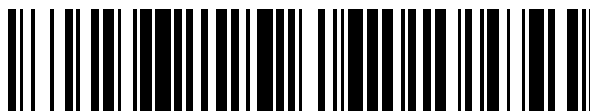


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 749**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/US2014/000058**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14149139**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14769269 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 2970141**

54 Título: **Halogenopirazoles como inhibidores de la trombina**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361789358 P
04.11.2013 US 201361899588 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2020

73 Titular/es:

VERSEON CORPORATION (100.0%)
47071 Bayside Parkway
Fremont, California 94538, US

72 Inventor/es:

SHORT, KEVIN, MICHAEL;
PHAM, SON, MINH y
WILLIAMS, DAVID, CHARLES

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 791 749 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

Halogenopirazoles como inhibidores de la trombina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a compuestos, por ejemplo, compuestos aromáticos multisustituidos, que muestran actividad biológica, por ejemplo, acción inhibitoria, frente a la trombina (factor de coagulación sanguínea activado II; EC 3.4.21.5).

10

En los sistemas de mamíferos, las lesiones en los vasos sanguíneos producen episodios hemorrágicos, que son abordados mediante la cascada de coagulación sanguínea. La cascada incluye las vías extrínsecas e intrínsecas, que implican la activación de al menos 13 factores interconectados y diversos cofactores y otras proteínas reguladoras. Tras la lesión vascular, el factor plasmático VII interacciona con el Factor Tisular (TF) expuesto, y el complejo TF-fVIIa resultante inicia una serie compleja de acontecimientos. El factor fXa es producido directamente «corriente abajo» del complejo TF-fVIIa, y se amplifica varias veces mediante la vía intrínseca. A continuación, FXa actúa como catalizador para la formación de trombina (fIIa), que a su vez es el precursor directo para fibrinólisis. El resultado es un coágulo fibrinolítico, que detiene la hemorragia. La fibrinólisis del coágulo polimérico en monómeros de fibrina lleva a la disolución y a un retorno del sistema al estado previo al coágulo. La cascada es un equilibrio complejo de factores y cofactores y está regulada estrechamente.

En los estados patológicos, la regulación por aumento o por disminución de cualquier factor conduce a condiciones como hemorragia o trombosis. Históricamente, se han usado anticoagulantes en pacientes en riesgo de sufrir complicaciones tromboticas, como angina, accidente cerebrovascular y ataque al corazón.

25

La warfarina ha disfrutado de un predominio como sustancia terapéutica anticoagulante de primera línea. Desarrollada en la década de 1940, es un antagonista de la vitamina K e inhibe los factores II, VII, IX y X, entre otros. Se administra por vía oral, pero su facilidad de uso se ve atemperada por otros efectos: tiene una semivida muy larga (>2 días) y presenta graves interacciones entre fármacos. De forma importante, como la vitamina K es un cofactor ubicuo dentro de la cascada de coagulación, el antagonismo conlleva la inhibición simultánea de muchos factores de coagulación y así puede conducir a importantes complicaciones hemorrágicas.

Se ha dirigido gran atención a la heparina, el polisacárido presente en la naturaleza que activa AT III, el inhibidor endógeno de muchos de los factores en la cascada de coagulación. La necesidad de administración parenteral para los productos terapéuticos derivados de heparina, y los incómodos requisitos de una estrecha supervisión para la warfarina disponible por vía oral, han derivado en un impulso para descubrir y desarrollar fármacos disponibles por vía oral con amplias ventanas terapéuticas de seguridad y eficacia.

De hecho, la posición de la trombina en la cascada de coagulación la ha convertido en una diana para el descubrimiento de fármacos. Sin desear verse limitado por ninguna teoría, se cree que el desarrollo final de inhibidores de trombina directos (ITD) se basa de forma útil en el motivo clásico D-Phe-Pro-Arg, una secuencia que emula el fibrinógeno, que es un sustrato natural de la trombina. Sin desear verse limitado por ninguna teoría, se cree que el uso de ITD tiene muchos precedentes, como los anticoagulantes basados en hirudina, y existe así un intenso interés en el descubrimiento y desarrollo de nuevos ITD.

45

Puede encontrarse una exposición minuciosa de la trombina y su papel en el proceso de coagulación en diversas referencias, que incluyen las siguientes que se incorporan como referencia en la presente memoria en su totalidad y para todos los fines: Wieland, H. A., y col., 2003, *Curr Opin Investig Drugs*, **4**:264-71; Gross, P. L. & Weitz, J. I., 2008, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **28**:380-6; Hirsh, J., y col., 2005, *Blood*, **105**:453-63; Prezelj, A., y col., 2007, *Curr Pharm Des*, **13**:287-312.

El documento WO 98/28269 describe productos heteroaromáticos que contienen nitrógeno que son útiles como inhibidores del factor Xa; el documento WO 2004/098589 describe compuestos que son antagonistas del receptor de la bradicinina B₁ y son útiles para tratar enfermedades mediadas por el receptor de la bradicinina B₁; el documento US 5753688 describe compuestos de pirazolilbencenosulfonamida para su uso en el tratamiento de la inflamación y trastornos relacionados con la inflamación; Xiong, Y., y col., 2010, *J. Med. Chem.*, **53**:4412-4421 describen compuestos de fenilpirazol como agonistas inversos del receptor 5-HT_{2A} para el tratamiento potencial de la trombosis arterial; el documento WO 03/062206 se dirige a derivados del pirazol que modulan la actividad del receptor de 5-HT_{2A} serotonina; el documento WO 2004/058722 describe los derivados de diarilamina y arilheteroarilamina pirazol que modulan la actividad del receptor de serotonina 5-HT_{2A} humano; y el documento WO 2011/126903 describe

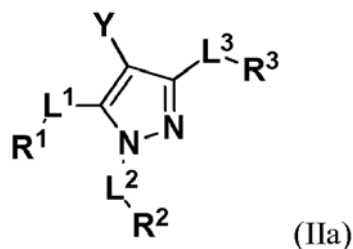
60

compuestos aromáticos multisustituídos útiles para la inhibición de la trombina, que incluyen pirazolilo sustituido o triazolilo sustituido.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

5

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un sujeto, teniendo el compuesto la Fórmula (IIa):



10

o sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo; donde

L¹ es -NR⁴-;

L² es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-, -NHSO₂- o -NR⁴-;

15

L³ es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-, -NHSO₂-, o -NR⁴-;

R¹ es alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

25

R³ es alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; e

30

Y es flúor,

donde cualquier grupo L², L³, R² o R³ sustituido puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de entre las fracciones siguientes:

35

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(B) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre:

40

(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(ii) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre:

45

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo o heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y

50

heteroarilo no sustituido.

donde cualquier grupo R¹ o R⁴ sustituido puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de entre las siguientes fracciones:

5 (C) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, no sustituido heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(D) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre:

10 (iii) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(iv) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre:

15 (c) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, no sustituido heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

20 (d) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido;

donde «arilo» significa un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede ser de un único anillo o de múltiples anillos; preferentemente de 1 a 3 anillos que están fusionados entre sí o unidos de forma covalente; donde un arilo de anillo fusionado se refiere a múltiples anillos fusionados entre sí donde al menos uno de los anillos

25 fusionados es un anillo de arilo; y

donde el término «heteroarilo» se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados; el término «heteroarilo» incluye grupos heteroarilo de anillos fusionados; donde un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o

30 heteroátomo.

En algunas realizaciones donde el compuesto puede tener la estructura de Fórmula (IIa), L³ puede ser un enlace, o alquileo sustituido o no sustituido, y R³ puede ser arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas

35 realizaciones donde el compuesto puede tener la estructura de Fórmula (IIa), L³ puede ser -C(O)O-, R³ puede ser alquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones donde el compuesto puede tener la estructura de Fórmula (IIa), L³ puede ser -C(O)NR⁵-, R⁵ puede ser hidrógeno o alquilo, R³ puede ser alquilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R³ puede ser fenilo sustituido o no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo o furilo. En algunas

40 realizaciones, R³ puede ser clorotienilo sustituido. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo puede ser morfolinilo, oxanilo u oxetanilo. En algunas realizaciones, el arilo de anillo fusionado puede ser benzodioxinilo o naftilo. En algunas realizaciones, L¹ puede ser un -NR⁴-, y R¹ puede ser alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser piridilo, piridazinilo,

45 pirimidinilo, tienilo o furilo. En algunas realizaciones, R¹ puede ser clorotienilo sustituido. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo puede ser morfolinilo, oxanilo u oxetanilo. En algunas realizaciones, el arilo de anillo fusionado puede ser benzodioxinilo o naftilo. En algunas realizaciones, R¹ puede ser fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, L² puede ser un enlace, y R² puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, L² puede ser alquileo sustituido o no sustituido o -C(O)-, y R² puede ser hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido,

50 heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo o furilo. En algunas realizaciones, R² puede ser alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

55 En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo puede ser morfolinilo, oxanilo u oxetanilo. En algunas realizaciones, el arilo de anillo fusionado puede ser benzodioxinilo o naftilo. En algunas realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, el compuesto puede seleccionarse de entre los expuestos en la Tabla A.

60

Las realizaciones de la invención comprenden también composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos, o un compuesto tal como se recoge en la Tabla A, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 No aplicable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 I. Definiciones

Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas indicadas en la presente memoria se construyen según las reglas estándar de valencia química conocidas en las técnicas químicas.

15 Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, comprenden igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que se obtendrían al escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término «unido» significa un enlace covalente estable, donde ciertos puntos preferidos de unión son evidentes para los expertos en la materia.

Los términos «halógeno» o «halo» incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Además, términos como «haloalquilo» pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término «halo(C₁-C₄)alquilo» incluye, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término «alquilo», en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada o una combinación de las mismas, que puede estar totalmente saturada, mono- o poliinsaturada y puede incluir di- y radicales multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, homólogos e isómeros, por ejemplo, de n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es el que tiene uno o más dobles enlaces o triple enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos e isómeros superiores. En consecuencia, el término «alquilo» puede referirse a grupos de hidrocarburos alifáticos C₁-C₁₆ saturados de cadena lineal, C₁-C₁₆ saturados ramificados, C₃-C₈ saturados cíclicos y C₁-C₁₆ saturados de cadena lineal o ramificados sustituidos con grupos de hidrocarburos alifáticos C₃-C₈ saturados cíclicos que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, esta definición incluirá, pero sin limitarse a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr), butilo (Bu), pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, isopropilo (i-Pr), isobutilo (i-Bu), terc-butilo (t-Bu), sec-butilo (s-Bu), isopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopropilmetilo y similares.

El término «alquilenio», en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alquilo, ilustrado, pero no limitado por, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Normalmente, un grupo alquilo (o alquilenio) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose aquellos grupos que tienen 10 átomos de carbono o menos en los compuestos descritos en la presente memoria. Un «alquilo inferior» o «alquilenio inferior» es un grupo alquilo o alquilenio de cadena más corta, que tiene generalmente ocho átomos de carbono o menos.

El término «heteroalquilo», en sí mismo o en combinación con otro término, significa, salvo que se indique lo contrario, una cadena lineal o ramificada estable o combinaciones de la misma, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en O, N, P, Si, y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos O, N, P, S y Si pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición donde el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{O-CH}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$, y $-\text{CN}$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$.

