestos tendrán actividad similar a los descritos en los ejemplos anteriores.

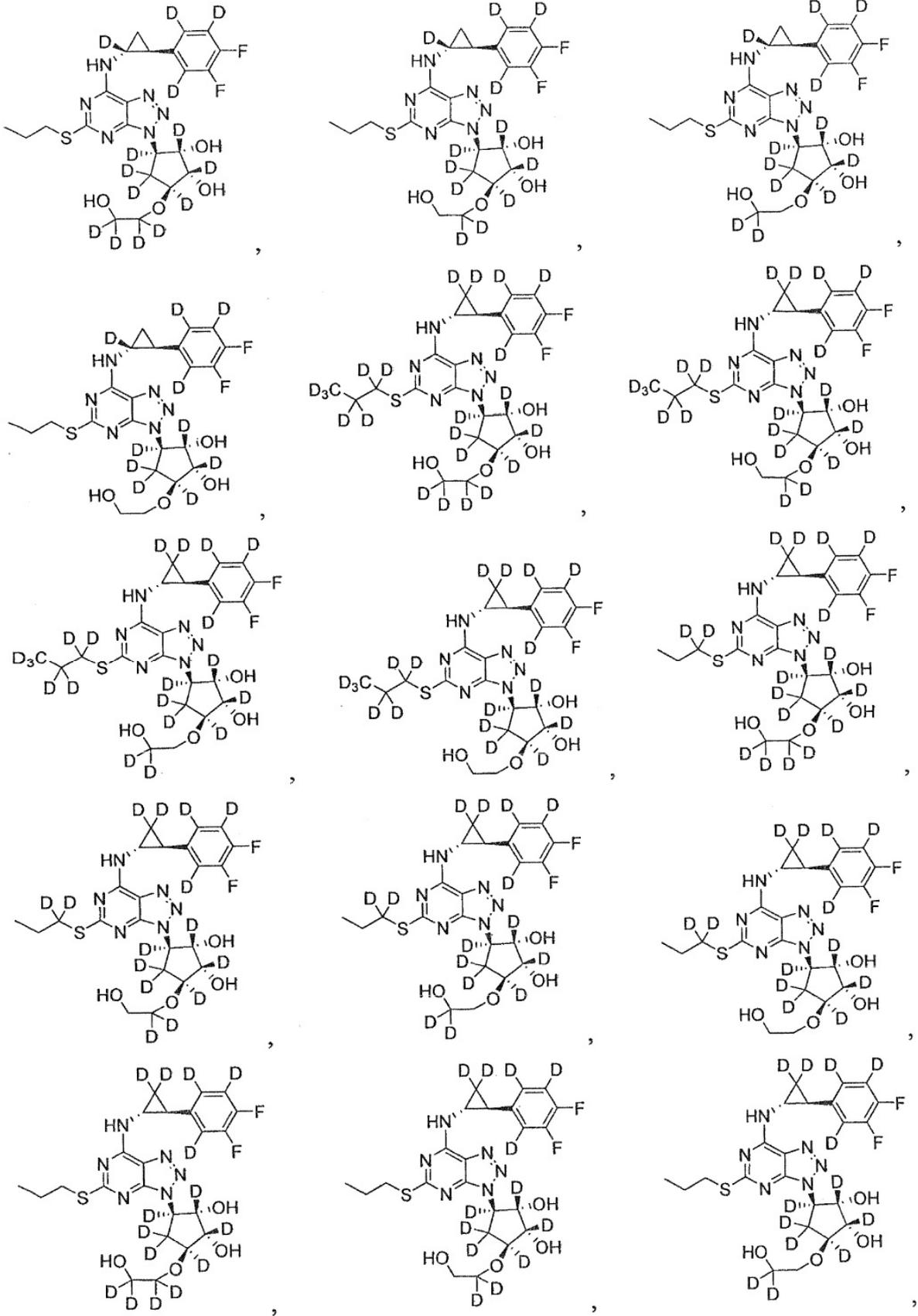


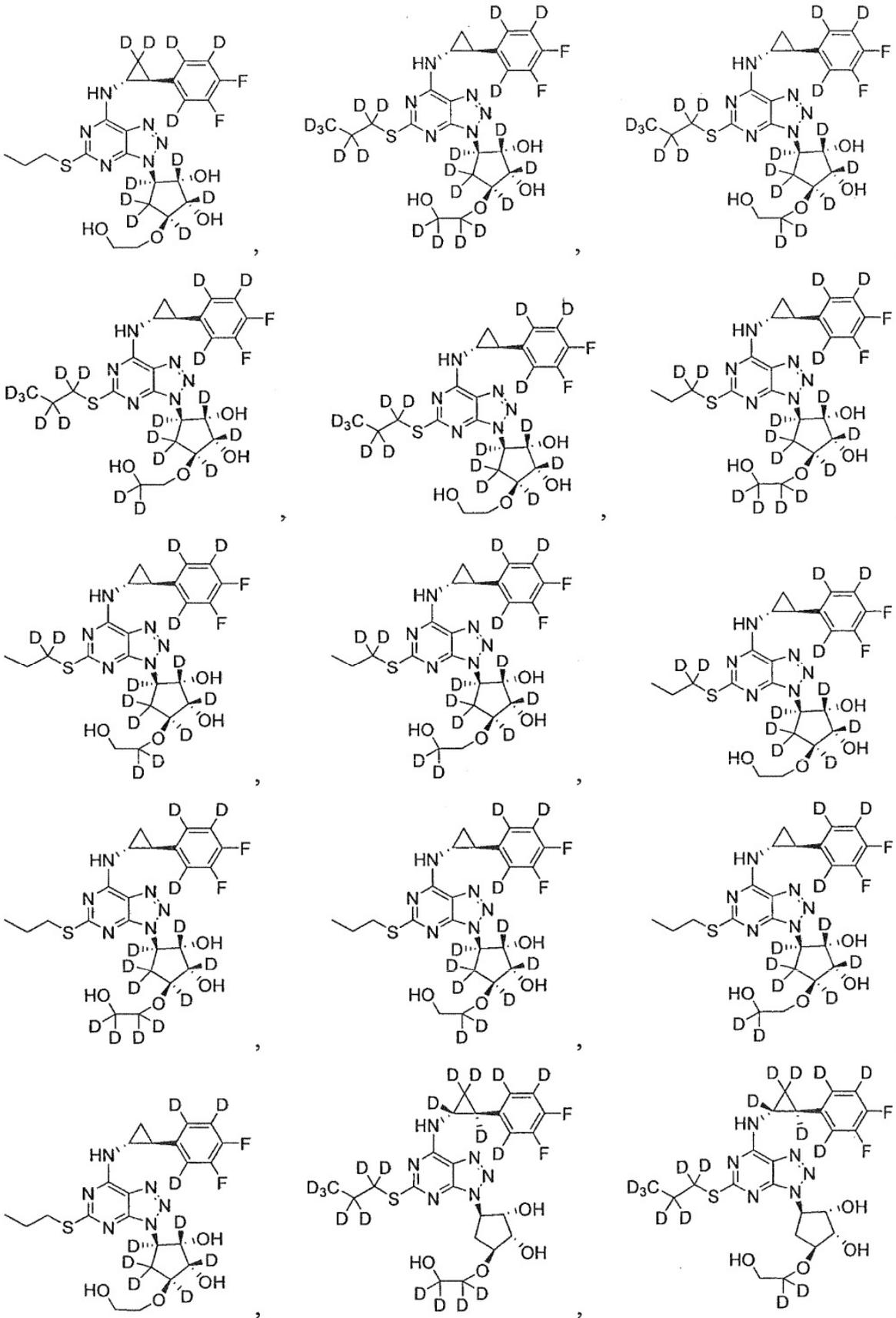


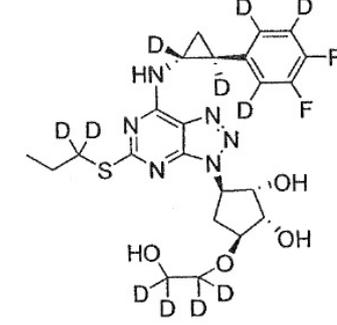
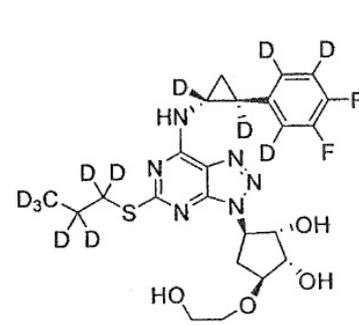
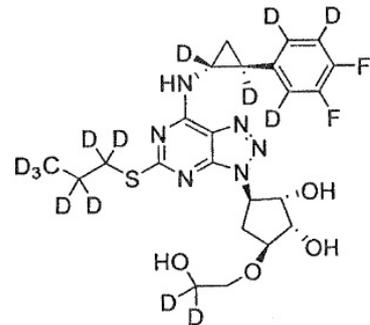
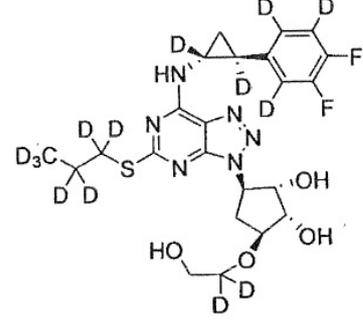
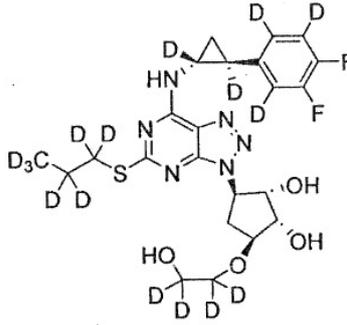
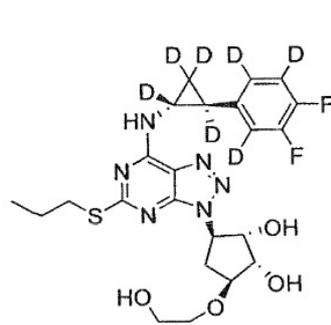
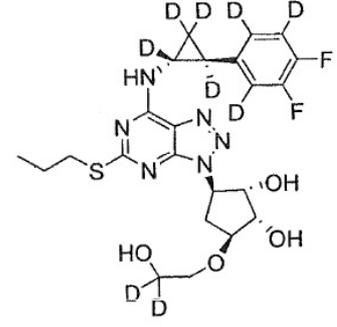
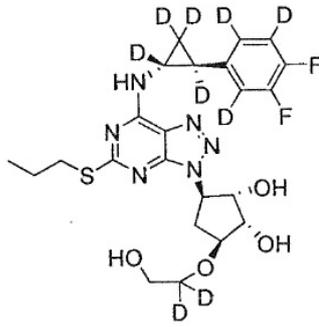
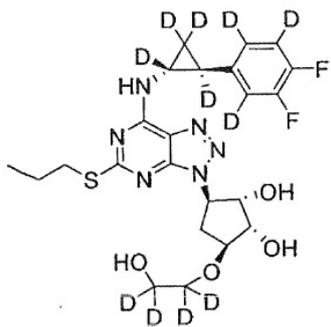
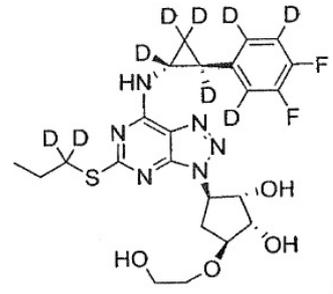
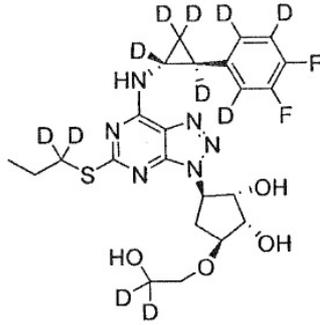
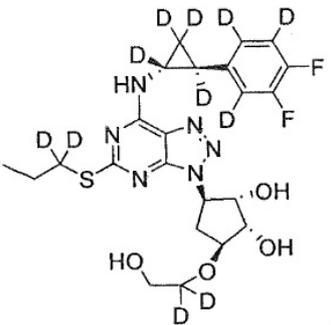
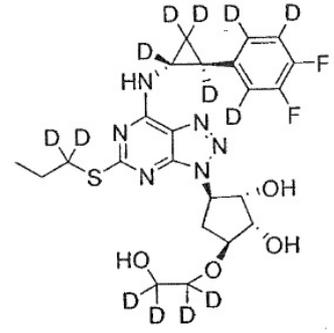
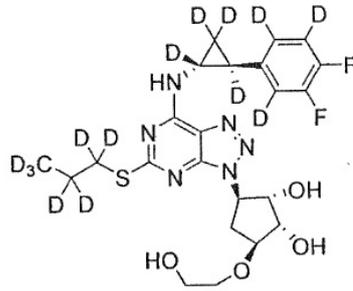
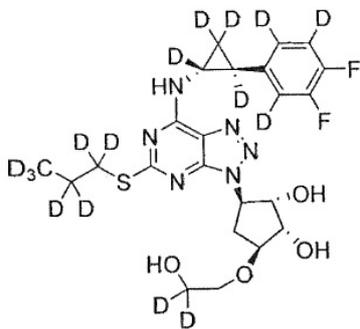