60

- De forma similar, el término «heteroalquileo», en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de heteroalquilo, ilustrado, pero no limitado por, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$. En los grupos heteroalquileo, los heteroátomos pueden ocupar también uno o los dos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilenodioxi, alquileoamino, alquilendiamino y similares).
- 5 Más todavía, en los grupos de unión de alquileo y heteroalquileo, no está implícita ninguna orientación del grupo de unión por la dirección en que se escribe la fórmula del grupo de unión. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ como $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$. Tal como se describe anteriormente, los grupos heteroalquilo, tal como se usan en la presente memoria, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se indica «heteroalquilo», seguido
- 10 por la indicación de grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}''$ no son redundantes o mutuamente excluyentes. Al contrario, los grupos heteroalquilo específicos se indican para añadir claridad. Así, en la presente memoria no debe interpretarse que el término «heteroalquilo» excluye grupos heteroalquilo específicos, tales como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares.
- 15 Los términos «cicloalquilo» y «heterocicloalquilo», en sí mismos o en combinación con otros términos, significan, salvo que se indique lo contrario, versiones cíclicas de «alquilo» y «heteroalquilo», respectivamente. Además, en un heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición donde el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan
- 20 a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares. Un «cicloalquileo» y un «heterocicloalquileo», en solitario o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un cicloalquilo y un heterocicloalquilo, respectivamente.
- 25 El término «alqueno» incluye grupos de hidrocarburos alifáticos $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ insaturados de cadena lineal, $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ insaturados ramificados, $\text{C}_5\text{-C}_8$ insaturados cíclicos, y $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ insaturados de cadena lineal o ramificados sustituidos con grupos de hidrocarburos alifáticos $\text{C}_3\text{-C}_8$ saturados e insaturados cíclicos que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los dobles enlaces pueden existir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena y los dobles enlaces carbono-carbono pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Por ejemplo, esta definición incluirá, pero
- 30 no se limita a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, 1,5-octadienilo, 1,4,7-nonatrienilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, etilciclohexenilo, butenilciclopentilo, 1-pentenil-3-ciclohexenilo y similares. De forma similar, «heteroalqueno» se refiere un heteroalquilo que tiene uno o más dobles enlaces.
- 35 El término «alquino» se refiere en el sentido habitual un alquilo que tiene adicionalmente uno o más triple enlaces. El término «cicloalqueno» se refiere a cicloalquilo que tiene adicionalmente uno o más dobles enlaces. El término «heterocicloalqueno» se refiere a heterocicloalquilo que tiene adicionalmente uno o más dobles enlaces.
- El término «acilo» significa, salvo que se indique lo contrario, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ donde R es un alquilo sustituido o no sustituido,
- 40 cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, «alquilo», «heteroalquilo», «arilo» y «heteroarilo») incluye formas sustituidas y no sustituidas del radical indicado. En la presente memoria se proporcionan los sustituyentes preferidos
- 45 para cada tipo de radical.
- Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (que incluyen los grupos referidos a menudo como alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) pueden ser uno o más de una diversidad de grupos seleccionados de entre, pero sin limitarse
- 50 a, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N-OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halógeno}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{-C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{-C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}'''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, y $-\text{NO}_2$ en un número comprendido entre cero y $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R' , R'' y R''' se refieren cada uno preferentemente independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no
- 55 sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto descrito en la presente memoria incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R' , R'' y R''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo,
- 60 $-\text{NR}'\text{R}''$ incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la exposición anterior de sustituyentes, un

experto en la materia entenderá que por el término «alquilo» se entiende que incluye grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) y acilo (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y similares).

5 De forma similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de entre, por ejemplo: $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, -halógeno, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{NR}'''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, fluoro(C_1 - C_4)alcoxi y fluoro(C_1 - C_4)alquilo, en un número comprendido entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y

10 donde R' , R'' , y R''' se seleccionan preferentemente independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto descrito en la presente memoria incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada uno de los grupos R' , R'' y R''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

15

Dos o más sustituyentes pueden estar unidos opcionalmente para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Dichos denominados sustituyentes de formación de anillos están normalmente, aunque no necesariamente, unidos a una estructura de base cíclica. En una realización, los sustituyentes de formación de anillo están unidos a miembros adyacentes de la estructura de base. Por ejemplo, dos sustituyentes de formación de anillo unidos a miembros adyacentes de una estructura de base cíclica crean una estructura de anillo fusionado. En otra realización, los sustituyentes de formación de anillo están unidos a un único miembro de la estructura de base. Por ejemplo, dos sustituyentes de formación de anillo unidos a un único miembro de una estructura de base cíclica crean una estructura espirocíclica. En otra realización más, los sustituyentes de formación de anillo están unidos a miembros no adyacentes de la estructura de base.

20

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$, donde T y U son independientemente $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CRR}'-$, o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden ser sustituidos opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-\text{A}(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$, donde A y B son independientemente $-\text{CRR}'-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$, o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede ser sustituido opcionalmente por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden ser sustituidos opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-(\text{CRR}')_s-\text{X}'-(\text{C}''\text{R}''')_d-$, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es $-\text{O}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$.

30

Los sustituyentes R , R' , R'' , y R''' se seleccionan preferentemente independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Tal como se usan en la presente memoria, los términos «heteroátomo» o «heteroátomo de anillo» pretenden incluir

40

El término «alquiloxi» (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, aliloxi, ciclohexiloxi) representa un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno ($-\text{O}-$).

45

El término «alquiltio» (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, ciclohexiltio y similares) representa un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre ($-\text{S}-$).

El término «alquilamino» representa uno o dos grupos alquilo tal como se define anteriormente que tienen el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de amina. Los dos grupos alquilo pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono con o sin un sustituyente C_1 - C_{16} alquilo, aril C_0 - C_{16} alquilo o C_0 - C_{16} alquilarilo.

El término «alquilaminoalquilo» representa un grupo alquilamino unido a través de un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «alquiloxi(alquil)amino» (por ejemplo, metoxi(metil)amina, etoxi(propil)amina) representa un grupo alquiloxi tal como se define anteriormente unido a través de un grupo amino, teniendo el grupo amino en sí mismo un

60

sustituyente de alquilo.

El término «alquilcarbonilo» (por ejemplo, ciclooctilcarbonilo, pentilcarbonilo, 3-hexilcarbonilo) representa un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un grupo carbonilo.

5

El término «alquilcarboxi» (por ejemplo, heptilcarboxi, ciclopropilcarboxi, 3-pentenilcarboxi) representa un grupo alquilcarbonilo tal como se define anteriormente donde el carbonilo está unido a su vez a través de un oxígeno.

El término «alquilcarboxialquilo» representa un grupo alquilcarboxi unido a través de un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

10

El término «alquilcarbonilamino» (por ejemplo, hexilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilaminometilo, metilcarbonilaminofenilo) representa un grupo alquilcarbonilo tal como se define anteriormente donde el carbonilo está unido a su vez a través del átomo de nitrógeno de un grupo amino.

15

El grupo de nitrógeno puede estar él mismo sustituido por un grupo alquilo o arilo.

El término «arilo» significa, salvo que se indique lo contrario, un sustituyente de hidrocarburos poliinsaturados, aromáticos que puede consistir en un único anillo o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos) que están fusionados entre sí (es decir, un arilo de anillo fusionado) o unidos de forma covalente. Un arilo de anillo fusionado se refiere a múltiples anillos fusionados entre sí donde al menos uno de los anillos fusionados es un anillo de arilo. El término «heteroarilo» se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Así, el término «heteroarilo» incluye grupos heteroarilo de anillo fusionado (es decir, múltiples anillos fusionados conjuntamente donde al menos uno de los anillos fusionados es un anillo heteroaromático). Un heteroarileno de anillo fusionado 5,6 se refiere a dos anillos fusionados conjuntamente, donde un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Análogamente, un heteroarileno de anillo fusionado 6,6 se refiere a dos anillos fusionados conjuntamente, donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Y un heteroarileno de anillo fusionado 6,5 se refiere a dos anillos fusionados conjuntamente, donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalino, 5-quinoxalino, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan de entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante. Un «arileno» y un «heteroarileno», en solitario o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un arilo y heteroarilo, respectivamente. En consecuencia, el término «arilo» puede representar un grupo aromático no sustituido, mono-, di- o trisustituido monocíclico, policíclico, biarilo y heterocíclico unido de forma covalente a cualquier posición del anillo capaz de formar un enlace covalente estable, donde algunos puntos preferidos de unión son evidentes para los expertos en la materia (por ejemplo, 3-indolilo, 4-imidazolilo). Los sustituyentes de arilo se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en halo, nitro, ciano, trihalometilo, C_{1-16} alquilo, aril C_{1-16} alquilo, C_{0-16} alquiloxi C_{0-16} alquilo, aril C_{0-16} alquiloxi C_{0-16} alquilo, C_{0-16} alquiltio C_{0-16} alquilo, aril C_{0-16} alquiltio C_{0-16} alquilo, C_{0-16} alquilamino C_{0-16} alquilo, aril C_{0-16} alquilamino C_{0-16} alquilo, di(aril C_{1-16} alquil)amino C_{0-16} alquilo, C_{1-16} alquilcarbonil C_{0-16} alquilo, aril C_{1-16} alquilcarbonil C_{0-16} alquilo, C_{1-16} alquilcarboxi C_{0-16} alquilo, aril C_{1-16} alquilcarboxi C_{0-16} alquilo, C_{1-16} alquilcarbonilamino C_{0-16} alquilo, aril C_{1-16} alquilcarbonilamino C_{0-16} alquilo, $-C_{0-16}$ alquil $COOR_4$, $-C_{0-16}$ alquil $CONR_5R_6$ donde R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, C_{1-11} alquilo, aril C_{0-11} alquilo, o R_5 y R_6 se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono con o sin un sustituyente C_{1-16} alquilo, aril C_{0-16} alquilo o C_{0-16} alquilalquilarilo. Arilo incluye, pero no se limita a, pirazolilo y triazolilo.

Por brevedad, el término «arilo» cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos arilo y heteroarilo tal como se define anteriormente. Así, los términos «arilalquilo», «aralquilo» y similares pretenden incluir aquellos radicales donde un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo donde un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido sustituido, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares) o un átomo de azufre. En consecuencia, los términos «arilalquilo» y similares (por ejemplo, (4-hidroxifenil)etilo, (2-aminonaftil)hexilo, piridilciclopentilo) representan un grupo arilo tal

60

como se define anteriormente unido a través de un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «oxo», tal como se usa en la presente memoria, significa un oxígeno que está unido por un doble enlace con un átomo de carbono.

El término «alquilsulfonilo», tal como se usa en la presente memoria, significa una fracción que tiene la fórmula -S(O₂)-R', donde R' es un grupo alquilo tal como se define anteriormente. R' puede tener un número especificado de carbonos (por ejemplo, «alquilsulfonilo C₁-C₄»).

El término «carboniloxi» representa un grupo carbonilo unido a través de un puente de oxígeno.

En las definiciones anteriores, los términos «alquilo» y «alqueno» pueden usarse indistintamente en la medida en que se forme una entidad química estable, como será evidente para los expertos en la materia.

El término «enlazador» se refiere a grupos de unión interpuestos entre sustituyentes, por ejemplo, R¹, R² o R³ descritos en la presente memoria, por ejemplo, en la Fórmula (Ia) y referidos genéricamente como Rⁿ, y el grupo que está sustituido, por ejemplo, el grupo «anillo A» de por ejemplo, la Fórmula (Ia). En algunas realizaciones, el enlazador incluye fracciones de unión amido (-CONH-Rⁿ o -NHCO-Rⁿ), tioamido (-CSNH-Rⁿ o -NHCS-Rⁿ), carboxilo (-CO₂-Rⁿ o -OCORⁿ), carbonilo (-CO-Rⁿ), urea (-NHCONH-Rⁿ), tiourea (-NHCSNH-Rⁿ), sulfonamida (-NHSO₂-Rⁿ o -SO₂NH-Rⁿ), éter (-O-Rⁿ), sulfonilo (-SO₂-Rⁿ), sulfoxilo (-SO-Rⁿ), carbamoilo (-NHCO₂-Rⁿ o -OCONH-Rⁿ) o amino (-NHRⁿ).

Un «grupo sustituyente», tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo seleccionado de entre las siguientes fracciones:

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

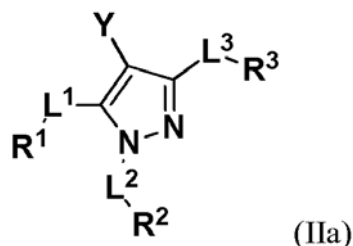
Un «sustituyente de tamaño limitado» o «grupo sustituyente de tamaño limitado», tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo seleccionado de entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un «grupo sustituyente», donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₄-C₈ sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido.