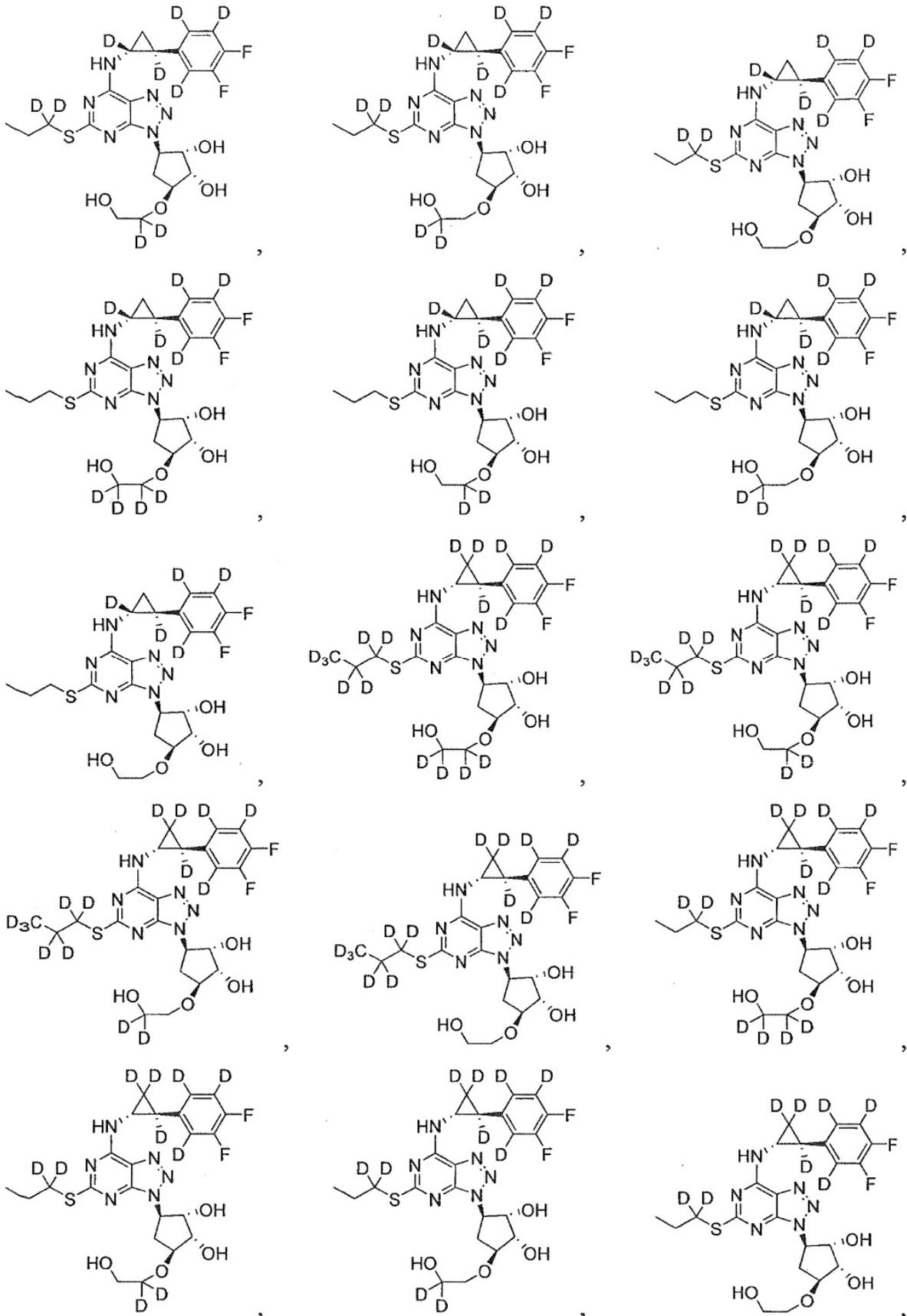


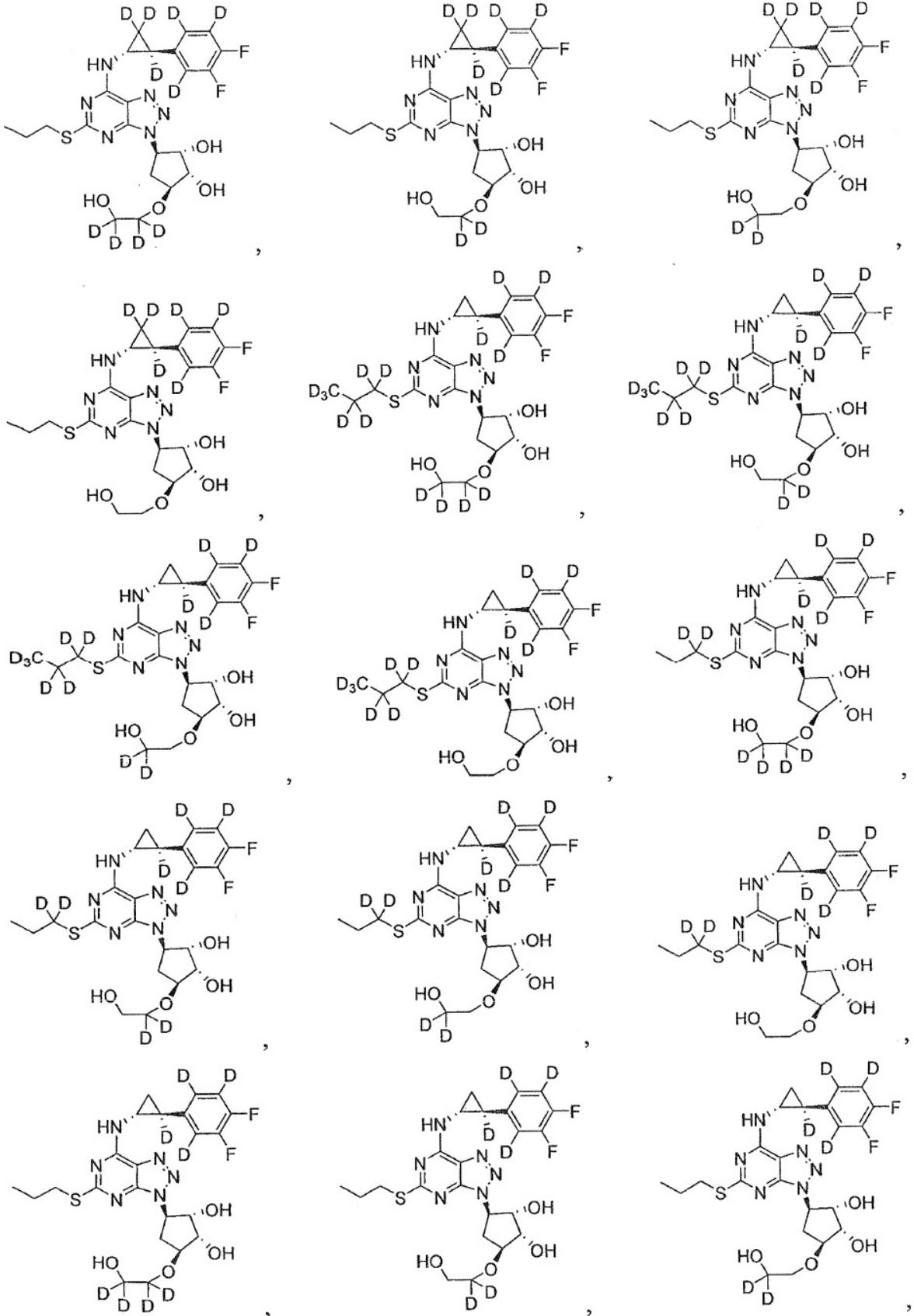


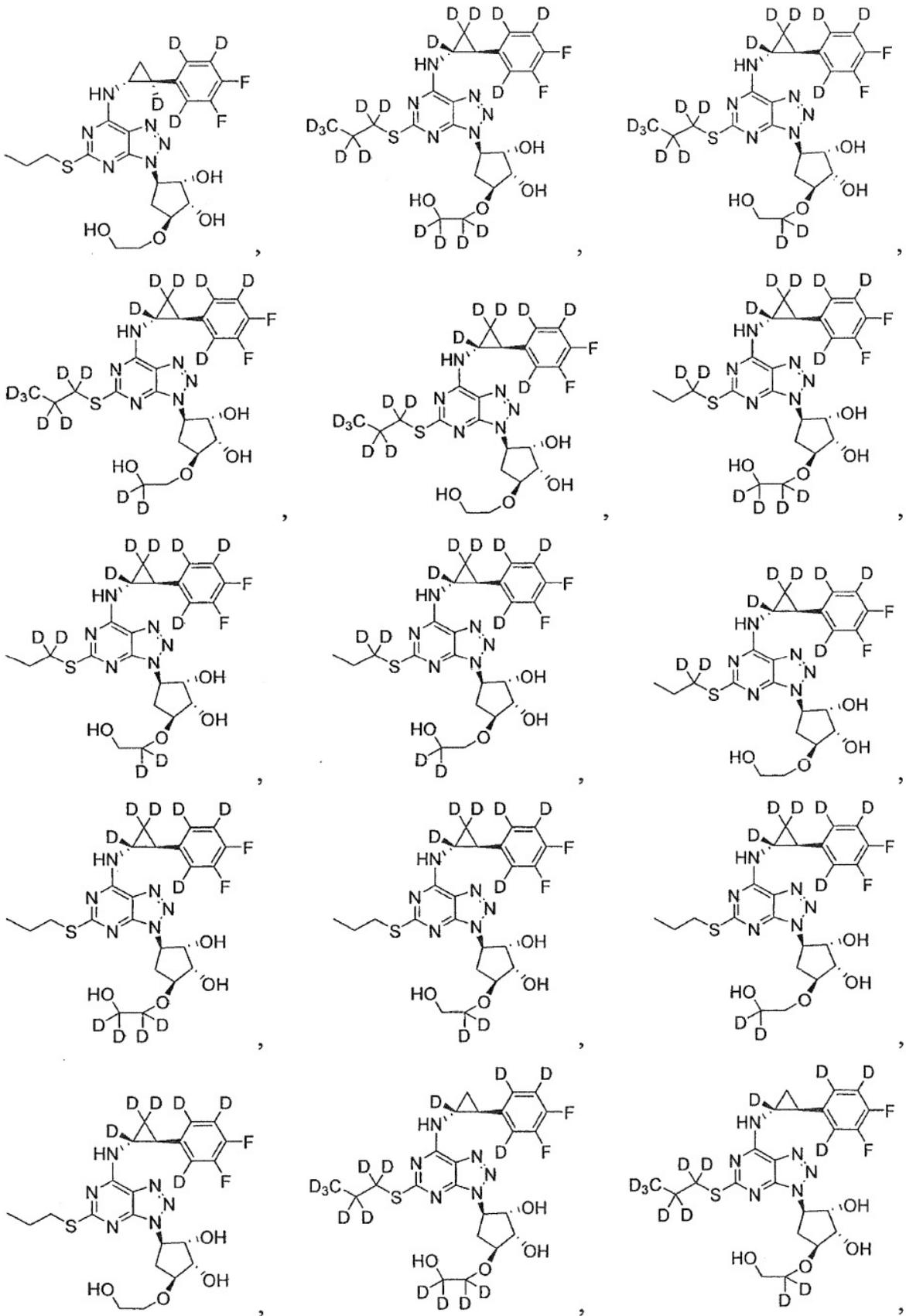


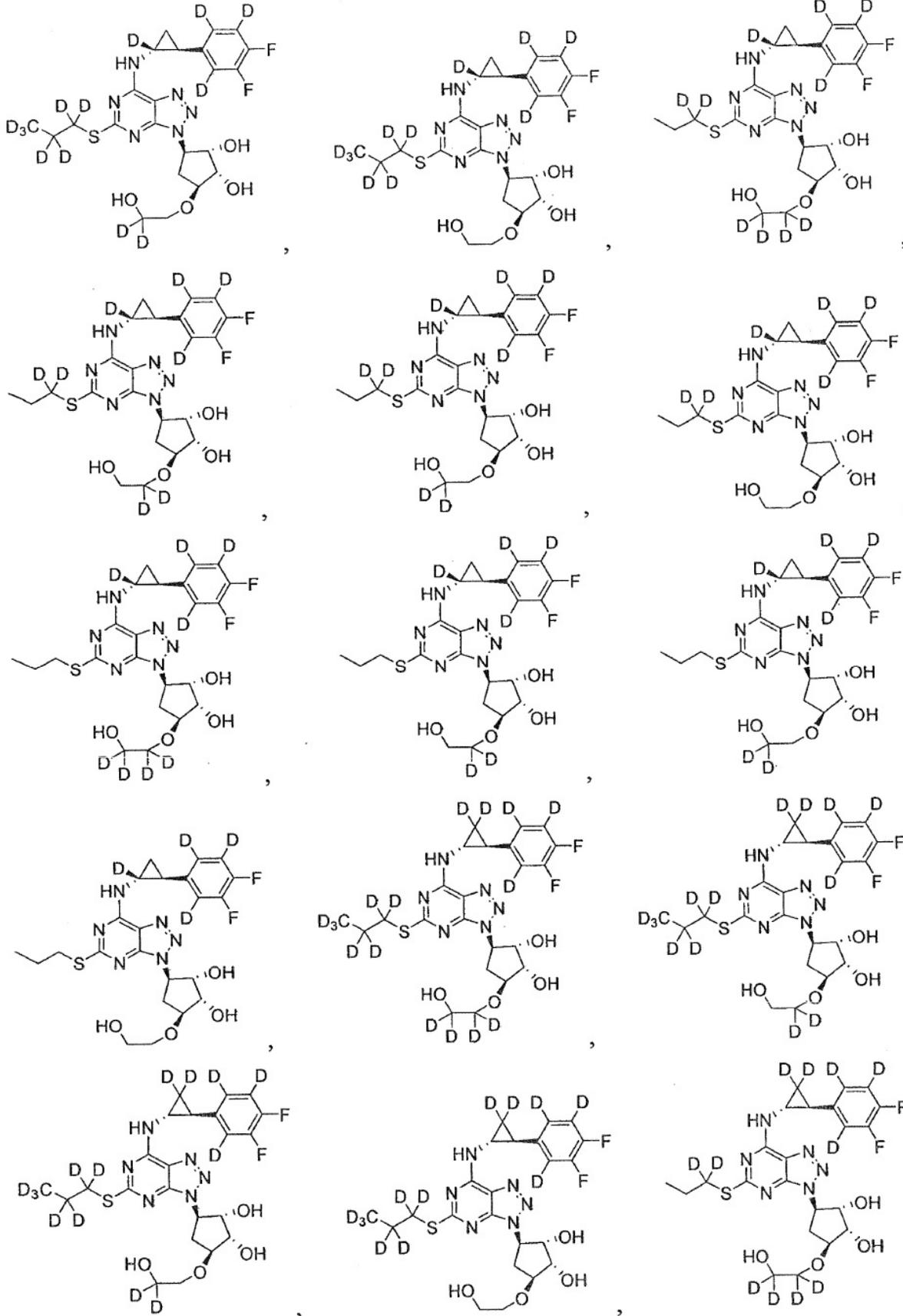


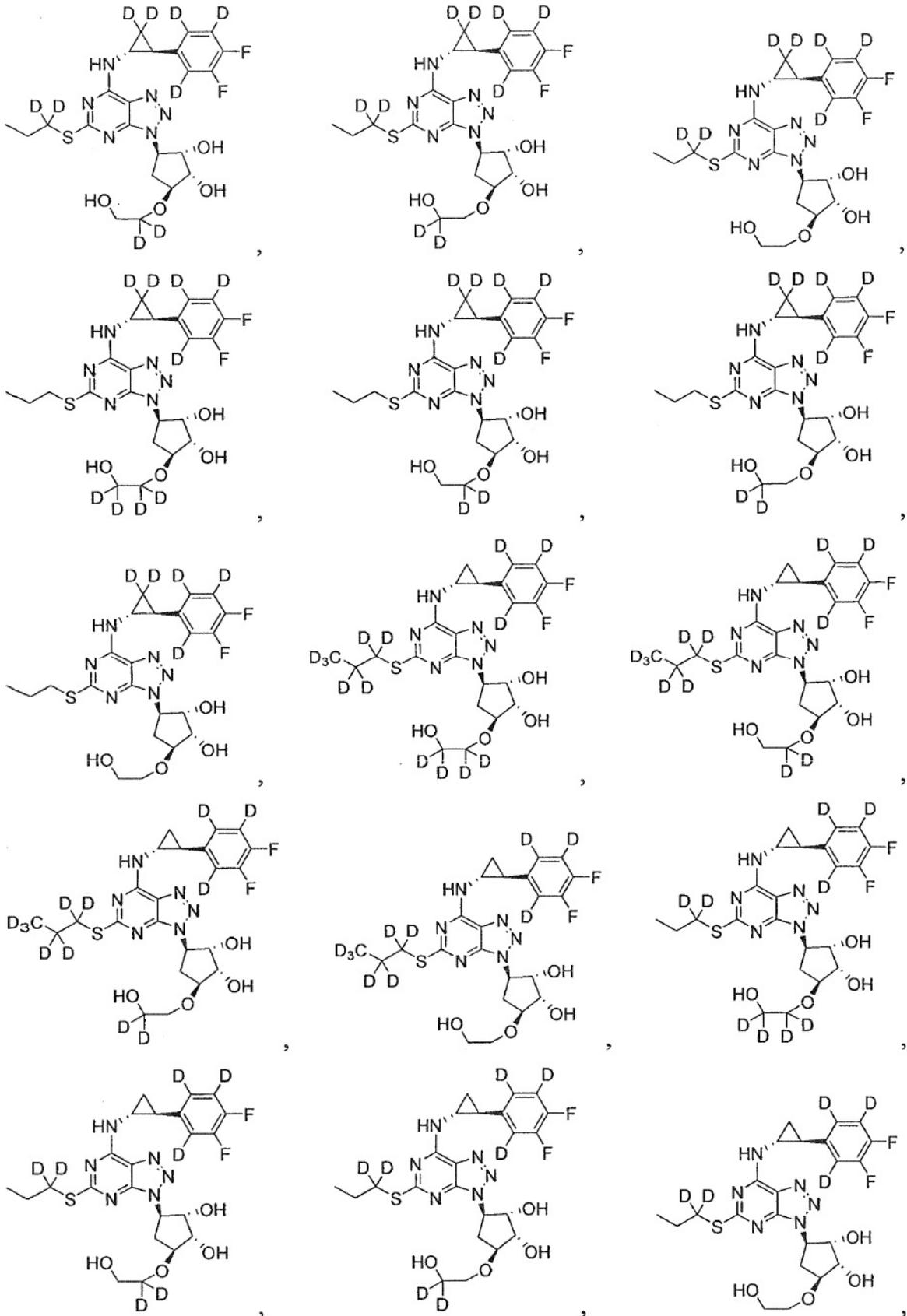


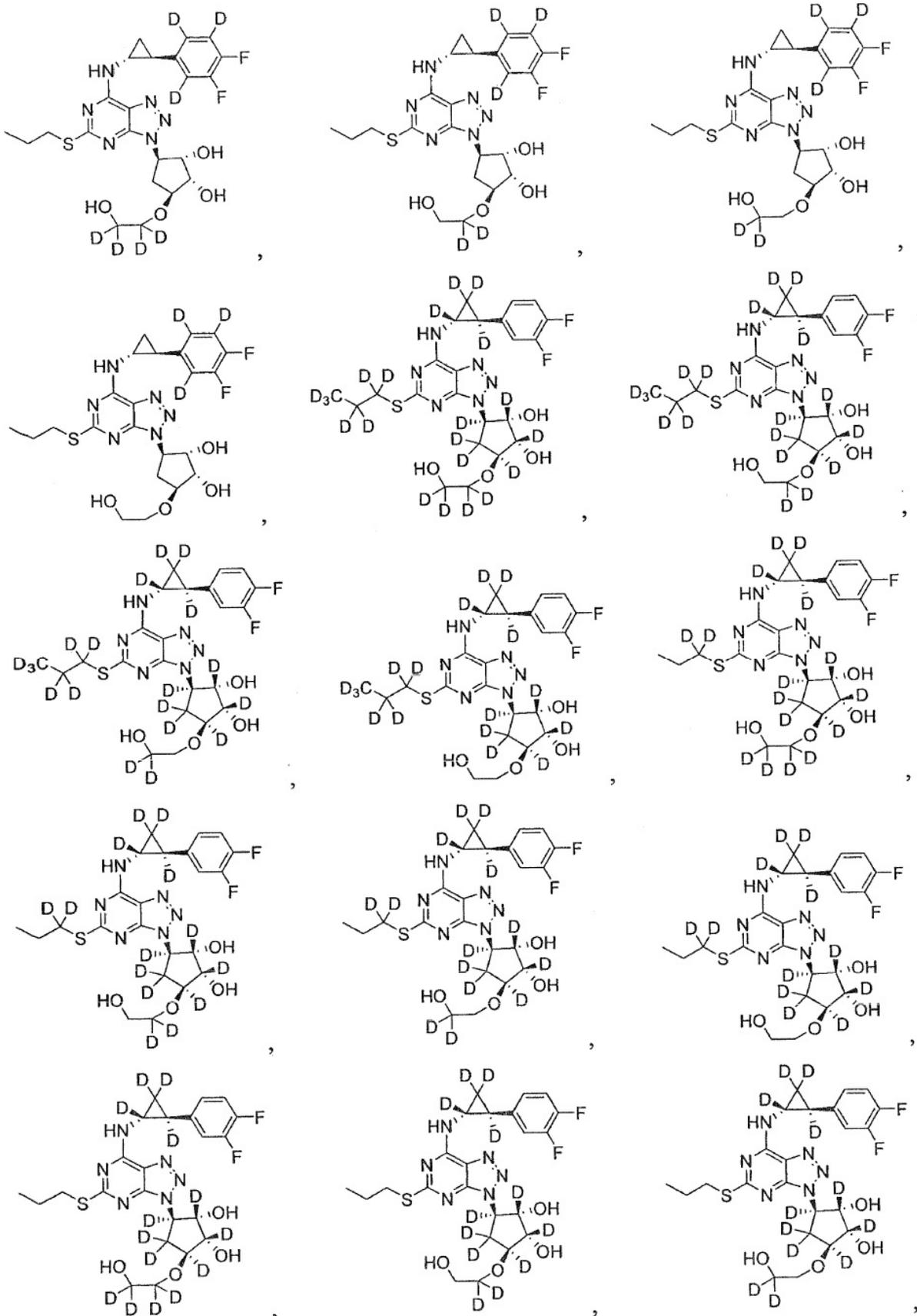


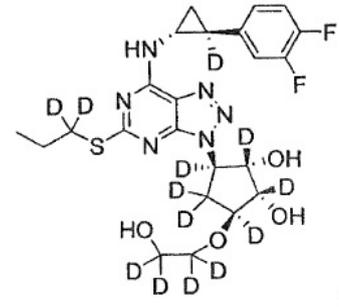
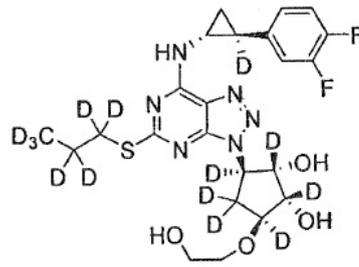
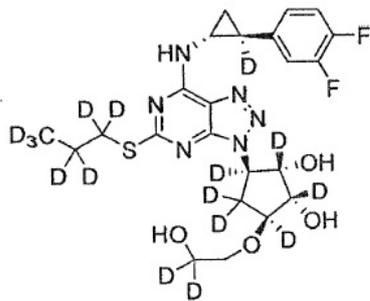
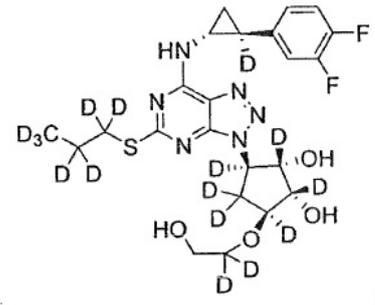
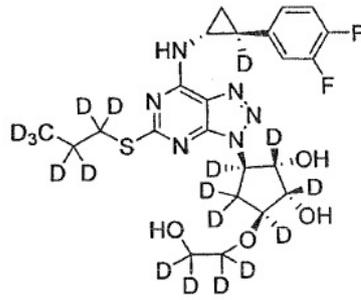
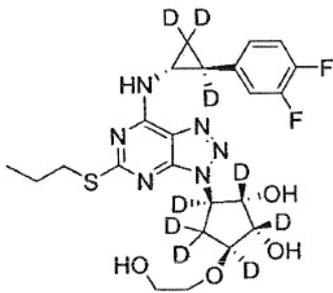
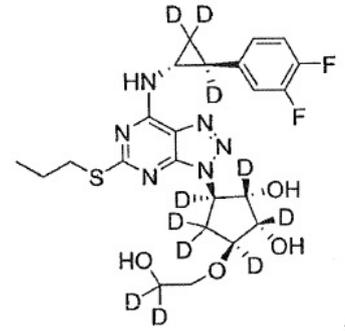
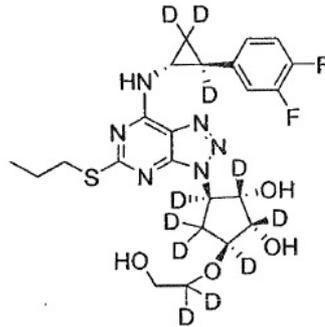
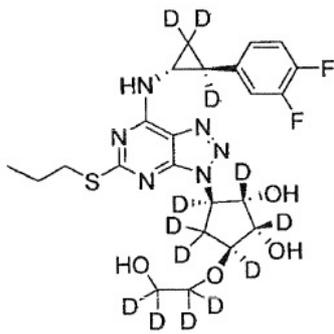
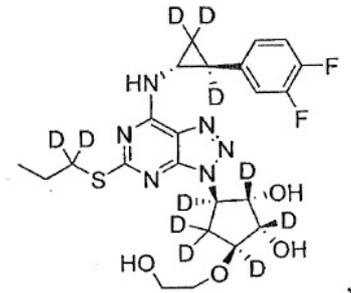
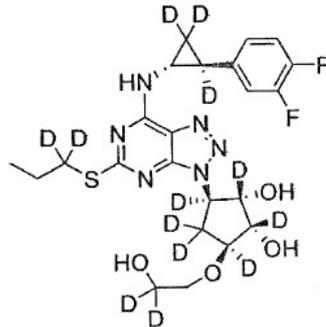
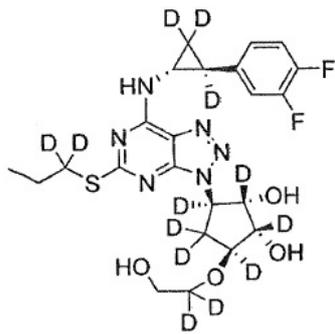
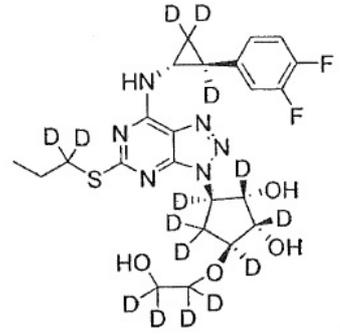
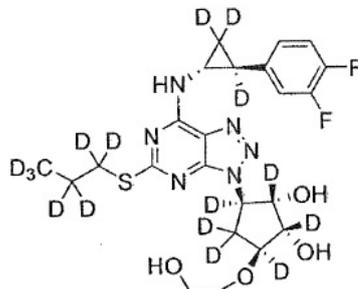
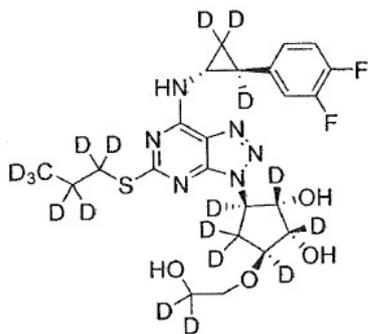


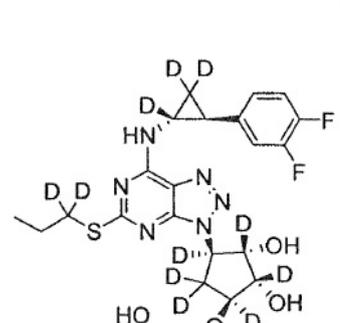
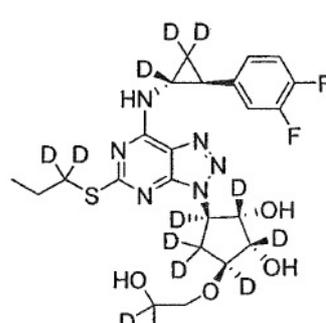
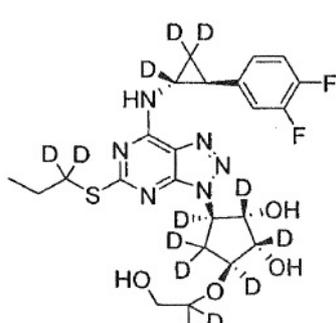