Un «sustituyente inferior» o «grupo sustituyente inferior», tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo seleccionado de entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un «grupo sustituyente», donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido.

El término «aproximadamente» usado en el contexto de un valor numérico indica un intervalo de +/-10 % del valor numérico, salvo que se indique expresamente lo contrario.

60 II. Compuestos

En algunas realizaciones se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto según la Fórmula (IIa).



5

En algunas realizaciones, el compuesto para su uso tiene la estructura de la Fórmula (IIa). En algunas realizaciones, L³ es un enlace, o alquileo sustituido o no sustituido, y R³ es arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es fenilo sustituido o no sustituido o tienilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es tienilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es un tienilo sustituido por cloro. En algunas realizaciones, R³ es piridilo sustituido o no sustituido o piridazinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es piridilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es piridazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es pirimidinilo sustituido o no sustituido o furilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es pirimidinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es furilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es morfolinilo sustituido o no sustituido, u oxanilo sustituido o no sustituido, u oxetanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es morfolinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es oxanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es oxetanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es benzodioxinilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es benzodioxinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es naftilo no sustituido. En algunas realizaciones, R³ es fenilo sustituido o no sustituido. Y es flúor.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIa) donde L³ es $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, y R³ es alquilo sustituido o no sustituido.

25

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIa) donde L³ es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$, y R⁵ es hidrógeno o alquilo, y R³ es alquilo sustituido o no sustituido.

Además de cualquier realización anterior donde el compuesto para su uso tiene la estructura de la Fórmula (IIa), en algunas realizaciones, L¹ es $-\text{NR}^4$, R⁴ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido y R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un piridilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un piridazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un pirimidinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un tienilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un tienilo sustituido por cloro. En algunas realizaciones, R¹ es un furilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un morfolinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un oxanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un oxetanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un morfolinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un oxanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es un oxetanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es benzodioxinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es naftilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es benzodioxinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es naftilo no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido o no sustituido.

Además de cualquier realización anterior donde el compuesto para su uso tiene la estructura de Fórmula (IIa), en algunas realizaciones, L² es un enlace. En algunas realizaciones, R² es hidrógeno. En algunas realizaciones, L² es alquileo sustituido o no sustituido o $-\text{C}(\text{O})-$, y R² es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido heteroarilo o sustituido o no sustituido. En algunas

50

- realizaciones, R² es un piridilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un piridazinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un pirimidinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un tienilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un furilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un piridilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un piridazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un pirimidinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un tienilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un furilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un morfolinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un oxanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un oxetanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un morfolinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un oxanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es un oxetanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es benzodioxinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es naftilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R² es benzodioxinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es naftilo no sustituido. En algunas realizaciones, R² es fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, Y es flúor.
- 15 En la presente memoria se proporcionan compuestos de ejemplo, por ejemplo, compuestos aromáticos multisustituídos, según la presente descripción. En la Tabla A siguiente se describe el número del compuesto (comp), el nombre químico (es decir, nombre de la International Union of Pure and Applied Chemistry [IUPAC]), el peso molecular (masa calculada PM_{calc}) y la actividad biológica (es decir, la inhibición de la actividad en un ensayo de trombina).
- 20 Para la Tabla A siguiente, los compuestos descritos se sometieron a ensayo para inhibición de la actividad de proteasa de trombina tal como se describe en la presente memoria. En la Tabla A, el nivel de inhibición en el ensayo de trombina está indicado del modo siguiente: a: IC₅₀ ≤ 0,1 μM; b: 0,1 μM < IC₅₀ < 1 μM; c: IC₅₀ ≥ 1 μM. En consecuencia, en algunas realizaciones, se proporciona un compuesto tal como se expone expresamente en la
- 25 Tabla A siguiente.

Tabla A

Nº compuesto	Nombre IUPAC	PM	Actividad de trombina
1	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(1-[5-(dimetilamino)naftalen-1-il]sulfonilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	648	a
2	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	462	c
3	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	400	a
4	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	416	a
5	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	430	a
6	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	399	a
7	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metoxi-2-metilpropan-1-ona	415	a
8	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	415	a
9	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	429	a
10	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	392	a

ES 2 791 749 T3

11	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	394	a
12	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-metoxi-2-metilpropan-1-ona	408	a
13	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-(2-metoxietoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ona	466	a
14	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	408	a
15	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	422	a
16	1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)fenil]pirrolidin-2-ona	475	a
17	1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)fenil]pirrolidin-2-ona	553	a
18	1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetan-1-ol	540	c
19	1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-il)fenil]pirrolidin-2-ona	525	a
20	1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(furan-3-carbonil)-1H-pirazol-3-il)fenil]pirrolidin-2-ona	485	c
21	1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	399	b
22	1-[5-(bencilamino)-4-fluoro-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	352	a
23	1-[5-(bencilamino)-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	351	a
24	1-benzoil-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	420	a
25	1-benzoil-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-5-(oxan-4-il)-1H-pirazol-3-amina	420	c
26	2-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-carbonil)fenil 5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonato	661	b
27	4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-carbonil)fenil 5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonato	661	c
28	4-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)fenil]morfolin-3-ona	491	a
29	6-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona	460	a
30	6-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol	512	c
31	6-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona	510	a
32	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	478	a
33	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-	477	a

ES 2 791 749 T3

	4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina		
34	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-5-amina	470	a
35	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-4-fluoro-5-(oxan-4-il)-1H-pirazol-3-amina	478	c
36	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	480	a
37	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina	479	a
38	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-5-amina	472	a
39	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-fluoro-5-(oxan-4-il)-1H-pirazol-3-amina	480	c
40	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(1-[5-(dimetilamino)naftalen-1-il]sulfonilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-5-amina	682	c
41	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	450	a
42	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina	449	a
43	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina	443	a
44	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina	442	a
45	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-5-(oxan-4-il)-1H-pirazol-3-amina	450	c
46	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(3-metiloxetano-3-carbonil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina	406	c
47	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(4-metiloxano-4-carbonil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	442	a
48	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(4-metiloxano-4-carbonil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina	434	a
49	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(furan-3-carbonil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	410	a
50	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(furan-3-carbonil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina	409	a
51	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(furan-3-carbonil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina	402	a
52	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-[4-(2-metoxietoxi)benzoil]-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	494	a
53	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-[4-(morfolin-4-il)benzoil]-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	505	a
54	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1-(tiofen-3-carbonil)-1H-pirazol-5-amina	426	a
55	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-5-(1-[5-(dimetilamino)naftalen-1-il]sulfonilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-amina	682	c

56	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-N-[4-fluoro-3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metoxibenzamida	510	c
57	N-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-carbonil)fenil]-5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonamida	667	a
58	N-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-carbonil)fenil]-5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonamida	660	a
59	N-bencil-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina	402	a
60	N-bencil-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina	401	a
61	[1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-1-carbonil)ciclopropil]metanol	414	a
62	[1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-carbonil)ciclopropil]metanol	406	a

Los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros y mezclas de los compuestos, que incluyen compuestos marcados isotópicamente y marcados con radio. Véase por ejemplo, Goding, 1986, MONOCLONAL ANTIBODIES PRINCIPLES AND PRACTICE; Academic Press, p. 104. Dichos isómeros pueden aislarse por técnicas de resolución estándar, que incluyen por ejemplo, cristalización fraccionaria, cromatografía quiral y similares. Véase por ejemplo, Eliel, E. L. & Wilen S. H., 1993, STEREOCHEMISTRY IN ORGANIC COMPOUNDS; John Wiley & Sons, Nueva York.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria tienen centros asimétricos y pueden darse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereoisómeros individuales, con todas las formas isoméricas así como mezclas de los mismos que se contemplan para su uso en los compuestos y procedimientos descritos en la presente memoria. Los compuestos contemplados para su uso en los compuestos y procedimientos descritos en la presente memoria no incluyen aquellos que según lo que se sabe en la técnica son inestables para su síntesis y/o aislamiento.

Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos descritos en la presente memoria, ya sean radiactivos o no, están comprendidas en el alcance contemplado.

En algunas realizaciones, los metabolitos de los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para los procedimientos descritos en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos contemplados en la presente memoria se proporcionan en forma de un profármaco. El término «profármaco» se refiere a un compuesto que puede convertirse en un compuesto (por ejemplo, un compuesto biológicamente activo) descrito en la presente memoria *in vivo*. Los profármacos pueden ser útiles por diversas razones conocidas en la técnica, que incluyen por ejemplo, facilidad de administración debida, por ejemplo, a una mejora de la biodisponibilidad en administración oral y similares. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas en los compuestos biológicamente activos. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto que se administra en forma de éster (es decir, el «profármaco») para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad del agua es perjudicial para la movilidad pero que a continuación se hidroliza metabólicamente en el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en DESIGN OF PRODRUGS (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985), que se incorporan en la presente memoria como referencia para el fin limitado que describen los procedimientos y la preparación de derivados de profármacos adecuados.

En consecuencia, en algunas realizaciones, los compuestos contemplados en la presente memoria se proporcionan en forma de un éster del profármaco. El término «éster del profármaco» se refiere a derivados de los compuestos descritos en la presente memoria formados por la adición de cualquiera de diversos grupos de formación de éster, por ejemplo, grupos conocidos en la técnica, que son hidrolizados en condiciones fisiológicas. Los ejemplos de grupos éster de profármacos incluyen pivaloiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo, así como otros

de dichos grupos conocidos en la técnica, que incluyen un grupo (5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo. Otros ejemplos de grupos éster de profármacos pueden encontrarse, por ejemplo, en T. Higuchi y V. Stella, en «Prodrugs as Novel Delivery Systems», Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); y BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN: THEORY AND APPLICATION, editado por E. B. Roche, Pergamon Press: Nueva York, 14-21 (1987) (que proporciona ejemplos de ésteres útiles como profármacos para compuestos que contienen grupos carboxilo). Cada una de las referencias mencionadas anteriormente se incorpora en la presente memoria como referencia para el fin limitado de describir grupos de formación de ésteres que pueden formar ésteres de profármacos.

En algunas realizaciones, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos descritos en la presente memoria útiles para los procedimientos descritos en la presente memoria cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con un reactivo enzimático o químico adecuado.

Algunos compuestos descritos en la presente memoria pueden existir tanto en formas no solvatadas como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y están comprendidas dentro del alcance de los compuestos contemplados. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los compuestos y procedimientos contemplados en la presente memoria y pretenden estar incluidas en el alcance descrito en la presente memoria.

20 III. Actividades biológicas

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria muestran actividad inhibitoria frente a trombina con actividades $\geq 1 \mu\text{M}$, por ejemplo, de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 μM o incluso más. En algunas realizaciones, los compuestos muestran actividad inhibitoria frente a trombina con actividades de entre 0,1 μM y 1 μM , por ejemplo, aproximadamente de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 μM . En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria muestran actividad inhibitoria frente a trombina con actividades $\leq 0,1 \mu\text{M}$, por ejemplo, de aproximadamente 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 nM. También se contemplan los intervalos de valores que usan una combinación de cualquiera de los valores recogidos en la presente memoria como límites superiores y/o inferiores, por ejemplo, pero sin limitarse a, 1-10 nM, 10-100 nM, 0,1-1 μM , 1-10 μM , 10-100 μM , 100-200 μM , 200-500 μM o incluso 500-1.000 μM . En algunas realizaciones, la actividad inhibitoria está en el intervalo de aproximadamente 1-10 nM, 10-100 nM, 0,1-1 μM , 1-10 μM , 10-100 μM , 100-200 μM , 200-500 μM o incluso 500-1.000 μM . Debe entenderse que con fines de cuantificación, los términos «actividad», «actividad inhibitoria», «actividad biológica», «actividad de trombina» y similares en el contexto de un compuesto inhibitorio descrito en la presente memoria pueden cuantificarse en diversas formas conocidas en la técnica. Salvo que se indique lo contrario, tal como se usa en la presente memoria dichos términos se refieren a IC_{50} en el sentido acostumbrado (es decir, concentración para conseguir la inhibición semimáxima).