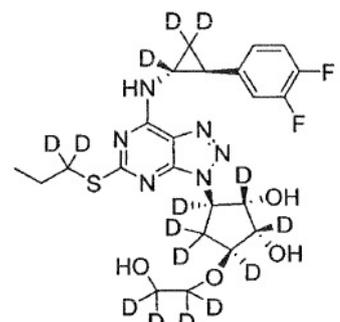
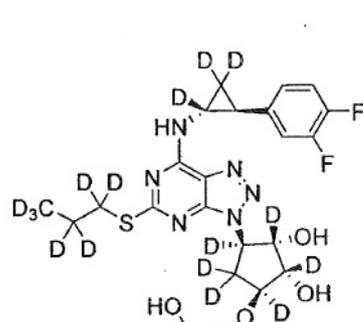
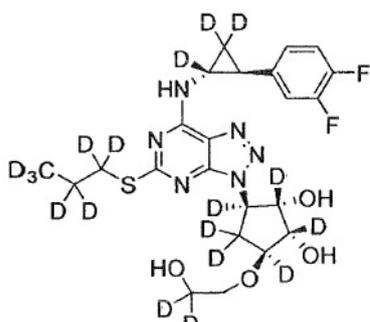
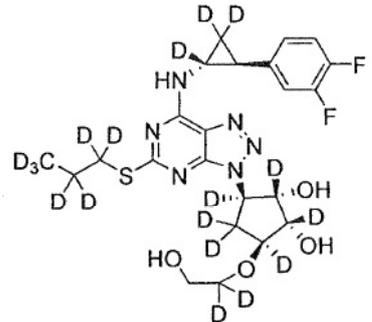
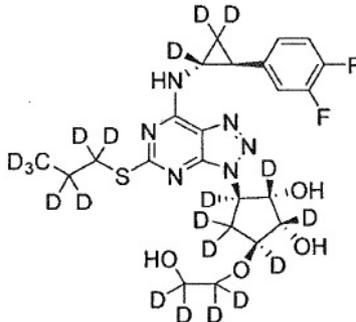
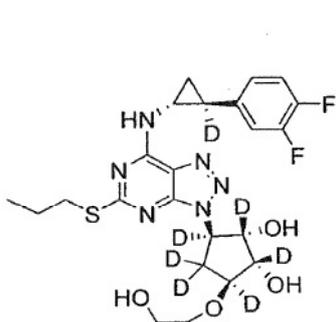
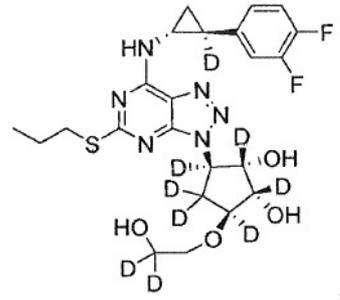
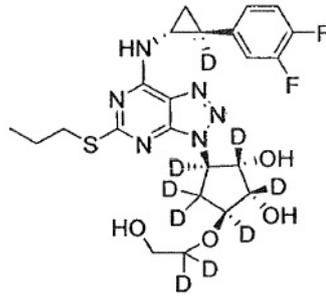
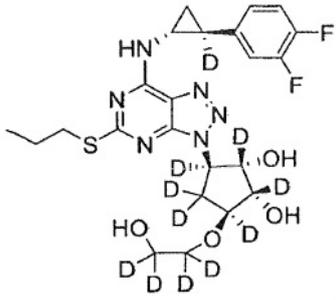
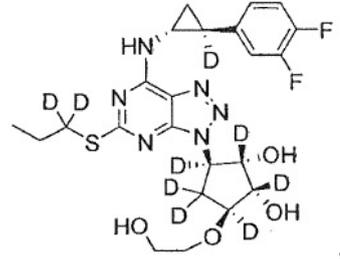
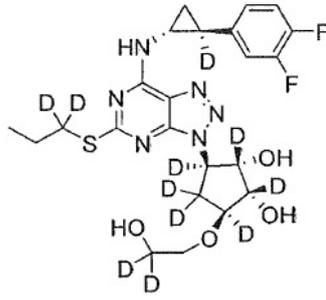
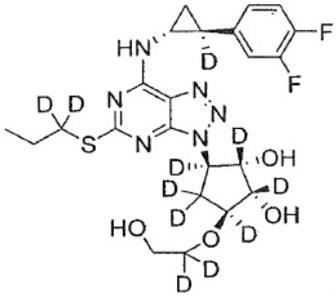


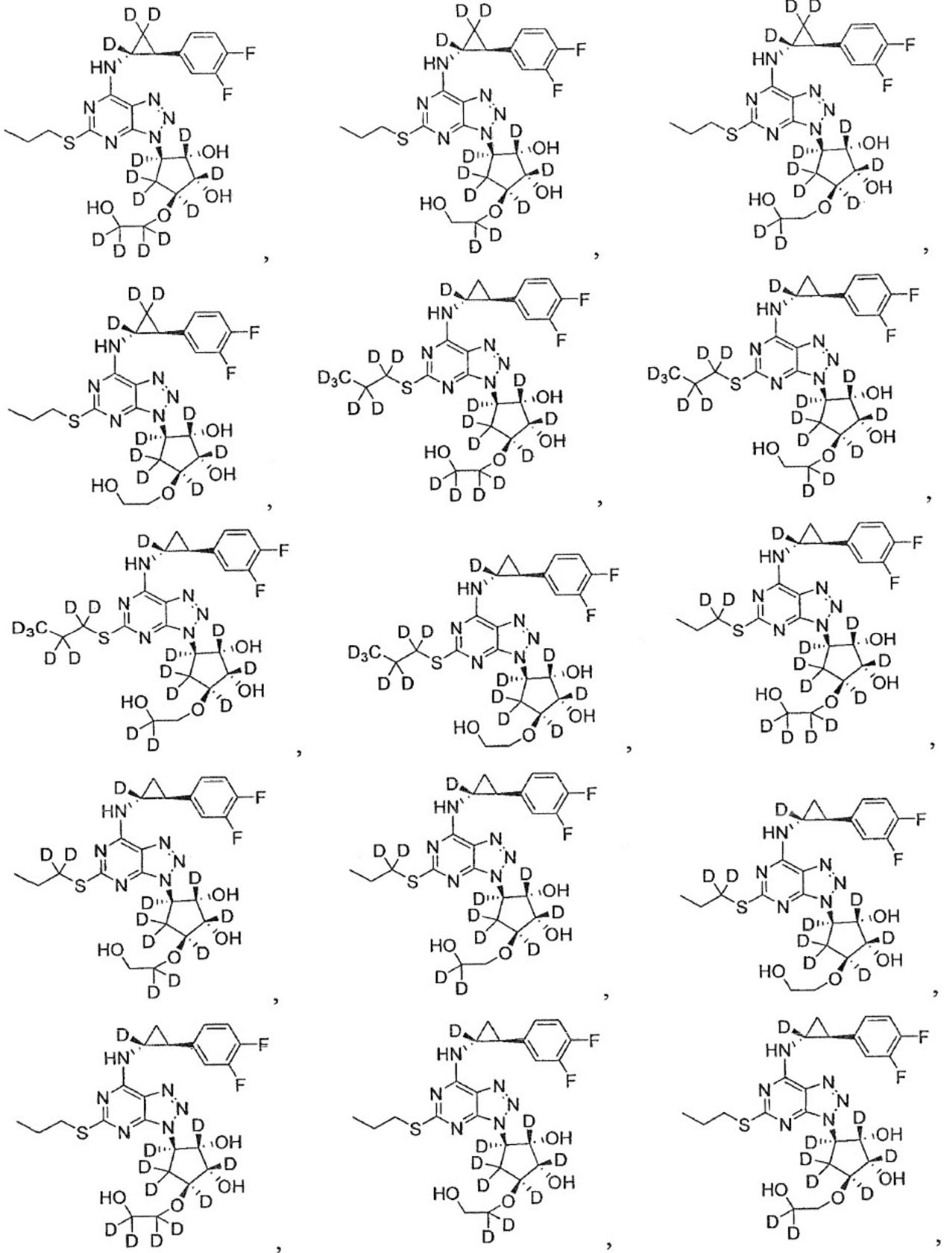


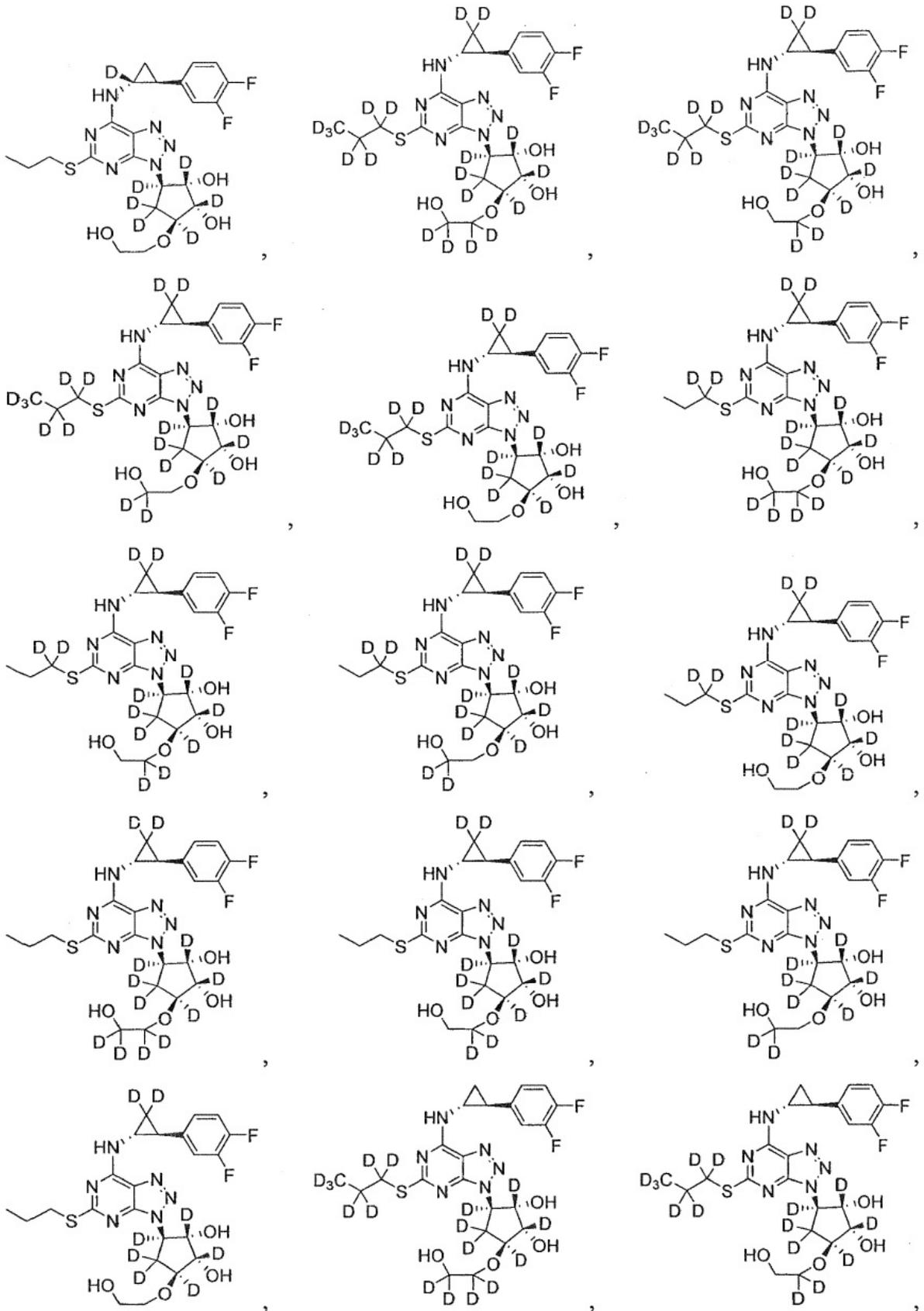


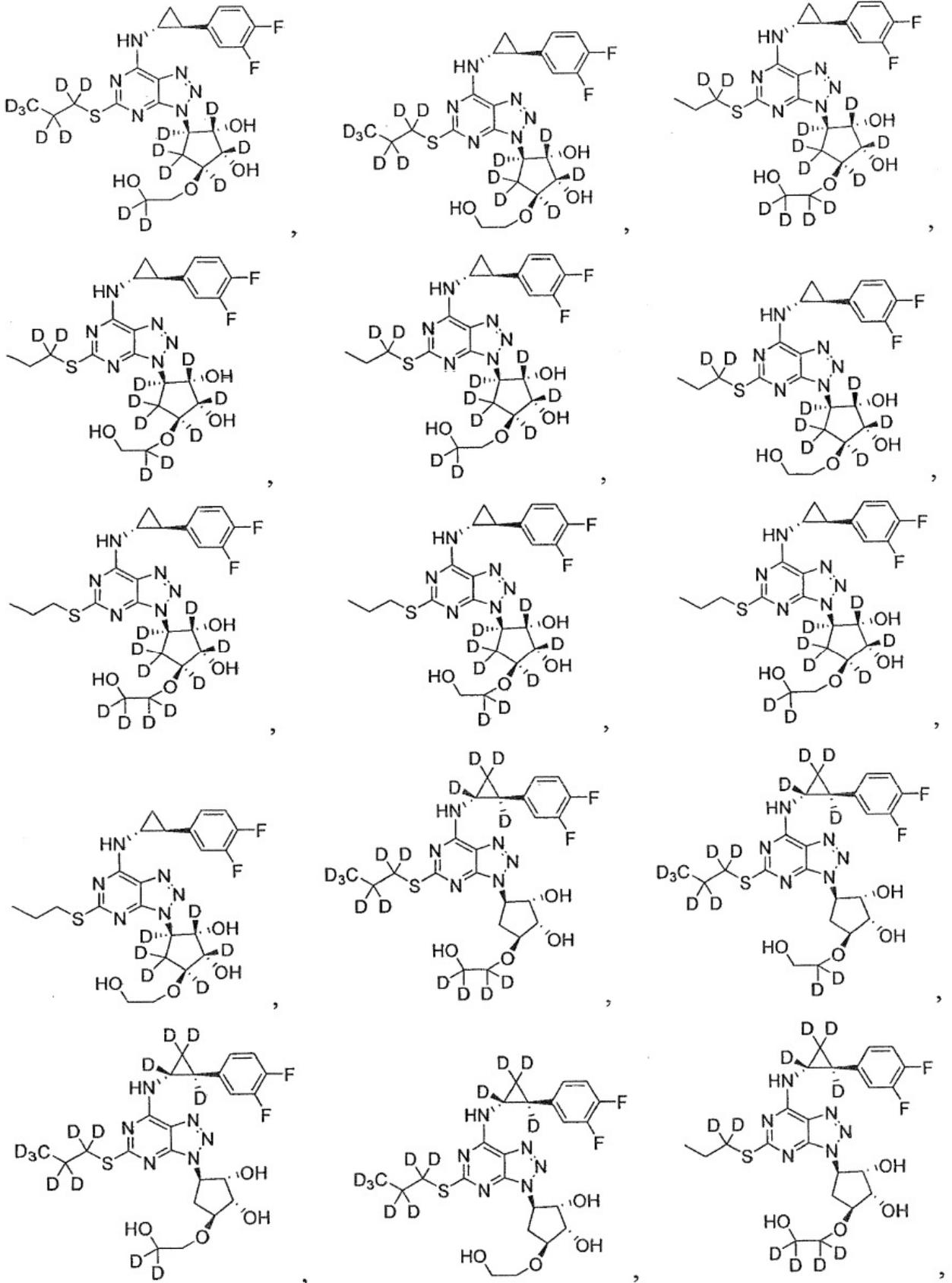


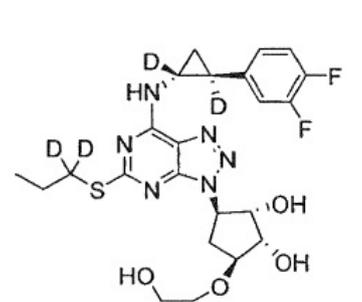
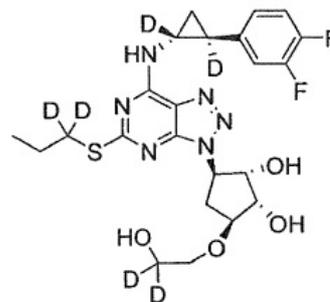
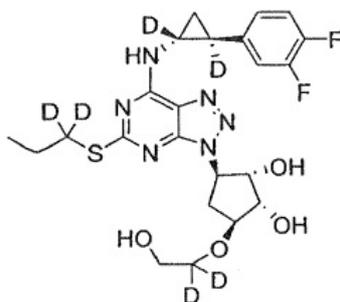
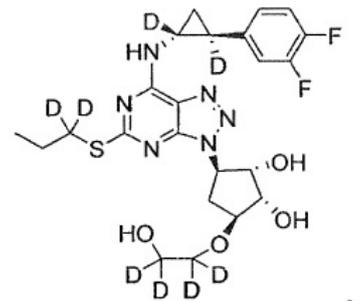
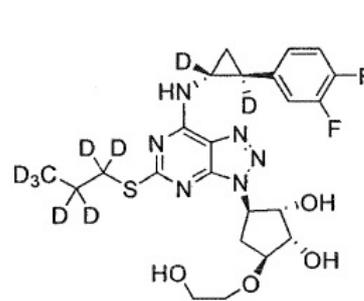
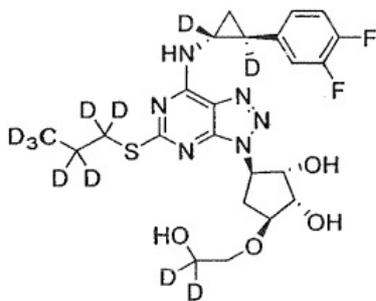
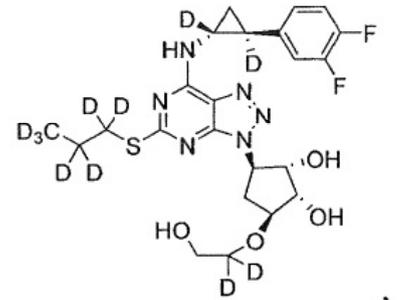
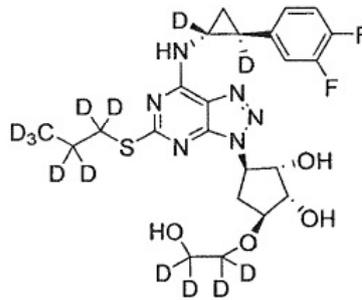
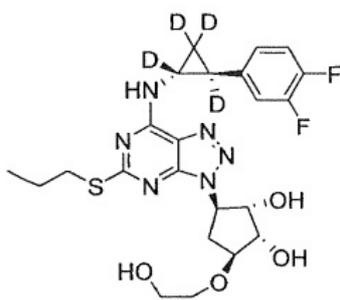
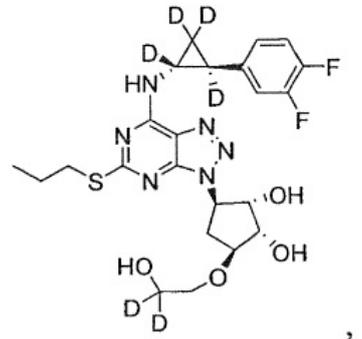
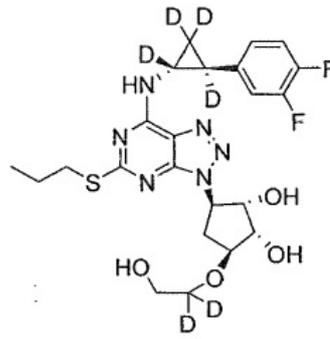
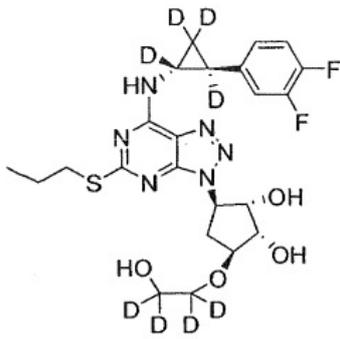
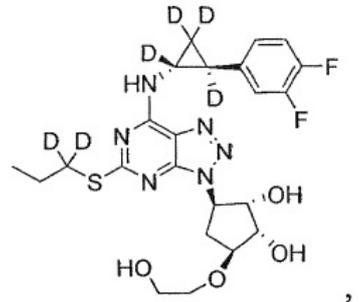
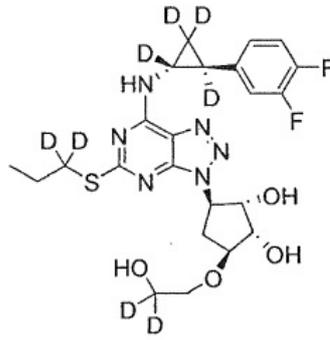
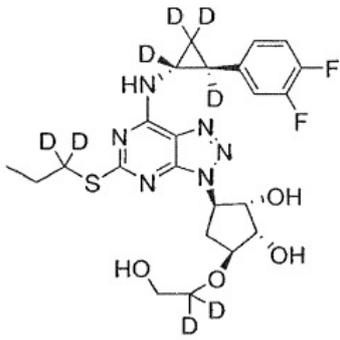