La actividad inhibitoria frente a trombina inhibe a su vez el proceso de coagulación sanguínea. En consecuencia, los compuestos descritos en la presente memoria están indicados en el tratamiento o abordaje de trastornos trombóticos. En algunas realizaciones, una dosis o una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria será aquella que sea suficiente para alcanzar una concentración plasmática del compuesto o de su metabolito o metabolitos activos dentro de un intervalo descrito en la presente memoria, por ejemplo, aproximadamente 1-10 nM, 10-100 nM, 0,1-1 μM , 1-10 μM , 10-100 μM , 100-200 μM , 200-500 μM o incluso 500-1.000 μM , preferentemente aproximadamente 1-10 nM, 10-100 nM o 0,1-1 μM . Sin desear verse limitado por ninguna teoría, se cree que dichos compuestos están indicados en el tratamiento o abordaje de trastornos trombóticos.

IV. Procedimientos de tratamiento y prevención de la enfermedad

50 Trombosis. Las enfermedades trombóticas son las indicaciones primarias de inhibición de la trombina, ya que la posición de la trombina en la cascada de coagulación y, a su vez, la importancia de la cascada de coagulación en la progresión de los procesos de coagulación sanguínea. Sin embargo, sin desear verse limitado por ninguna teoría, se cree que la cascada de coagulación en general, y de trombina en particular, es importante en otros diversos estados patológicos.

Se ha descubierto que los compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo, compuestos aromáticos multisustituídos, muestran acción inhibitoria frente a la trombina (factor de coagulación sanguínea activado II; EC 3.4.21.5). Este inhibe a su vez el proceso de coagulación sanguínea.

60

Esta acción inhibitoria es útil en el tratamiento de diversos trastornos tromboticos, tales como, pero sin limitarse a, enfermedades vasculares agudas tales como síndromes coronarios agudos; tromboembolias venosas, arteriales y cardiogénicas; la prevención de otros estados tales como coagulación intravascular diseminada, u otras condiciones que implican la presencia o la formación potencial de un trombo por coágulo sanguíneo. Otras indicaciones para procedimientos descritos en la presente memoria incluyen las siguientes.

Cáncer. Desde hace tiempo se ha reconocido que la progresión del cáncer está acompañada por trombosis venosa, pero no se ha entendido de qué forma está relacionado con la enfermedad. A partir de varios ensayos clínicos que estudian el tratamiento de VTE, los metaanálisis han mostrado que las heparinas de bajo peso molecular (LMWH) mejoran la supervivencia global en subgrupos de pacientes con cáncer. Véase por ejemplo, Zacharski, L. R. & Lee, A. Y., 2008, *Expert Opin Investig Drugs*, 17:1029-1037; Falanga, A. & Piccioli, A., 2005, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11:403-407; Smorenburg, S. M., y col., 1999, *Thromb Haemost*, 82:1600-1604; Hettiarachchi, R. J., y col., 1999, *Thromb Haemost*, 82:947-952. Este hallazgo se sustanció en posteriores ensayos clínicos que medían específicamente la supervivencia de pacientes con cáncer. Véase por ejemplo, Lee, A. Y. y col., 2005, *J Clin Oncol*, 23:2123-2129; Klerk, C. P. y col., *J Clin Oncol* 2005, 23:2130-2135; Kakkar, A. K., y col., 2004, *J Clin Oncol*, 22:1944-1948; Altinbas, M., y col., 2004, *J Thromb Haemost*, 2:1266-1271.

Más recientemente, los investigadores se han centrado en el efecto anticanceroso específico de los ITD. Por ejemplo, se demostró que la heparina prolongaba significativamente la supervivencia de pacientes con cáncer microcítico limitado. Véase por ejemplo, Akl, E. A., y col., 2008, *J Exp Clin Cancer Res*, 27:4. Otros investigadores encontraron que el uso sistémico de argatrobán reducía la masa tumoral y prolongaba el tiempo de supervivencia en modelos de gliomas en ratas que llevaban a la conclusión de que el argatrobán debía considerarse un nuevo producto terapéutico para el glioma, un tipo de cáncer notablemente difícil de tratar. Véase por ejemplo, Hua, Y., y col., 2005, *Acta Neurochir*, Supl. 2005, 95:403-406; Hua, Y., y col., 2005, *J Thromb Haemost*, 3:1917-1923. Muy recientemente, se demostró que el etexilato de dabigatrán, un ITD aprobado recientemente por la FDA (véase por ejemplo, Hughes, B., 2010, *Nat Rev Drug Discov*, 9:903-906) para indicaciones de TVP, inhibía tanto la invasión como la metástasis de tumores de mama malignos. Véase por ejemplo, DeFeo, K. y col., 2010, *Thrombosis Research*, 125 (Suplemento 2): S188-S188; Defeo, K., y col., 2010, *Cancer Biol Ther*, 10:1001-1008. Así, el tratamiento con etexilato de dabigatrán llevó a una reducción del 50 % en el volumen tumoral a las 4 semanas sin pérdida de peso en ratones tratados. El etexilato de dabigatrán también redujo las células tumorales en la sangre y sus micrometástasis en el 50-60 %. Estos investigadores concluyeron que el etexilato de dabigatrán puede ser beneficioso no sólo para prevenir episodios tromboticos en pacientes con cáncer, sino también como terapia auxiliar para tratar tumores malignos.

Además, la hirudina y la LMWH nadroparina redujeron muy sustancialmente el número de metástasis pulmonares cuando se administraron antes de la inoculación de células cancerosas. Véase por ejemplo, Hu, L., y col., 2004, *Blood*, 104:2746-51.

Se ha encontrado que el inhibidor de trombina *de novo* d-Arg-Oic-Pro-d-Ala-Phe(p-Me) bloquea la invasión estimulada por la trombina de la línea celular de cáncer de próstata PC-3 de una forma dependiente de la concentración. Véase por ejemplo, Nieman, M. T., y col., 2008, *J Thromb Haemost*, 6:837-845. Se observó una tasa reducida de crecimiento tumoral en ratones a los que se administró una dosis con el pentapéptido a través de su agua potable. Los ratones mostraron también una reducción de varias veces el tamaño tumoral y una reducción del peso total del tumor en comparación con un ratón no tratado. El estudio al microscopio de los tumores tratados mostró un número reducido de grandes vasos sanguíneos concluyendo así que el pentapéptido interfirió con la angiogénesis tumoral. Nieman, M. T., y col., *Thromb Haemost*, 104:1044-8.

A la luz de estos estudios y otros relacionados, se sugiere que los anticoagulantes influyen en la metástasis tumoral; es decir, los procesos de angiogénesis, adhesión de células cancerosas, migración e invasión. Véase por ejemplo, Van No orden, C. J., y col., 2010, *Thromb Res*, 125 Supl 2: S77-79.

Fibrosis. Varios estudios han mostrado la utilidad de la terapia anticoagulante en los trastornos fibróticos. Por ejemplo, en un modelo de rata de lesión hepática crónica inducida por CCl₄, el ITD SSR182289 redujo significativamente la fibrogénesis hepática después de 7 semanas de administración. Se realizaron observaciones similares en otros estudios usando las LMWH nadroparina, tinzaparina, enoxaparina y dalteparina sódica. Véase por ejemplo, Duplantier, J. G., y col., 2004, *Gut*, 53:1682-1687; Abdel-Salam, O. M., y col., 2005, *Pharmacol Res*, 51:59-67; Assy, N., y col., 2007, *Dig Dis Sci*, 52:1187-1193; Abe, W., y col., 2007, *J Hepatol*, 46:286-294.

En otro ejemplo, el ITD melagatrán redujo enormemente la lesión por reperusión isquémica en un modelo de trasplante de riñón en el gran cerdo blanco. Esto condujo a una mejora muy sustancial en la supervivencia de

injertos renales a los 3 meses. Véase por ejemplo, Favreau, F., y col., 2010, *Am J Transplant*, 10:30-39.

Estudios recientes han demostrado que en un modelo de ratón inducido por bleomicina de la fibrosis pulmonar, el tratamiento con etexilato de dabigatrán redujo episodios profibróticos importantes en fibroblastos pulmonares, que incluyen la producción de factor de crecimiento de tejido conjuntivo y colágeno. Véase por ejemplo, Silver, R. M., y col., 2010, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181:A6780; Bogatkevich, G. S., y col., 2009, *Arthritis Rheum*, 60:3455-3464.

Las anteriores evidencias experimentales apuntan a una estrecha relación entre trombina y fibrosis y sugieren nuevas oportunidades terapéuticas para fibrosis usando inhibidores de la trombina. Véase por ejemplo, Calvaruso, V., y col., 2008, *Gut*, 57:1722-1727; Chambers, R. C., 2008, *Br J Pharmacol*, 153 Suppl 1:S367-378; Chambers, R. C. & Laurent, G. J., 2002, *Biochem Soc Trans*, 30:194-200; Howell, D. C., y col., 2001, *Am J Pathol*, 159:1383-1395.

Enfermedad de Alzheimer. Experimentos muy recientes confirman altos niveles de trombina en las células endoteliales encefálicas de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Mientras los niveles de trombina «normales» se han relacionado con funciones reguladoras del SNC, la acumulación de trombina en el encéfalo es tóxica. Se ha encontrado también que el inhibidor de trombina neural Proteasa Nexina 1 (PN-1) está reducido de forma significativa en el encéfalo en la enfermedad de Alzheimer, a pesar del hecho de que los niveles de ARNm de PN-1 no cambian. Estas observaciones han llevado a algunos investigadores a sugerir que la reducción de trombina residente en el SNC demostrará utilidad en el tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer (EA). Véase por ejemplo, Vaughan, P. J., y col., 1994, *Brain Res*, 668:160-170; Yin, X., y col., 2010, *Am J Pathol*, 176:1600-1606; Akiyama, H., y col., 1992, *Neurosci Lett*, 146:152-154.

Esclerosis múltiple. Los investigadores mostraron que el tratamiento con hirudina en un modelo animal de esclerosis múltiple (EM) mostró una mejora muy sustancial en la gravedad de la enfermedad. Véase por ejemplo, Han, M. H., y col., 2008, *Nature*, 451:1076-1081. Se obtuvieron resultados similares después del tratamiento con heparina (un ITD) y sulfato de dermatano, otro inhibidor de la coagulación. Véase por ejemplo, Chelmicka-Szorc, E. & Arnason, B. G., 1972, *Arch Neurol*, 27:153-158; Inaba, Y., y col., 1999, *Cell Immunol*, 198:96-102. Otra evidencia muestra que la antitrombina III presente en la naturaleza tiene efectos antiinflamatorios en enfermedades tales como la endotoxemia y otras condiciones relacionadas con la septicemia. Véase por ejemplo, Wiedermann, C. J. & Romisch, J., 2002, *Acta Med Austriaca*, 29:89-92. Los inhibidores de la trombina presentes en la naturaleza se sintetizan supuestamente *in situ* y tienen papeles protectores en la inflamación del SNC. Por tanto, la inhibición de la trombina terapéutica se ha propuesto como un posible tratamiento de la EM. Véase por ejemplo, Luo, W., y col., 2009, En: *THROMBIN*, Maragoudakis, M. E.; Tsopanoglou, N. E., Ed. Springer Nueva York: 2009; pág. 133-159.

Dolor. En un modelo de dolor en ratas con lesión parcial del nervio ciático, la hirudina intratecal impidió el desarrollo de dolor neuropático y contuvo las respuestas dolorosas durante 7 días. Los investigadores encontraron que después de la lesión, el dolor neuropático estaba mediado por la generación de trombina, que a su vez activaba el receptor PAR-1 en la médula espinal. La hirudina inhibió la generación de trombina y finalmente condujo al alivio del dolor. Véase por ejemplo, Garcia, P. S., y col., 2010, *Thromb Haemost*, 103:1145-1151; Narita, M., y col., 2005, *J Neurosci*, 25:10000-10009. Los investigadores postulan que la trombina y los PAR intervienen no sólo como parte de la cascada de coagulación, sino en la inflamación, la nocicepción y el neurodesarrollo. El desarrollo de un ITD para intersecar una farmacología no aprovechada conducirá a productos terapéuticos contra el dolor distintos de los opioides y los AINE, cuyos inconvenientes están bien documentados. Véase por ejemplo, Garcia 2010, *Id*.