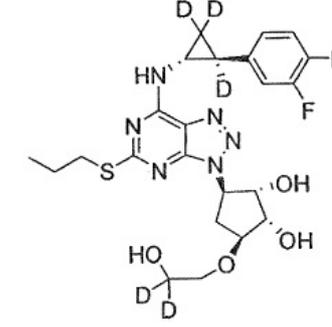
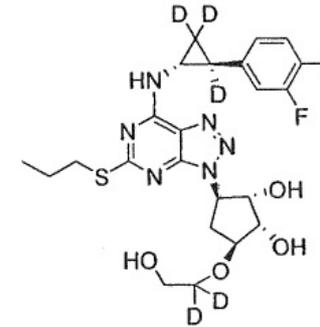
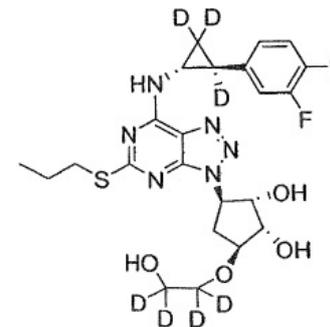
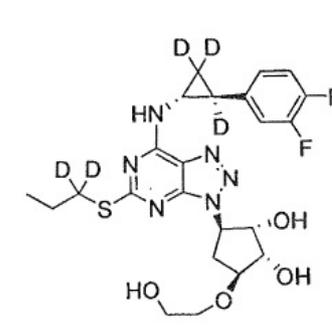
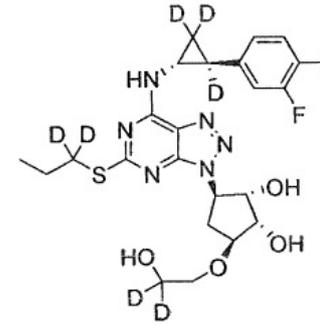
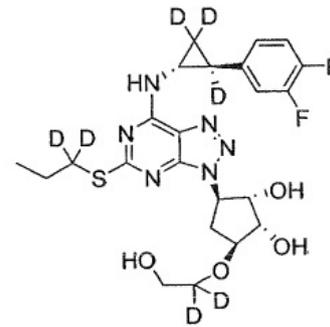
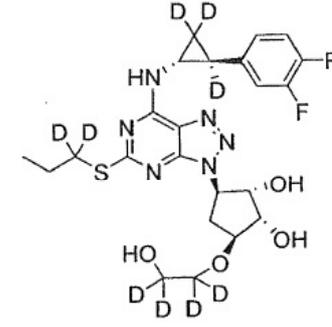
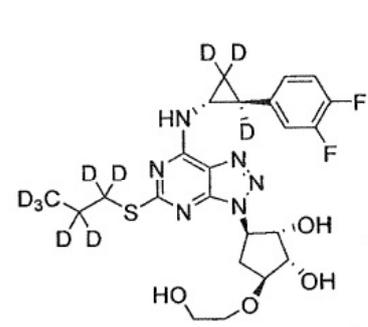
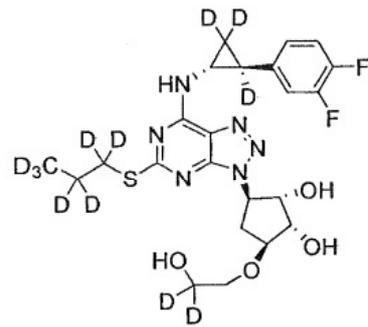
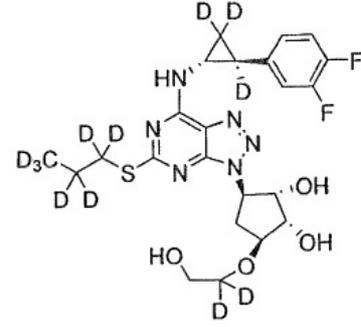
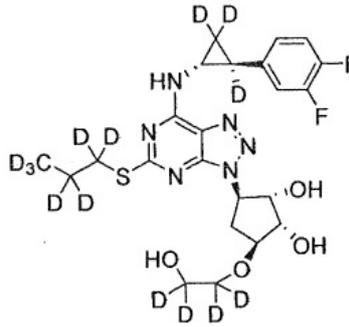
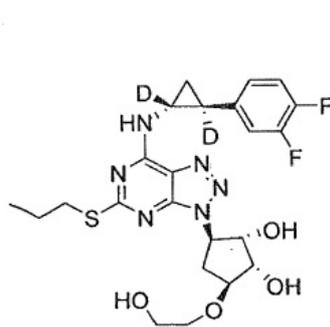
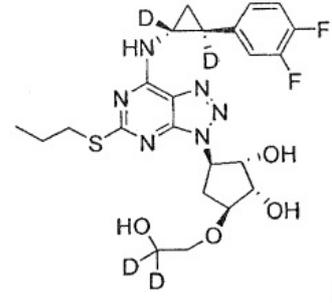
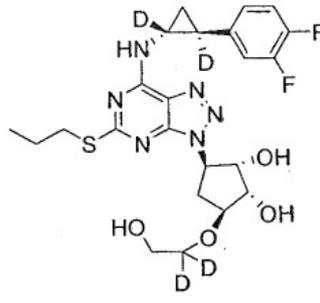
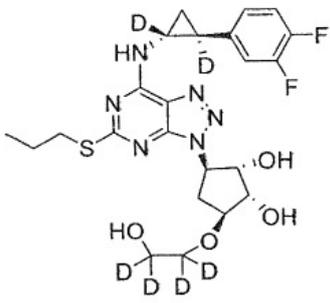


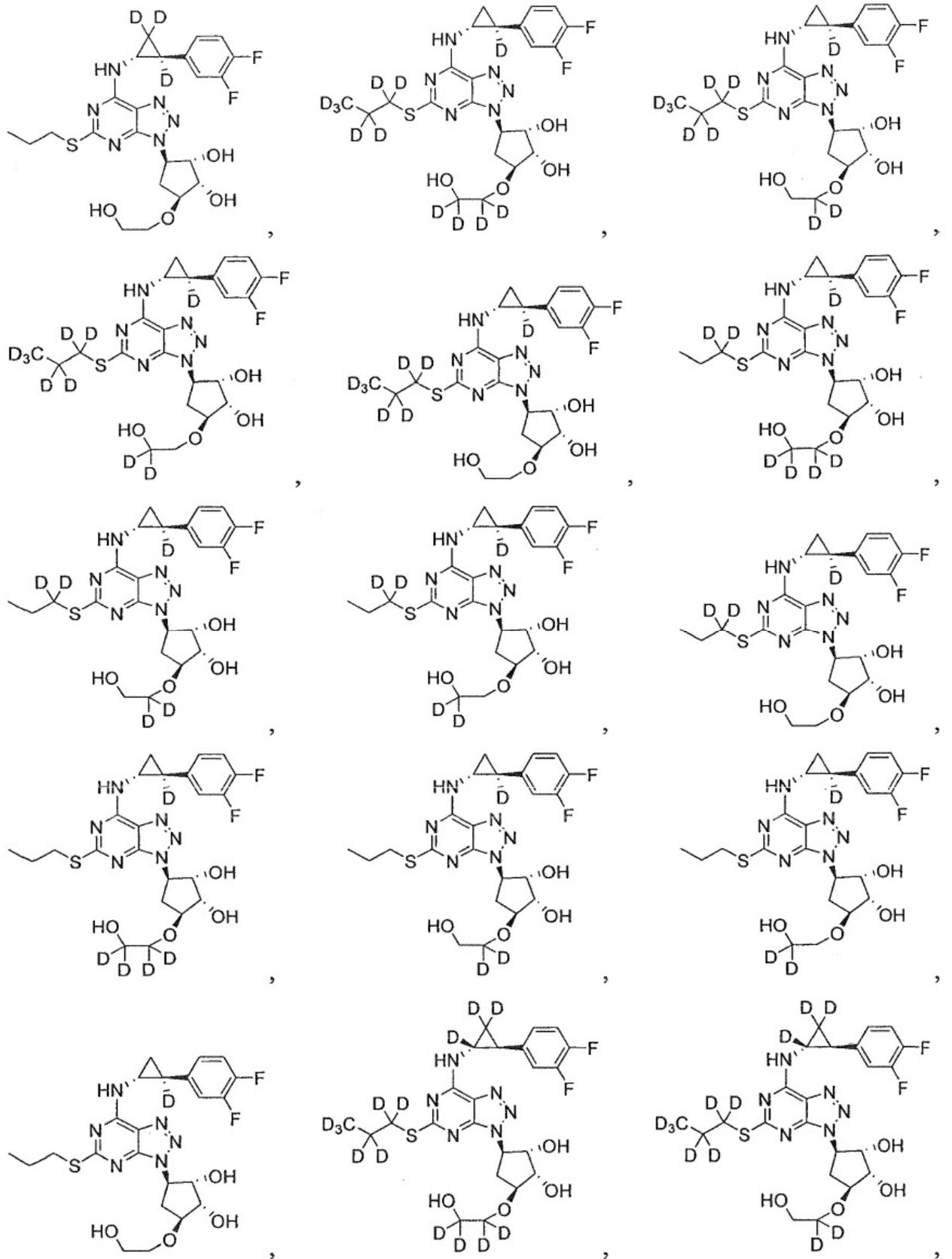


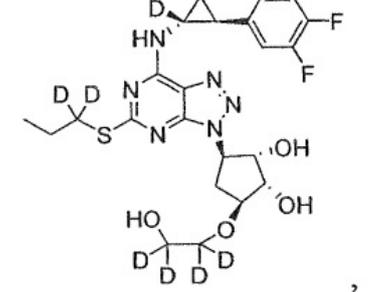
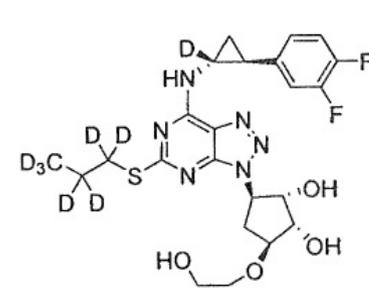
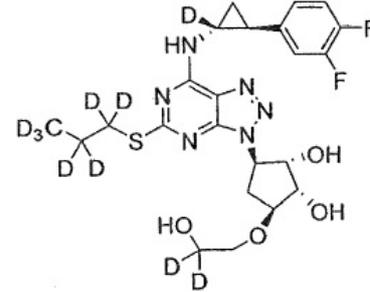
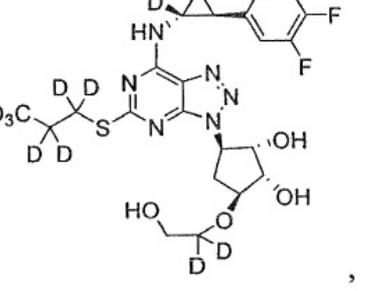
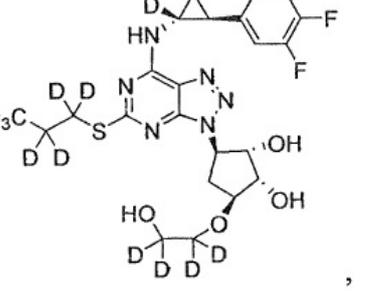
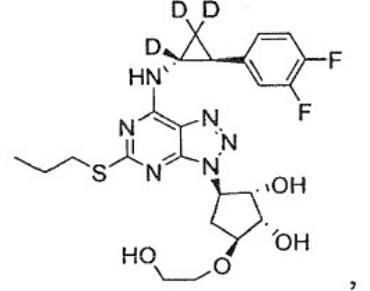
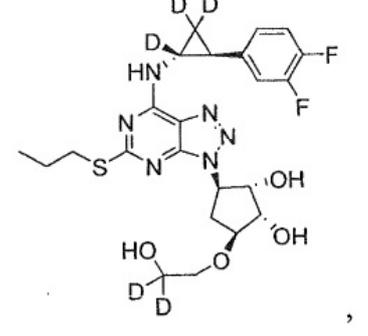
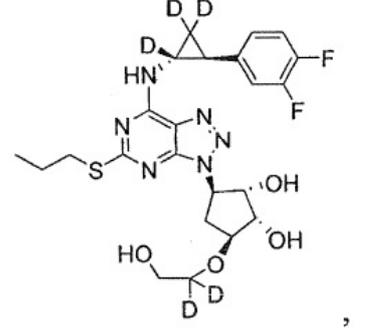
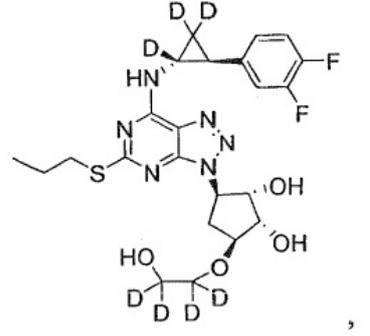
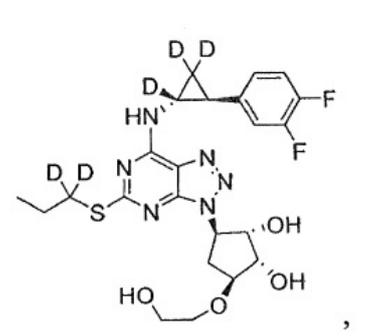
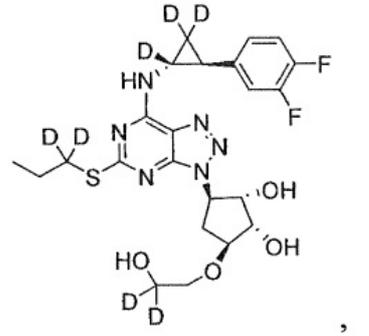
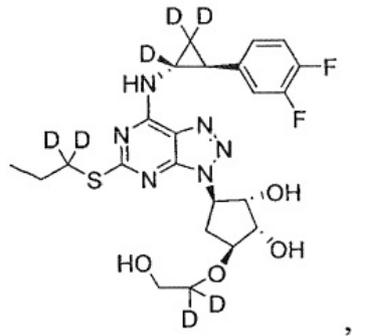
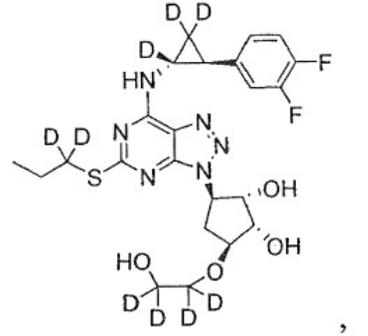
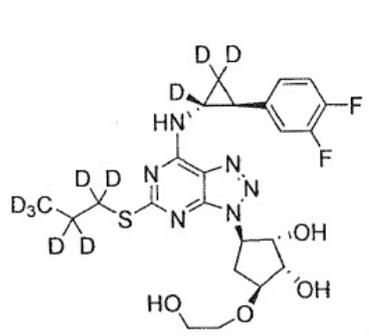
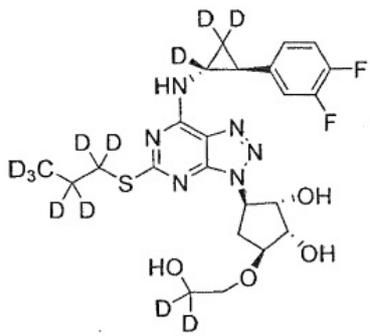


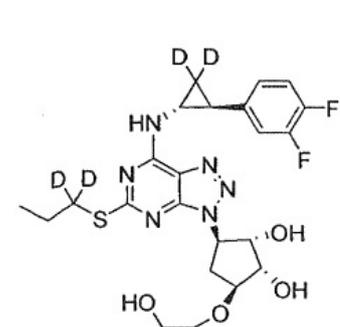
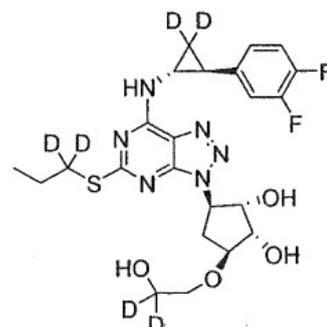
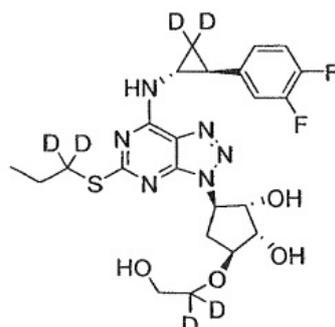
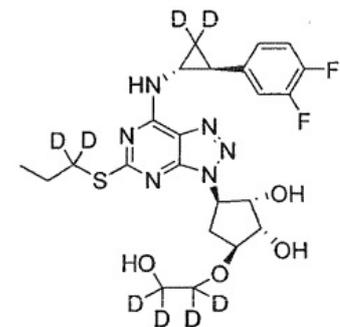
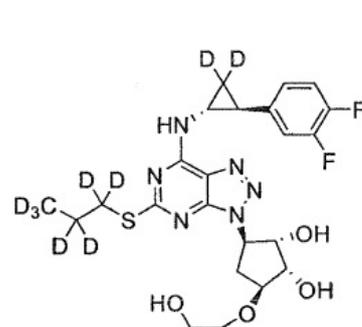
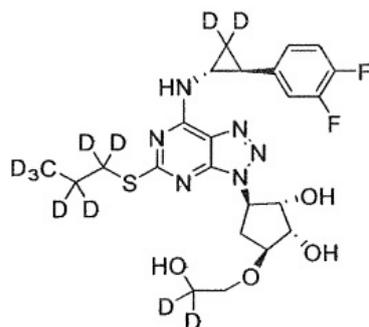
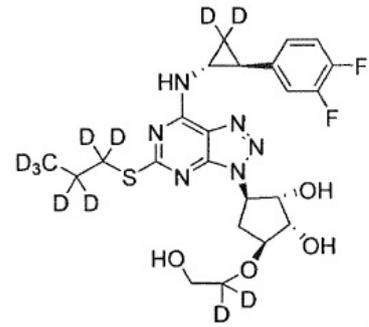
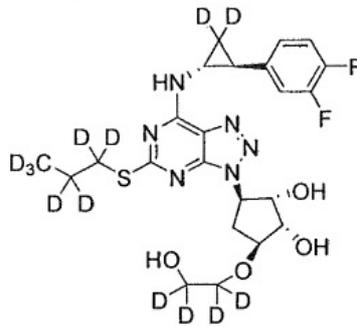
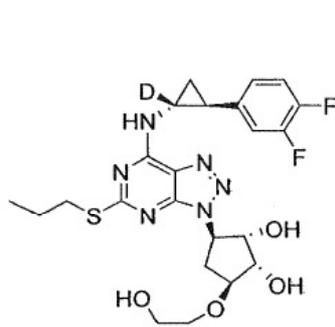
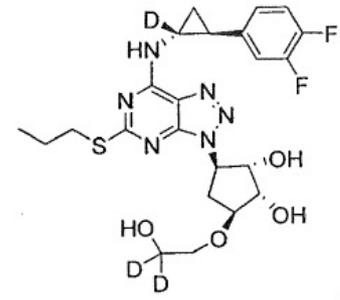
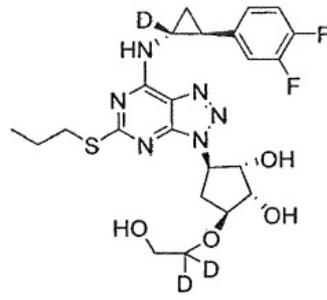
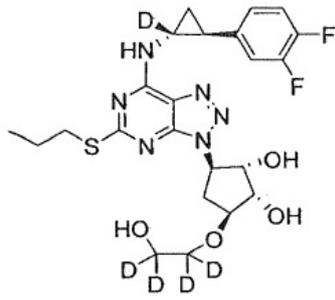
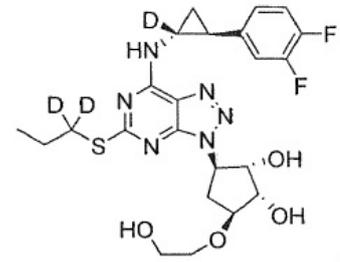
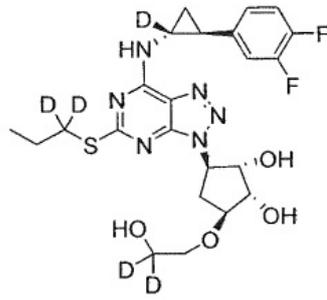
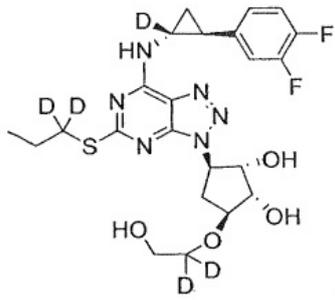