El uso incluye la administración de un compuesto de la Fórmula (IIa) tal como se describe en la presente memoria, un compuesto tal como se indica en la Tabla A, una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo o una composición farmacéutica del mismo, a un sujeto necesitado del mismo en una cantidad efectiva para tratar la enfermedad o trastorno. Los términos «cantidad terapéuticamente efectiva», «cantidad efectiva para tratar», «cantidad efectiva para prevenir» y similares se refieren a aquella cantidad de fármaco o agente farmacéutico (por ejemplo, compuesto o composición farmacéutica descritos en la presente memoria) que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo analizado por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno trombótico. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno trombótico es un síndrome coronario agudo, tromboembolia venosa, tromboembolia arterial o tromboembolia cardiogénica. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno trombótico es síndrome coronario agudo. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno trombótico es tromboembolia venosa. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno trombótico es tromboembolia arterial. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno trombótico es tromboembolia cardiogénica.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es fibrosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, dolor o cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es esclerosis múltiple.

5

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es fibrosis. En algunas realizaciones que contemplan fibrosis, el procedimiento se dirige a tratar una lesión hepática crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es lesión por reperfusión isquémica. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es fibrosis pulmonar.

10 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es dolor. En algunas realizaciones, el dolor es dolor neuropático.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer microcítico limitado. En algunas realizaciones, el cáncer es un glioma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama maligno. En algunas realizaciones, el cáncer es una micrometástasis. En algunas realizaciones, la micrometástasis es de la sangre o el hígado. En algunas realizaciones, el cáncer es una metástasis pulmonar. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata.

15

En otra variante de la descripción se proporciona un procedimiento para prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto. El procedimiento incluye la administración de un compuesto de la Fórmula (IIA) tal como se describe en la presente memoria, el compuesto tal como se indica en la Tabla A en la presente memoria, una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, a un sujeto necesitado del mismo en una cantidad efectiva para prevenir la enfermedad o trastorno.

20

25 En algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno es un trastorno trombotico. En algunas realizaciones, el trastorno trombotico es síndrome coronario agudo, tromboembolia venosa, tromboembolia arterial o tromboembolia cardiogénica. En algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno es coagulación intravascular diseminada. En algunos ejemplos, el trastorno trombotico implica la presencia o la formación potencial de un trombo de coágulo sanguíneo.

30 De forma adicional a esta variante, en algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno es fibrosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, dolor o cáncer. En algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno es fibrosis. En algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer. En algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno es esclerosis múltiple. En algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno es dolor. En algunos ejemplos, la enfermedad o trastorno es cáncer.

35

V. Ensayos

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden someterse a ensayo, por diversos procedimientos conocidos en la técnica y descritos en la presente memoria, para inhibición de la actividad biológica, por ejemplo, la actividad de proteasa, de diversas proteínas, por ejemplo, trombina. Por ejemplo, la actividad de la proteasa de dichas proteínas, por ejemplo, trombina, puede vigilarse usando un sustrato cromóforo como, por ejemplo, un sustrato peptídico de p-nitroanilida, que tras hidrólisis libera p-nitroanilida, que a su vez da lugar a un cambio de color que puede determinarse por medios espectrofotométricos. Véase, por ejemplo, Lottenberg, R, y col., 1983, *Biochemica et Biophysica Acta*, 752:539-557. En consecuencia, el cambio de color puede vigilarse con un espectrofotómetro, por ejemplo, a 405 nm para proporcionar una señal que es directamente proporcional a la actividad proteolítica de la enzima.

40

45

La actividad de trombina referida en la presente memoria (por ejemplo, Tabla A) se obtuvo del modo siguiente. La trombina humana se obtuvo de Haematologic Technologies Inc. El sustrato cromógeno S-2238 se obtuvo de DiaPharma. La trombina se sometió a ensayo en tampón que contenía Tris 0,05 M (pH 7,4), NaCl 0,015 M y PEG-8000 al 0,01 %. La concentración final de enzima usada fue 3 nM de trombina. La concentración final de sustrato usada fue 125 μ M de S-2238 para trombina. Todos los ensayos se realizaron en placas de microvaloración de 96 pocillos a temperatura ambiente (RT). La enzima y el inhibidor se preincubaron durante 10 minutos y a continuación se añadió el sustrato y se leyó a 405 nm en un espectrofotómetro SpectraMax Plus (Molecular Devices). Los valores de IC₅₀ del inhibidor se determinaron añadiendo compuesto de prueba en forma de diluciones en serie tres veces de diez puntos en solución de tampón, tal como se conoce en la técnica. La placa se leyó a 10 minutos después de añadir el sustrato. El IC₅₀ se calculó representando gráficamente el porcentaje (%) de inhibición con respecto a la concentración del compuesto y ajustando los datos a una curva sigmoidea de cuatro parámetros restringida, tal como se conoce en la técnica.

50

60

VI. Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIa) tal como se describe en la presente memoria, un compuesto tal como se indica en la Tabla A en la presente memoria, o una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto se indica en la Tabla A en la presente memoria.

El término «sales farmacéuticamente aceptables» pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes en particular encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición básica pueden obtenerse por contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea neta o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición básica farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición ácida pueden obtenerse por contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea neta o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge y col., «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19). Algunos compuestos específicos descritos en la presente memoria contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición básica o ácida.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como sales, por ejemplo con ácidos farmacéuticamente aceptables. En consecuencia, los compuestos contemplados en la presente memoria incluyen dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos que incluyen mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por procedimientos conocidos para los expertos en la materia.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente por puesta en contacto de la sal con una base o ácido y aislamiento del compuesto progenitor de la forma convencional. La forma progenitora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores, donde está presente un grupo básico o ácido en la estructura, se incluyen también dentro del alcance de los compuestos contemplados en la presente memoria. Cuando está presente un sustituyente ácido, tal como -NH_2 , -COOH y -P(O)(OH)_2 , puede formarse la sal de amonio, sodio, potasio, calcio y similares, para su uso como forma de dosificación. Los grupos básicos, tales como radicales amino o heteroarilo básicos, o sales de piridilo y ácidas, tales como clorhidrato, bromhidrato, acetato, maleato, palmoato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y similares, pueden usarse como forma de dosificación.

Además, en las realizaciones donde está presente R-COOH , pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, metilo, etilo, terc-butilo, pivaloiloximetilo y similares, y los ésteres conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para su uso como formulaciones de profármacos o liberación sostenida.

A. Formulaciones

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse y administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación oral, parenteral y tópica. Así, los compuestos descritos pueden administrarse por inyección (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal). Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, intranasal. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por vía transdérmica. También se contempla que pueden usarse múltiples vías de administración (por ejemplo, intramuscular, oral, transdérmica) para administrar los compuestos descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en

la presente memoria pueden administrarse por vía oral en forma de comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, tabletas, pastillas, polvos, gránulos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires. La composición para uso oral puede contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de producir preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al gusto. En consecuencia, se proporcionan también composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos descritos en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio, carboximetilcelulosa o fosfato de sodio; (2) agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y (4) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Estos comprimidos pueden estar no recubiertos o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el aparato gastrointestinal y con ello proporcionar una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en la presente memoria, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración de comprimidos o un material de encapsulación.

Un compuesto descrito en la presente memoria, en forma de un compuesto libre o un profármaco, metabolito, análogo, derivado, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, puede administrarse, para aplicación *in vivo*, parenteralmente por inyección o por perfusión gradual con el tiempo. La administración puede ser intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intracavitaria o transdérmica. Para estudios *in vitro* los compuestos pueden añadirse o disolverse en un tampón biológicamente aceptable adecuado y añadirse a una célula o tejido.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de aglutinación necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente del 5 % al 70 % del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, mantequilla de cacao y similares. El término «preparación» pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación con un vehículo que proporciona una cápsula donde el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está así en asociación con él. De forma similar, se incluyen sellos y tabletas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y tabletas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o mantequilla de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma, por ejemplo por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes del tamaño conveniente, se deja enfriar y por tanto solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, pueden formularse preparaciones líquidas en solución en solución de polietilenglicol acuosa.

Cuando se necesita o se desea aplicación parenteral, las mezclas especialmente adecuadas para los compuestos descritos en la presente memoria son soluciones estériles inyectables, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, que incluyen supositorios. En particular, los vehículos para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de dextrosa, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, polímeros de bloque de polioxietileno y similares. Las ampollas son dosificaciones unitarias cómodas. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden incorporarse también en liposomas o administrarse mediante bombas o parches transdérmicos. Las mezclas farmacéuticas adecuadas para su uso en las composiciones y procedimientos farmacéuticos descritos en la presente memoria incluyen los descritos, por ejemplo, en PHARMACEUTICAL SCIENCES (17^a ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y el

documento WO 96/05309, cuyas enseñanzas se incorporan en la presente memoria como referencia.

En algunas realizaciones, las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, que incluyen solución salina y medio tamponado. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, vehículos intravenosos de Ringer lactados que incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (como los basados en dextrosa de Ringer) y similares. Los conservantes y otros aditivos también pueden estar presentes como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes de quelación, factores de crecimiento y gases inertes y similares.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizadores y agentes espesantes adecuados según lo que se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes de solubilización y similares.

La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o tableta en sí, o puede estar en un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación en dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 10.000 mg, más normalmente de 1,0 mg a 1.000 mg, muy normalmente de 10 mg a 500 mg, según la aplicación en particular y con la potencia del componente activo. Si se desea, la composición puede contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

Algunos compuestos pueden tener solubilidad limitada en agua y por tanto pueden requerir un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Dichos codisolventes incluyen: Polisorbato 20, 60 y 80; Pluronic F-68, F-84 y P-103; ciclodextrina; y aceite de ricino polioxilo 35. Dichos codisolventes se emplean normalmente en un nivel de entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 2 % en peso.

Puede ser deseable una viscosidad mayor que la de las soluciones acuosas simples para reducir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para reducir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de formulación y/o para mejorar de otro modo la formulación. Dichos agentes de formación de viscosidad incluyen, por ejemplo, polialcohol vinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina y sales del mismo, ácido hialurónico y sales del mismo, y combinaciones de lo anterior. Dichos agentes se emplean normalmente en un nivel de entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 2 % en peso.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir además componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Dichos componentes incluyen alto peso molecular, polímeros mucomiméticos aniónicos, polisacáridos de gelificación y sustratos de vehículos farmacológicos finamente divididos. Estos componentes se abordan en mayor detalle en las patentes de EE. UU. n.º 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; y 4.861.760. El contenido íntegro de estas patentes se incorpora en la presente memoria como referencia en su integridad para todos los fines.

Mediante el presente documento, se proporcionan procedimientos para mejorar la cicatrización de heridas y para mediar en la reparación tisular (que incluye pero no se limita a tratamiento de enfermedad vascular coronaria y periférica). Según estos procedimientos, un sujeto que tiene una herida o necesita una reparación tisular es tratado en el lugar de la herida o el tejido dañado o es tratado sistémicamente, con un compuesto descrito en la presente

memoria en forma de un compuesto libre o un profármaco, metabolito, análogo, derivado, solvato o sal farmacéuticamente aceptable.