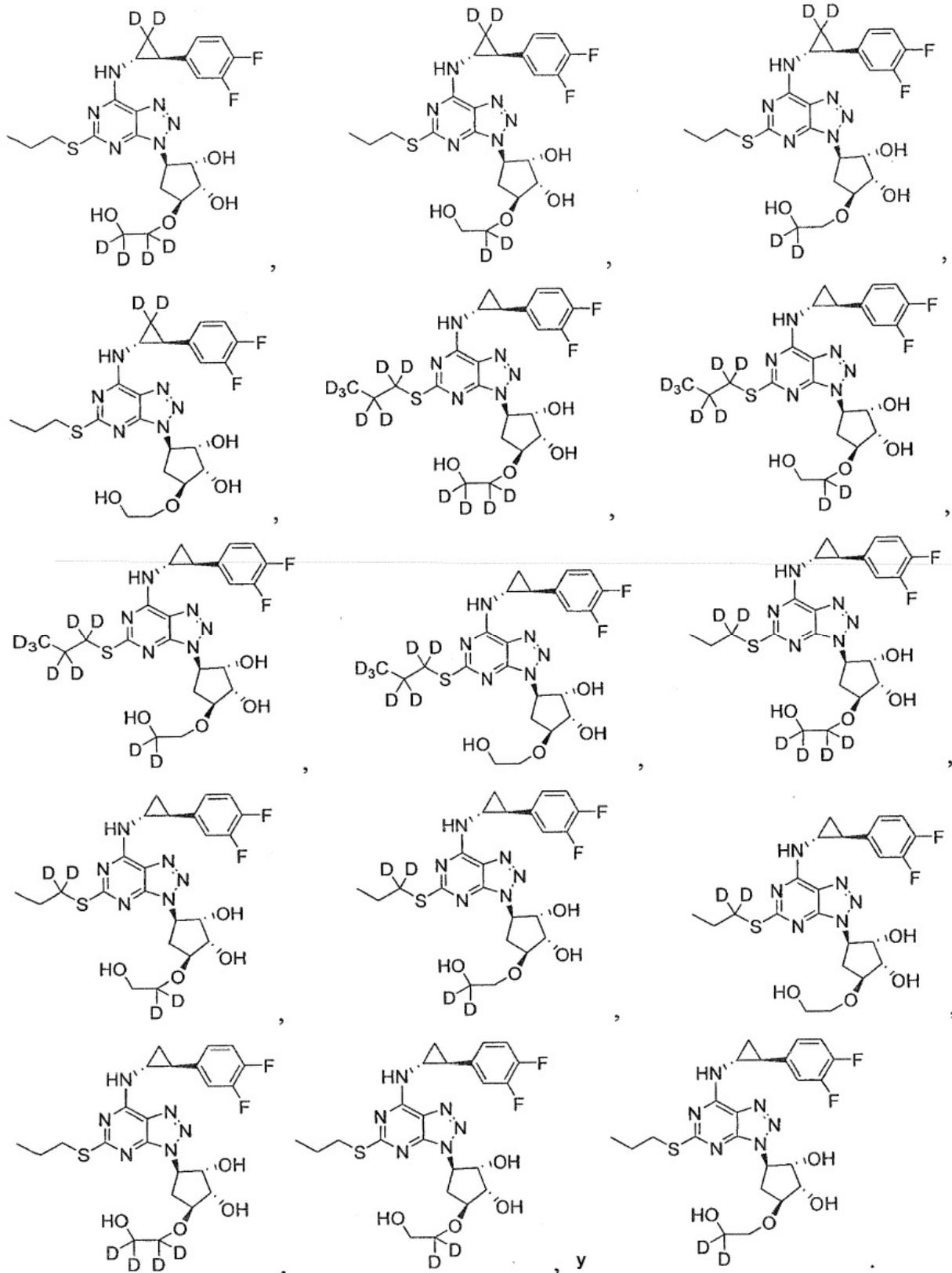












Los cambios en las propiedades metabólicas de los compuestos descritos en esta memoria cuando se comparan con los análogos enriquecidos no isotópicamente pueden mostrarse usando los siguientes ensayos.

5 Los compuestos enumerados anteriormente que no se han hecho y/o ensayado todavía se predice que tienen propiedades metabólicas cambiadas como se muestra por uno o más de estos ensayos también.

Ensayos de actividad biológica

Ensayo de estabilidad microsómica hepática *in vitro*.

5 Los ensayos de estabilidad microsómica hepática se realizaron a 1 mg por mL de proteína de microsoma hepático con un sistema de generación de NADPH en bicarbonato sódico al 2% (NADPH 2,2 mM, glucosa-6-fosfato 25,6 mM, 6 unidades por mL de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y cloruro de magnesio 3,3 mM). Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones en acetonitrilo al 20%-agua (disoluciones madre 20 µM) y se añadieron a la mezcla de ensayo (concentración de ensayo final 1 µM). La concentración final de acetonitrilo en el ensayo sería <1%. Las reacciones se incubaron a 37°C. Se tomaron alícuotas (50 µL) a tiempos de 0, 15, 30, 45 y 60 minutos, y se diluyeron con acetonitrilo helado (200 µL) para parar las reacciones. Las muestras se centrifugan a 12.000 RPM durante 10 minutos para precipitar proteínas. Los sobrenadantes se transfieren a tubos de microcentrífuga y se almacenan para el análisis LC/MS/MS de la vida media de degradación de los compuestos de ensayo. Así se ha encontrado que ciertos compuestos isotópicamente enriquecidos descritos en esta memoria que se han ensayado en este ensayo mostraron una vida media de degradación aumentada en comparación al fármaco enriquecido no isotópicamente.

15 Metabolismo *in vitro* usando enzimas de citocromo P₄₅₀ humano

Las enzimas de citocromo P₄₅₀ se expresan a partir del correspondiente ADNc humano usando un sistema de expresión de baculovirus (BD Biosciences, San José, CA). Una mezcla de reacción de 0,25 mililitros que contiene 0,8 miligramos por mililitro de proteína, NADP⁺ 1,3 milimolar, glucosa-6-fosfato 3,3 milimolar, 0,4 U/mL de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, cloruro de magnesio 3,3 milimolar y 0,2 milimolar de un compuesto como se describe en esta memoria, el compuesto o patrón o control enriquecido no isotópicamente correspondiente en fosfato de potasio 100 milimolar (pH 7,4) se incubó a 37°C durante 20 minutos. Después de la incubación, la reacción se para mediante la adición de un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, acetonitrilo al 94%/ácido acético glacial al 6%, ácido perclórico al 70%, acetonitrilo al 94%/ácido acético glacial al 6%) y se centrifuga (10.000 g) durante 3 minutos. El sobrenadante se analiza por HPLC/MS/MS.

| Citocromo P ₄₅₀ | Patrón |
|----------------------------|------------------------------------|
| CYP1A2 | Fenacetina |
| CYP2A6 | Cumarina |
| CYP2B6 | [¹³ C]-(-)-mefenitoína |
| CYP2C8 | Paclitaxel |
| CYP2C9 | Diclofenac |
| CYP2C19 | [¹³ C]-(-)-mefenitoína |
| CYP2D6 | (+/-)-Bufuralol |
| CYP2E1 | Clorzoxazona |
| CYP3A4 | Testosterona |
| CYP4A | Ácido [¹³ C]-láurico |

25

Inhibición de monoamina oxidasa A y metabolismo oxidativo

Este procedimiento se realiza usando los métodos descritos por Weyler et al., *Journal of Biological Chemistry* 1985, 260, 13199-13207. La actividad de monoamina oxidasa A se mide de forma espectrofotométrica monitorizando el aumento en la absorbancia a 314 nm en la oxidación de kinuramina con formación de 4-hidroxiquinolina. Las medidas se realizan a 30°C, en tampón de fosfato sódico 50 mM, pH 7,2, que contiene Triton X-100 al 0,2% (tampón de ensayo de monoamina oxidasa), más kinuramina 1 mM, y la cantidad deseada de enzima en 1 mL de volumen total.

Inhibición de monoamina oxidasa B y metabolismo oxidativo

El procedimiento se realiza como se describe en Uebelhack et al., *Pharmacopsychiatry* 1998, 31(5), 187-192.

35 Inhibición de agregación plaquetaria

El procedimiento se realiza como se describe en Husted et al., *Eur. Heart J.* 2006, 27(9), 1038-1047.

Medidas de farmacocinéticas y seguridad de Ticagrelor

El procedimiento se realiza como se describe en Husted et al., *European Heart Journal*, 2006, 27(9), 1038-1047.

Detección de Ticagrelor y metabolitos de Ticagrelor en seres humanos

El procedimiento se realiza como se describe en Butler, et al., *Drug Metab Rev* 2008, 40(Supl. 3): Res 280.

5 Tiempo de sangrado

El procedimiento se realiza como se describe en Husted et al., *Eur. Heart. J.* 2006, 27(9), 1038-1047.

Inhibición de la agregación plaquetaria

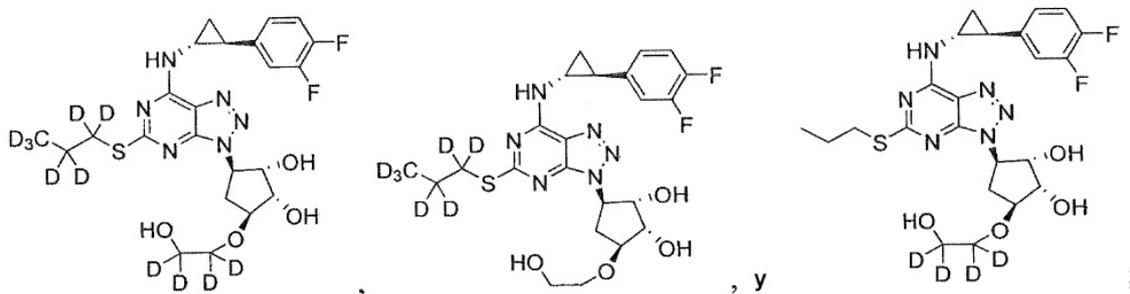
El procedimiento se realiza como se describe en el documento WO 2000034283.

Inhibición de la agregación plaquetaria

10 El procedimiento se realiza como se describe en el documento WO 199905142.

REIVINDICACIONES

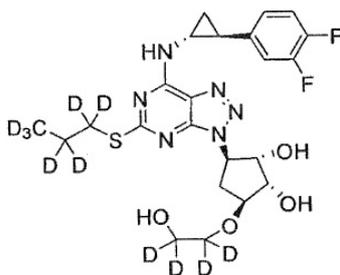
1. Un compuesto que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



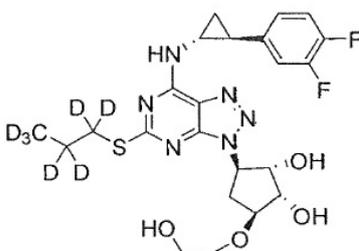
5 O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada posición representada como D tiene enriquecimiento en deuterio de no menos que aproximadamente 90%.

2. El compuesto según la reivindicación 1 en donde cada posición representada como D tiene enriquecimiento en deuterio de no menos de aproximadamente 98%.

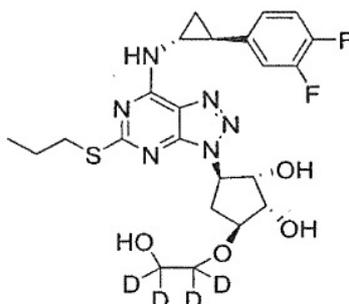
3. El compuesto según la reivindicación 1 en donde dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



10 4. El compuesto según la reivindicación 1 en donde dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



5. El compuesto según la reivindicación 1 en donde dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



15 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trombosis arterial y enfermedad de arteria coronaria, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.
- 5 8. El compuesto para el uso según la reivindicación 7 que comprende además la administración de un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en antagonistas del receptor alfa adrenérgico, antagonistas del receptor beta adrenérgico, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de enzimas que convierten la angiotensina, anti-arrítmicos, antitrombóticos, agentes anti-plaquetarios, bloqueantes del canal de calcio, fibratos, e inhibidores de HMG-CoA reductasa.
- 10 9. El compuesto según la reivindicación 7 que da por resultado además al menos un efecto seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- a. variación inter-individual disminuida en niveles en plasma de dicho compuesto o un metabolito del mismo en comparación con el compuesto enriquecido no isotópicamente;
- b. niveles promedio en plasma elevados de dicho compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto enriquecido no isotópicamente;
- 15 c. niveles promedio en plasma disminuidos de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación al compuesto enriquecido no isotópicamente;
- d. niveles promedio en plasma aumentados de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto enriquecido no isotópicamente; y
- 20 e. un efecto clínico mejorado durante el tratamiento en dicho sujeto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto enriquecido en comparación con el compuesto enriquecido no isotópicamente.
10. El compuesto para usar según la reivindicación 7, efectuando un metabolismo disminuido del compuesto por unidad de dosificación del mismo mediante al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ expresado polimórficamente en el sujeto, en comparación con el correspondiente compuesto enriquecido no isotópicamente, en donde la isoforma de citocromo P₄₅₀ se selecciona del grupo que consiste en CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 Y CYP2D6.
- 25 11. El compuesto para usar según la reivindicación 7, en donde dicho compuesto se caracteriza por inhibición disminuida de al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ o monoamina oxidasa en dicho sujeto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto enriquecido no isotópicamente, en donde dicha isoforma de citocromo P₄₅₀ o monoamina oxidasa se selecciona del grupo que consiste en CY1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1,
- 30 CYP3A4, CYP3A5, CYP2A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, CYP51, MAO_A y MAO_B.
- 35 12. El compuesto para usar según la reivindicación 7, reduciendo un cambio dañino en un punto final de función hepatobiliar diagnóstica, según se compara con el correspondiente compuesto enriquecido no isotópicamente, en donde el punto final de la función hepatobiliar diagnóstica se selecciona del grupo que consiste en alanina aminotransferasa ("ALT"), transaminasa glutámico-pirúvica en suero ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST", "SGOT"), las relaciones ALT/AST, aldolasa en suero, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoniaco, bilirrubina, gamma-glutamyl transpeptidasa ("GGTP", "γ-GTP", "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia hepática,
- 40 ultrasonografía hepática, barrido nuclear del hígado, 5'-nucleotidasa y proteína en sangre.