- En general, los términos «que trata», «tratamiento» y similares se usan en la presente memoria con el significado de
- 5 que afectan a un sujeto, tejido o célula para obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una enfermedad o trastorno o un signo o síntoma del mismo, y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa para un trastorno y/o un efecto adverso atribuible a él. «Tratamiento» tal como se usa en la presente memoria cubre cualquier tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en un vertebrado, un mamífero, en particular un ser humano, e incluye: (a) prevención
- 10 de que se produzca la enfermedad o trastorno en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad o trastorno, al que todavía no se le ha diagnosticado que lo tiene; (b) inhibición de la enfermedad o trastorno, es decir, detención de su desarrollo; o (c) alivio o mejoría de la enfermedad o trastorno, es decir, inducción de la regresión de la enfermedad o trastorno.
- 15 Se proporcionan varias composiciones farmacéuticas útiles para mejorar enfermedades y trastornos que incluyen trombosis. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es un trastorno trombótico. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es síndrome coronario agudo, tromboembolia venosa, tromboembolia arterial o tromboembolia cardiogénica. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es fibrosis. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la enfermedad o
- 20 trastorno es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es dolor. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer. Las composiciones farmacéuticas según una realización se preparan formulando un compuesto descrito en la presente memoria en forma de un compuesto libre o un profármaco, metabolito, análogo, derivado, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, en solitario o de forma conjunta con otros agentes farmacéuticos, adecuados para su administración a un sujeto usando vehículos,
- 25 excipientes y aditivos o adyuvantes. Los vehículos o adyuvantes usados frecuentemente incluyen carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína de la leche, gelatina, almidón, vitaminas, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, polietilenglicoles y disolventes, tales como agua estéril, alcoholes, glicerol y alcoholes polihídricos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes.
- 30 Los conservantes incluyen antimicrobianos, antioxidantes, agentes de quelación y gases inertes. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones acuosas, excipientes no tóxicos, que incluyen sales, conservantes, tampones y similares, tal como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^a ed. Easton: Mack Publishing Co., 1405-1412, 1461-1487 (1975) y The National Formulary XIV, 14^a ed.
- 35 Washington: American Pharmaceutical Association (1975), cuyo contenido se incorpora en la presente memoria como referencia. El pH y la concentración exacta de los diversos componentes de la composición farmacéutica se ajustan según técnicas rutinarias en la técnica. Véase por ejemplo, Goodman y Gilman (eds.), 1990, THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS (7^a ed.).
- 40 Las composiciones farmacéuticas se preparan y administran preferentemente en dosis unitarias. Las dosis unitarias sólidas son comprimidos, cápsulas y supositorios. Para el tratamiento de un sujeto, dependiendo de la actividad del compuesto, la forma de administración, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o el trastorno, la edad y el peso corporal del sujeto, pueden usarse diferentes dosis diarias.
- 45 Sin embargo en ciertas circunstancias, pueden ser apropiadas dosis diarias mayores o menores. La administración de la dosis diaria puede realizarse por administración única en forma de una dosis unitaria individual o incluso varias dosis unitarias pequeñas y también por administraciones múltiples de dosis subdivididas en intervalos específicos.
- Las composiciones farmacéuticas contempladas en la presente memoria pueden administrarse de forma local o
- 50 sistémica en una dosis terapéuticamente efectiva. Las cantidades efectivas para su uso dependerán, naturalmente, de la gravedad de la enfermedad o trastorno y del peso o estado general del sujeto. Normalmente, las dosificaciones usadas *in vitro* pueden proporcionar una guía útil sobre las cantidades útiles para administración *in situ* de la composición farmacéutica, y los modelos animales pueden usarse para determinar dosificaciones efectivas para el tratamiento de trastornos particulares.
- 55 Se describen diversas consideraciones, por ejemplo, en Langer, 1990, *Science*, **249**: 1527; Goodman and Gilman's (eds.), 1990, *Id.*, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia y para todos los fines. Las dosificaciones para administración parenteral de agentes farmacéuticos activos pueden convertirse en dosificaciones correspondientes para administración oral multiplicando las dosificaciones parenterales por factores
- 60 de conversión apropiados. En cuanto a las aplicaciones generales, la dosificación parenteral en mg/m² multiplicado

1,8 = la dosificación oral correspondiente en miligramos («mg»). En cuanto a las aplicaciones en oncología, la dosificación parenteral en mg/m² multiplicado por 1,6 = la dosificación oral correspondiente en mg. Un adulto medio pesa aproximadamente 70 kg. Véase por ejemplo, Miller-Keane, 1992, *ENCYCLOPEDIA & DICTIONARY OF MEDICINE, NURSING & ALLIED HEALTH*, 5ª Ed., (W. B. Saunders Co.), pág. 1708 y 1651.

5 El procedimiento por el que el compuesto descrito en la presente memoria puede administrarse para uso oral estaría, por ejemplo, en una cápsula de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte o una cápsula de gelatina blanda, donde el ingrediente activo se mezcla con una mezcla de codisolventes, tal como PEG 400 que contiene Tween-20. Un compuesto descrito en la presente memoria también puede
10 administrarse en forma de una solución o suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. El compuesto puede administrarse generalmente por vía intravenosa o como una dosis oral de 0,1 µg a 20 mg/kg suministrada, por ejemplo, cada 3-12 horas.

15 Las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Pueden estar también en forma de cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

20 Las suspensiones acuosas contienen normalmente los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensión acuosa. Dichos excipientes pueden ser (1) agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; (2) agente de dispersión o humectación que puede ser (a) fosfátido presente en la naturaleza tal como lecitina; (b) un producto de condensación de un óxido de óxido con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno; (c) un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena
25 larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol; (d) un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o (e) un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitano.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según procedimientos conocidos usando los agentes de dispersión y humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y
35 disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijado blando que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

40 Un compuesto descrito en la presente memoria también puede administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura corriente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen mantequilla de cacao y polietilenglicoles.

45 Los compuestos descritos en la presente memoria tal como se usa en los procedimientos descritos en la presente memoria también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

50 Para uso tópico se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos descritos en la presente memoria.

Además, algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Dichos solvatos están comprendidos dentro del alcance de los procedimientos
55 contemplados en la presente memoria.

B. Dosificaciones efectivas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria incluyen composiciones donde el
60 ingrediente activo está contenido en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, en una cantidad efectiva para

conseguir su objetivo pretendido. La cantidad efectiva real para una aplicación en particular dependerá, entre otros, de la condición que se trata. Por ejemplo, cuando se administran en procedimientos para tratar la trombosis, dichas composiciones contendrán una cantidad de ingrediente activo eficaz para conseguir el resultado deseado (por ejemplo, reducir la extensión de la trombosis).

5

La dosificación y la frecuencia (dosis únicas o múltiples) del compuesto administrado pueden variar dependiendo de diversos factores, que incluyen vía de administración; tamaño, edad, sexo, estado de salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y extensión de los síntomas de la enfermedad que se trata (por ejemplo, si la enfermedad responde a la inhibición de trombina); presencia de otras enfermedades u otros problemas relacionados con la salud; clase de tratamiento concurrente; y complicaciones de cualquier enfermedad o régimen terapéutico. En conjunción con los procedimientos y compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse otros regímenes o agentes terapéuticos.

10

Para cualquier compuesto descrito en la presente memoria, la cantidad terapéuticamente efectiva puede determinarse inicialmente a partir de diversas técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, caracterización bioquímica de la inhibición de trombina, ensayos de cultivo celular y similares. Las concentraciones objeto serán aquellas concentraciones del compuesto o compuestos activos que sean capaces de reducir la actividad enzimática de trombina tal como se mide, por ejemplo, usando los procedimientos descritos.

15

Las cantidades terapéuticamente efectivas para su uso en seres humanos pueden determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, puede formularse una dosis para seres humanos para conseguir una concentración que se haya determinado como efectiva en animales. La dosificación en seres humanos puede ajustarse supervisando la inhibición de trombina y ajustando la dosificación en el sentido ascendente o descendente, tal como se describe anteriormente.

20

Las dosificaciones pueden modificarse dependiendo de los requisitos del paciente y del compuesto que se emplea. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de los procedimientos descritos en la presente memoria, debería ser suficiente para influir en una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente con el tiempo. El tamaño de la dosis se determinará también por la existencia, la naturaleza y la magnitud de cualquier efecto secundario adverso. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más bajas, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En algunas realizaciones de un procedimiento descrito en la presente memoria, el intervalo de dosificación es del 0,001 % al 10 % p/v. En algunas realizaciones, el intervalo de dosificación es del 0,1 % al 5 % p/v.

30

35

Las cantidades e intervalos de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado efectivos para la indicación clínica en particular que se trata. Así se proporcionará un régimen terapéutico que está proporcionado con la gravedad del estado patológico del individuo.

40

45

Mediante el uso de las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria, puede planificarse un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico efectivo que no produzca una toxicidad sustancial y siga siendo totalmente efectivo para tratar los síntomas clínicos mostrados por el paciente en particular. Esta planificación debería implicar la elección cuidadosa del compuesto activo considerando factores tales como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

En consecuencia, en algunas realizaciones, los niveles de dosificación de los compuestos descritos en la presente memoria tal como se usa en los presentes procedimientos son, por ejemplo, del orden aproximadamente de 0,1 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal, con un peso medio de los adultos de 70 kilogramos, con un intervalo de dosificación preferido de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal al día (de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1,4 gm por paciente al día). La cantidad del compuesto descrito en la presente memoria que puede combinarse con los materiales del vehículo para producir una dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 5 ug a 1 g de un compuesto descrito en la presente memoria con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 al 95 % de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán generalmente de aproximadamente 0,1 mg a 500 mg de un compuesto descrito en la presente memoria.

60

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular sometida a terapia.

5

C. Toxicidad

La relación entre la toxicidad y el efecto terapéutico para un compuesto en particular es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción entre LD₅₀ (cantidad del compuesto letal en el 50 % de la población) y ED₅₀ (cantidad del compuesto efectiva en el 50 % de la población). Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos. Los datos de índices terapéuticos obtenidos de ensayos *in vitro*, ensayos de cultivo celular y/o estudios con animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificaciones para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se sitúa preferentemente en un intervalo de concentraciones plasmáticas que incluyen la ED₅₀ con toxicidad baja o nula. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración usada. Véase, por ejemplo, Finigl y col., En: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Cap. 1, pág. 1, 1975. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el profesional individual a la vista de la condición del paciente y del procedimiento concreto en que se usa el compuesto. Para formulaciones *in vitro*, la formulación y la dosificación exactas pueden ser elegidas por el profesional individual a la vista de la condición del paciente y el procedimiento en concreto en que se usa el compuesto.

20

VII. Ejemplos

Los ejemplos que se muestran a continuación pretenden ilustrar determinadas realizaciones de la invención y no limitan el alcance de la invención. Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen el significado convencional en la técnica, salvo que se indique lo contrario. Las abreviaturas específicas incluyen las siguientes: Å = Ångström; Ac₂O = anhídrido acético; AcOH = ácido acético; ac = acuoso; Bt = benzotriazol; BOC = *N*-*tert*-butoxicarbonilo; br = ancho; *t*-BuOH = *tert*-butanol; °C = grado Celsius; d = doblete; DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; DCE = 1,2-dicloroetano; DCM = diclorometano; dd = doblete de dobletes; DIEA = dietilisopropilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; δ = desplazamiento químico (dado en ppm, salvo que se indique lo contrario); EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; eq = equivalente; Et₂O = éter dietílico; Et₃N = trietilamina; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; g = gramo; h (o hr) = hora; HOBt = hidroxibenzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; Hz = hertz; IC₅₀ = concentración inhibitoria al 50 % de inhibición; *J* = constante de acoplamiento (dada en Hz, salvo que se indique lo contrario); LC = cromatografía líquida; LHMDs = hexametildisilicada de litio; m = multiplete; M = molar; [M+H]⁺ = espectro de masas principal más H⁺; MS = espectro de masas; ms = tamices moleculares; MP = punto de fusión; Me₂NH = dimetilamina; MeOH = metanol; mg = miligramo; mL = mililitro; mM = milimolar; mmol = milimol; min = minuto; μL = microlitro; μM = micromolar; ng = nanogramo; nM = nanomolar; RMN = resonancia magnética nuclear; ppm = partes por millón; q = cuarteto; R_f = factor de retención; RT = temperatura ambiente; s = simplete; t = triplete; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; TLC = cromatografía de capa fina.

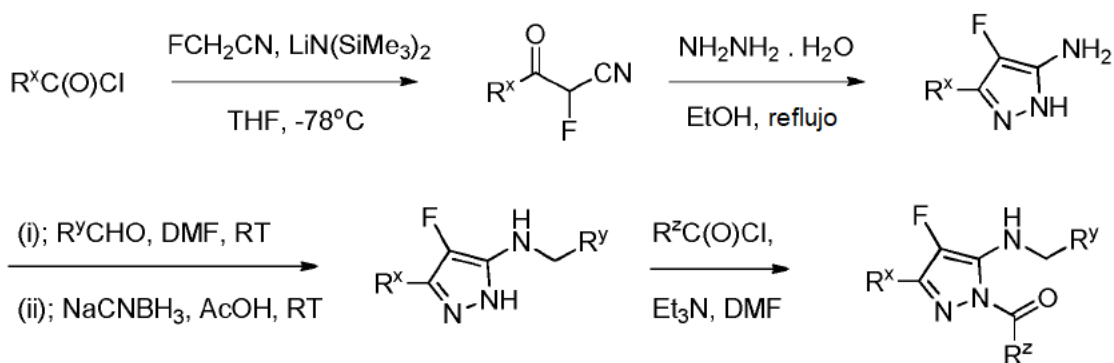
35

40

Ejemplo 1: Preparación del Producto intermedio 1

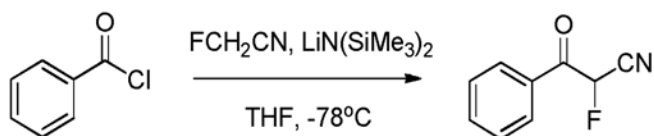
Esquema general I. En el Esquema general I mostrado a continuación se describe un esquema sintético útil para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria, donde los términos «R^x», «R^y» y «R^z» son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, u otros grupos evidentes para los expertos en la materia.

50



La síntesis del Producto intermedio 1 siguió el Procedimiento general 1 mostrado a continuación.

5 Procedimiento general 1

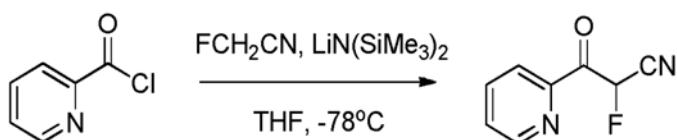


Producto intermedio 1

10 A una solución en frío (-78°C) de cloruro de benzoilo (5,0 mmol, 1,0 eq) y fluoroacetnitrilo (278 μL , 5,0 mmol, 1,0 eq) en THF en seco (15 mL) se le añadió una solución de LHMDS en THF (1 M, 10 mL, 10,0 mmol, 2,0 eq). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, y se añadió HCl 1 N gota a gota para alcanzar un pH 2. Se concentró la muestra a presión reducida para proporcionar el producto intermedio 1 en una forma pura suficiente para la etapa siguiente.

15

Ejemplo 2 - Preparación del Producto intermedio 2



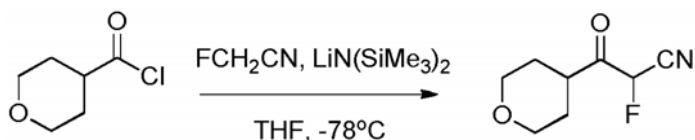
20

Producto intermedio 2

Se siguió el Procedimiento general 1 para obtener el Producto intermedio 2. Así, a una solución en frío (-78°C) de cloruro de picolinoilo (5,0 mmol, 1,0 eq) y fluoroacetnitrilo (278 μL , 5,0 mmol, 1,0 eq) en THF en seco (15 mL) se le añadió una solución de LHMDS en THF (1 M, 10 mL, 10,0 mmol, 2,0 eq). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, y se le añadió HCl 1 N gota a gota para alcanzar un pH 2. Se concentró la muestra a presión reducida para proporcionar el producto intermedio 2 en una forma pura suficiente para la etapa siguiente.

25

Ejemplo 3 - Preparación del Producto intermedio 3



30

Producto intermedio 3

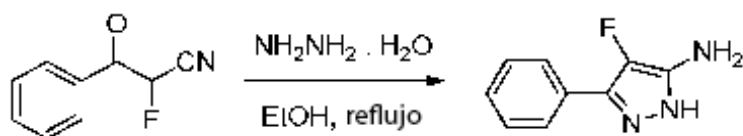
Se siguió el Procedimiento general 1 para obtener el Producto intermedio 3. Así, a una solución en frío (-78°C) de cloruro de piran-4-carbonilo (5,0 mmol, 1,0 eq) y fluoroacetronitrilo (278 µL, 5,0 mmol, 1,0 eq) en THF en seco (15 mL) se le añadió una solución de LHMDS en THF (1 M, 10 mL, 10,0 mmol, 2,0 eq). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, y se le añadió HCl 1 N gota a gota para alcanzar un pH 2. Se concentró la muestra a presión reducida para proporcionar el producto intermedio 3 en una forma pura suficiente para la etapa siguiente.

Ejemplo 4 - Preparación del Producto intermedio 4

La síntesis del Producto intermedio 4 siguió el procedimiento del Procedimiento general 2 mostrado a continuación.

10

Procedimiento general 2



15

Producto intermedio 1

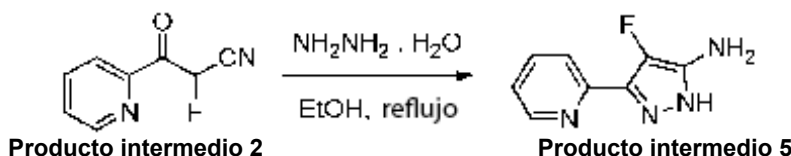
Producto intermedio 4

A una solución del Producto intermedio 1 (5,0 mmol) en etanol (15 mL) se le añadió hidracina monohidratada (582 µL, 12,0 mmol, 2,4 eq). Se calentó la reacción a reflujo durante 18 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (DCM) y se lavó con agua. Se concentró la fase orgánica para dar un producto en bruto que se purificó con columna de sílice, para proporcionar el producto intermedio 4 como un sólido marrón claro (0,56 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,80 (s, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 2H), 11,88 (s, 1H).

20

Ejemplo 5 - Preparación del Producto intermedio 5

25

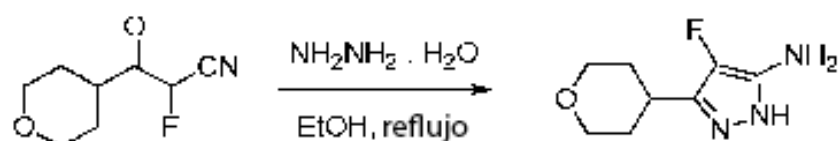


Producto intermedio 2

Producto intermedio 5

30 Se siguió el Procedimiento general 2 para convertir el Producto intermedio 2 en el Producto intermedio 5

Ejemplo 6 - Preparación del Producto intermedio 6



35

Producto intermedio 3

Producto intermedio 6

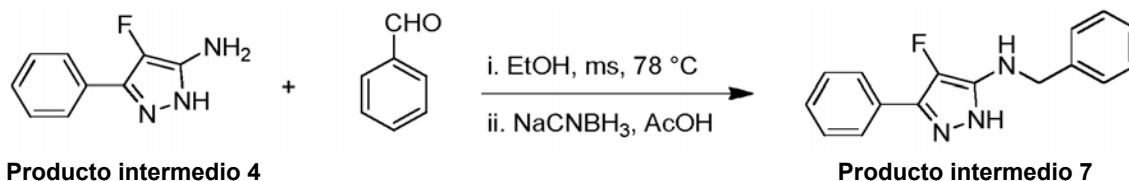
Se siguió el Procedimiento general 2 para convertir el Producto intermedio 3 en el Producto intermedio 6

40

Ejemplo 7 - Preparación del Producto intermedio 7

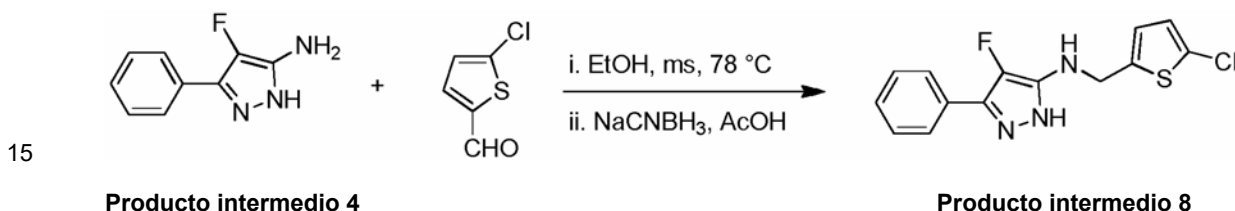
La síntesis del Producto intermedio 7 siguió el procedimiento del Procedimiento general 3 mostrado a continuación.

45 **Procedimiento general 3**



Se sometió a reflujo una solución del Producto intermedio 4 (12,4 mmol) y benzaldehído (24,8 mmol, 2 eq) en EtOH (20 mL) con tamices moleculares (polvo 4Å) durante 8 h. A continuación se añadió una cantidad catalítica de AcOH, NaCNBH₃ (1,6 g, 24,8 mmol, 2 eq) a 0°C con agitación durante 15 h a RT. Se destiló el disolvente, y se disolvió el residuo en EtOAc (200 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite® para eliminar los materiales inorgánicos. Se lavó el filtrado con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 20 mL), agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando un gradiente de disolvente del 0-10 % de MeOH-CHCl₃ como eluyente para proporcionar el producto intermedio 7.

Ejemplo 8 - Preparación del Producto intermedio 8

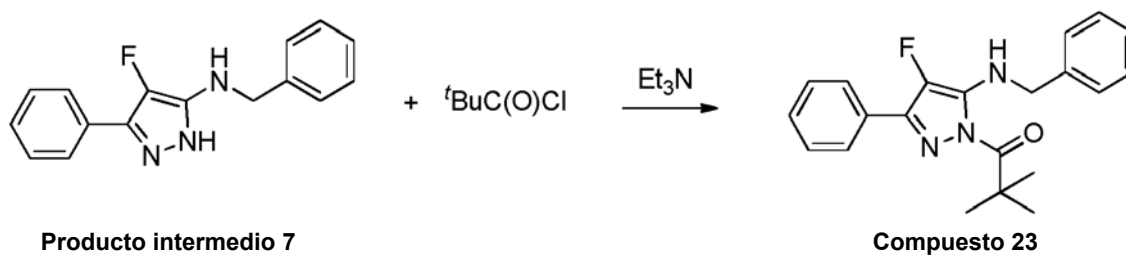


Se siguió el Procedimiento general 3 para convertir el Producto intermedio 4 en el Producto intermedio 8

Ejemplo 9 - Preparación del Compuesto 23

La síntesis de Compuesto 23 siguió el procedimiento del Procedimiento general 4 mostrado a continuación.

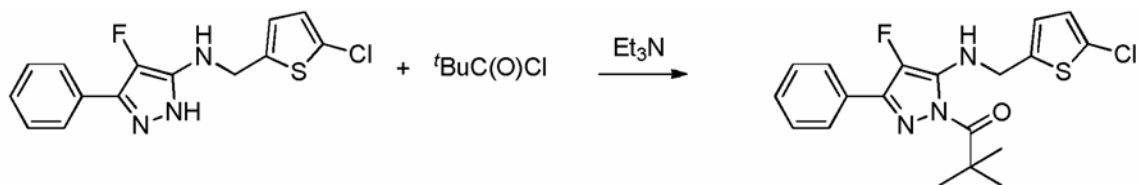
Procedimiento general 4



Se añadió cloruro de pivaloilo a una solución del Producto intermedio 7 en trietilamina (3 mL) a RT y se agitó durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (2 × 5 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL), salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando una mezcla de gradiente del 0-30 % de EtOAc-hexano como eluyente para proporcionar el Compuesto 23 (33 %).

PF 105-106°C; RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 4H), 7,25 (br s, 1H), 4,53 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H); MS: 352 [M + H]⁺.

Ejemplo 10 - Preparación del Compuesto 10



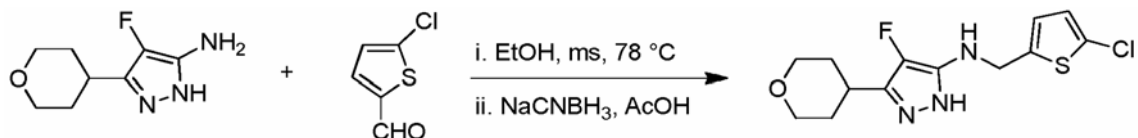
Producto intermedio 8

Compuesto 10

- 5 Se siguió el Procedimiento general 4 para convertir el Producto intermedio 8 en el Compuesto 10. Así, se añadió cloruro de pivaloilo a una solución del Producto intermedio 8 en trietilamina (3 mL) a RT y se agitó durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (2 × 5 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL), salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando una mezcla de gradiente del 0-30 % de EtOAc-hexano como eluyente para proporcionar el Compuesto 10 (35 %). RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,8-7,9 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,10-7,18 (m, 1H), 6,74-6,81 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H); MS: 392 [M + H]⁺.

Ejemplo 11 - Preparación del Producto intermedio 9

15



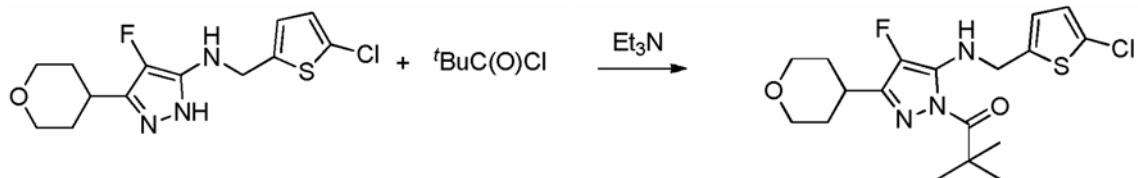
Producto intermedio 6

Producto intermedio 9

Se siguió el Procedimiento general 3 para convertir el Producto intermedio 6 en el Producto intermedio 9

20

Ejemplo 12 - Preparación del Compuesto 3



Producto intermedio 9

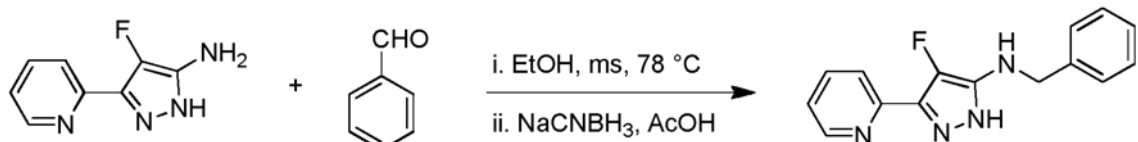
Compuesto 3

25

Se siguió el Procedimiento general 4 para convertir el Producto intermedio 9 en el Compuesto 3. Así, se añadió cloruro de pivaloilo a una solución del Producto intermedio 9 en trietilamina (3 mL) a RT y se agitó durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (2 × 5 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL), salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío.

- 30 Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando una mezcla de gradiente del 0-30 % de EtOAc-hexano como eluyente para proporcionar el Compuesto 3 (46 %). RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,03 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (br s, 2H), 4,54 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,01 - 4,06 (m, 2H), 3,50 - 3,57 (m, 2H), 2,89 - 2,93 (m, 1H), 1,87 - 1,91 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); MS: 400 [M + H]⁺.

35 Ejemplo 13 - Preparación del Producto intermedio 10

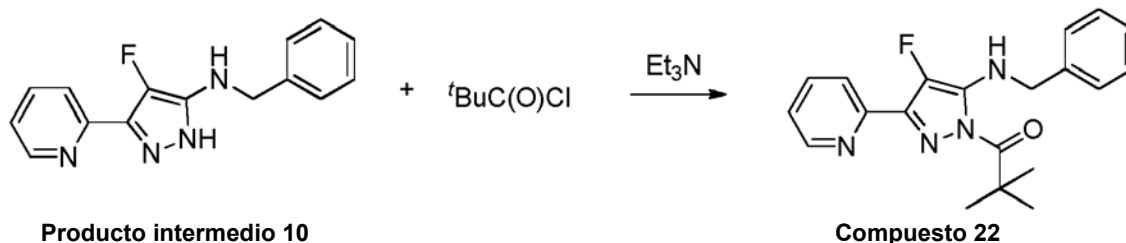


Producto intermedio 5

Producto intermedio 10

- 40 Se siguió el Procedimiento general 3 para convertir el Producto intermedio 5 en el Producto intermedio 10

Ejemplo 14 - Preparación del Compuesto 22



5

Producto intermedio 10**Compuesto 22**

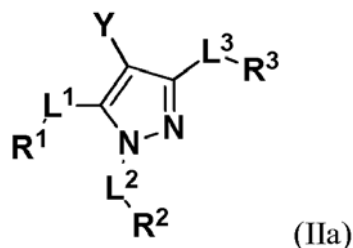
Se siguió el Procedimiento general 4 para convertir el Producto intermedio 10 en el Compuesto 22. Así, se añadió cloruro de pivaloilo a una solución del Producto intermedio 10 en trietilamina (3 mL) a RT y se agitó durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (2 × 5 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL), salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando una mezcla de gradiente del 0-30 % de EtOAc-hexano como eluyente para proporcionar el Compuesto 22 (40 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 8,6 (m, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 6H), 4,52 - 4,54 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); MS: 353,03 [M + H]⁺.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, teniendo el compuesto la Fórmula (IIa):

5



o una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo;

donde

- 10 L¹ es -NR⁴-;
 L² es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-, -NHSO₂- o -NR⁴-;
 L³ es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-, -NHSO₂- o -NR⁴-;
- 15 R¹ es alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 20 R³ es alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquenilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; e
- 30 Y es flúor,
 donde cualquier grupo L², L³, R² o R³ sustituido puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de entre las fracciones siguientes:
- 35 (A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y
- (B) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, C₃-C₈ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre:
- 40 (i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y
- (ii) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre:
- 45 (a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y
- (b) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido;
- 50 donde cualquier grupo R¹ o R⁴ sustituido puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de entre las fracciones siguientes:

- (C) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y
- 5 (D) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre:
- (iii) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y
- 10 (iv) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre:
- (c) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y
- 15 (d) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo, o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido;
- 20 donde «arilo» significa un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede tener un solo anillo o múltiples anillos; preferentemente de 1 a 3 anillos que están fusionados entre sí o enlazados de forma covalente; donde un arilo de anillo fusionado se refiere a múltiples anillos fusionados entre sí donde al menos uno de los anillos fusionados es un anillo de arilo; y
- 25 donde el término «heteroarilo» se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados; el término «heteroarilo» incluye grupos heteroarilo de anillos fusionados; donde un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo.
- 30 2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde L³ es un enlace, o alquileo sustituido o no sustituido, y R³ es arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
3. El compuesto para su uso según la reivindicación 2, donde R³ es fenilo sustituido o no sustituido o
- 35 heteroarilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R³ es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, tienilo sustituido o no sustituido y furilo sustituido o no sustituido; opcionalmente además donde R³ es tienilo sustituido por cloro.
- 40 4. El compuesto para su uso según la reivindicación 2, donde R³ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R³ es heterocicloalquilo seleccionado de entre el grupo que consiste en morfolinilo sustituido o no sustituido, oxanilo sustituido o no sustituido y oxetanilo sustituido o no sustituido.
5. El compuesto para su uso según la reivindicación 2, donde R³ es arilo de anillo fusionado sustituido o
- 45 no sustituido; opcionalmente donde R³ es arilo de anillo fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en benzodioxinilo sustituido o no sustituido y naftilo sustituido o no sustituido.
6. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o
- 50 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.
7. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R¹ es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, tienilo sustituido o no sustituido
- 55 y furilo sustituido o no sustituido; opcionalmente además donde R¹ es tienilo sustituido por cloro.
8. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, donde R¹ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R¹ es heterocicloalquilo seleccionado de entre el grupo que consiste en morfolinilo sustituido o no sustituido, oxanilo sustituido o no sustituido y oxetanilo sustituido o no sustituido.
- 60

9. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, donde R¹ es arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R¹ es arilo de anillo fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en benzodioxinilo sustituido o no sustituido y naftilo sustituido o no sustituido.
- 5 10. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R¹ es fenilo sustituido o no sustituido.
11. El compuesto para su uso según la reivindicación 2, donde L² es un enlace y R² es hidrógeno.
- 10 12. El compuesto para su uso según la reivindicación 2, donde L² es alquileo sustituido o no sustituido o -C(O)- y R² es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 15 13. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, donde R² es heteroarilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R² es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, tienilo sustituido o no sustituido y furilo sustituido o no sustituido.
- 20 14. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, donde R² es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R² es heterociclilo sustituido o no sustituido; opcionalmente además donde R² es heterocicloalquilo seleccionado de entre el grupo que consiste en morfolinilo sustituido o no sustituido, oxanilo sustituido o no sustituido y oxetanilo sustituido o no sustituido.
- 25 15. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, donde R² es arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R² es arilo de anillo fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en benzodioxinilo sustituido o no sustituido y naftilo sustituido o no sustituido.
- 30 16. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, donde R² es arilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R² es fenilo sustituido o no sustituido.
17. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, de manera que el compuesto se selecciona de entre: 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(1-[5-(dimetilamino)naftalen-1-il]sulfonilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2-metoxi-2-metilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-(2-metoxietoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)fenil]pirrolidin-2-ona; 1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)fenil]pirrolidin-2-ona; 1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetan-1-ol; 1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-il)fenil]pirrolidin-2-ona; 1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(furan-3-carbonil)-1H-pirazol-3-il)fenil]pirrolidin-2-ona; 1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carbonil]ciclopropan-1-ol; 1-[5-(bencilamino)-4-fluoro-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-[5-(bencilamino)-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona; 1-benzoil-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina; 1-benzoil-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-5-(oxan-4-il)-1H-pirazol-3-amina; 2-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-carbonil)fenilo; 5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonato; 4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-carbonil)fenil-5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonato; 4-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)fenil]morfolin-3-ona; 6-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fluoro-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona; 6-(5-[(5-

- clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol; 6-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carbonil)-4-fluoro-5-(oxan-4-il)-1H-pirazol-3-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(2,4-dimetoxibenzoil)-4-fluoro-5-(oxan-4-il)-1H-pirazol-3-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(1-[5-(dimetilamino)naftalen-1-il]sulfonilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-5-(oxan-4-il)-1H-pirazol-3-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(3-metiloxetano-3-carbonil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(4-metiloxano-4-carbonil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(4-metiloxano-4-carbonil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(furan-3-carbonil)-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(furan-3-carbonil)-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-(furan-3-carbonil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-[4-(2-metoxietoxi)benzoil]-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-[4-(morfolin-4-il)benzoil]-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1-(tiofen-3-carbonil)-1H-pirazol-5-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-5-(1-[5-(dimetilamino)naftalen-1-il]sulfonilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-1H-pirazol-3-amina; N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-N-[4-fluoro-3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-pirazol-5-il]-2-metoxibenzamida; N-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-carbonil)fenil]-5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonamida; N-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-carbonil)fenil]-5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonamida; N-bencil-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina; N-bencil-4-fluoro-1-(2-metoxibenzoil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina; [1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-1-carbonil)ciclopropil]metanol; y [1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-carbonil)ciclopropil]metanol.
- 30 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 19. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde el compuesto es para su uso en el tratamiento de un trastorno trombótico; opcionalmente donde dicho trastorno trombótico es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste en síndrome coronario agudo, trombosis, tromboembolia venosa, tromboembolia arterial, tromboembolia cardiogénica, coagulación intravascular diseminada y una afección que implique un trombo de coágulo sanguíneo o su formación potencial.
- 40 20. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde dicha enfermedad o trastorno es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste en fibrosis y cáncer; opcionalmente donde la enfermedad o trastorno es fibrosis pulmonar o un tipo de cáncer seleccionado de entre el grupo que consiste en cáncer pulmonar microcítico, glioma, cáncer de próstata y cáncer de mama.
- 45 21. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el tratamiento tiene un efecto profiláctico.