

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-33682

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROBINA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, E.U.A.

Δ61K 31/443 ; Δ61P 7/00; G07D 405/06, 405/14, 409/14, 413/14, 491/10

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 21 de diciembre de 2006

P2007/000058

Ceslin

SS

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**SOLICITUD DE:**

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)**Nombre:** SCHERING CORPORATION**Dirección:** 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth,
New Jersey 07033-0530, E.U.A.**Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE**Lugar de Constitución:** ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA**Teléfono:** _____**Fax:** _____**E-mail:** _____**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☐ **NIT** ☐**C.E.** ☐ **Otro** ☐**Cual** _____**Número** _____**REPRESENTANTE**
O APODERADO**Nombre:** J. IAN RAISBECK**Dirección:** World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8ª-37 Piso 10.**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799**E-mail:** office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☒ **NIT** ☐**C.E.** ☐ **Otro** ☐**Cual** _____**Número** 79.376.996**TP** 135.799**INVENTOR (ES)**
(72)**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA**Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA**Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2005/035745Fecha Octubre 5, 2005Publicación Internacional No. WO 2006/041872Fecha Abril 20, 2006

6

Título (54) ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBINA**Clasificación Internacional (51)** A61K 31/443, A61P 7/00, C07D 405/06, C07D 405/14, C07D
409/14, C07D 413/14, C07D 491/10**Prioridad**

SI

☒

NO

☐**(33) País de Origen**US**(32) Fecha**Octubre 8, 2004**(31) Número de Solicitud**60/617.514

9

Comprobante de pago No. 07-23.027**Fecha**20 de Marzo de 2007

10

ANEX S

☒ x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ x

Poderes, si fuere el caso. Adjuntoi copia simple ver Exp.No. 06-057.472 Sustitución.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒ x

Copla de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒ x

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. (Modificaciones Realizadas bajo el Art. 34, Solicitamos al Despacho tener en cuenta versión modificada para su estudio)

☒ x

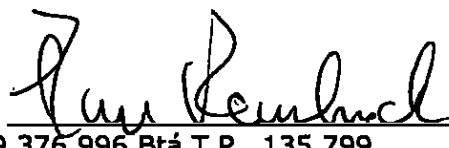
Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/035745

Samuel CHACKALAMANNIL,
17 Windy Heights Road,
Califon, New Jersey 07830
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Mariappan, V. CHELLIAH,
56 Portland Street,
Edison, New Jersey 08820
Estados Unidos de América
Nacionalidad: India

Yan XIA,
66 Tower Road, Edison,
New Jersey 08820
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Keith A. EAGEN,
13 Virginia Avenue,
West Orange, New Jersey 07052
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 23,027
FECHA : MARZO 20 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-033682- -00000-0000
Fec: 2007-04-03 16:04:39 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 260

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56562737	20/03/2007	3,171,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: NUEVA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION TITULADA : "ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR DE TROMBINA".

SOLICITANTE : SCHERING CORPORATION

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR EScribo DIRIGIDO A: Industria y Comercio

27 FUE DE SERVIDOR PERSONALMENTE
ANTE MI SIGNATURE EN LA VILLA DE
DE SAN PABLO DE BOUTAJO.

Con C.C. Carlos E. Olarte
Y ASISTENTE DEL CONTENIDO DEL ANTERIOR
DCCO Y RUELA
AUTOSERVIDOR POR EL
EL DCCO

79 78 27 74 7 Ble 4p 74 29 50 57

HOY: 26 OCT 79

HUELLA

MARIA EUGENIA ROJAS DE BRUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
27
Corte Ec...

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey

Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.

Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

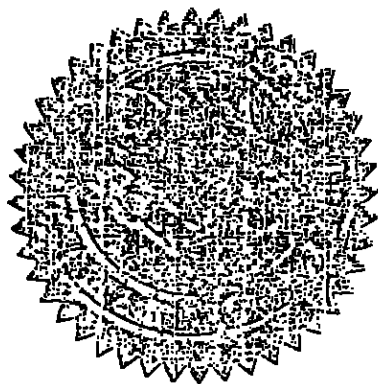
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E. McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

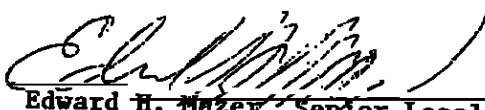
Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
FAX: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION

3. That SCHERING CORPORATION

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A., is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A., está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

BLIC (Signature):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 April 2006 (20.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/041872 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 405/06 (2006.01) C07D 405/114 (2006.01)
C07D 409/114 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/035745

(22) International Filing Date: 5 October 2005 (05.10.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/617,514 8 October 2004 (08.10.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; Patent Department K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHACKALAMANNIL, Samuel [US/US]; 17 Windy Heights Road, Califon, New Jersey 07830 (US). CHELIAH, Mariappan, V. [IN/US]; 56 Portland Street, Edison, New Jersey 08820 (US). XIA, Yan [US/US]; 66 Tower Road, Edison, New Jersey 08820 (US). EAGLEN, Keith, A. [US/US]; 13 Virginia Avenue, West Orange, New Jersey 07052 (US).

(74) Agent: LEE, William, Y.; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department K-1-6 1990, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AU, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

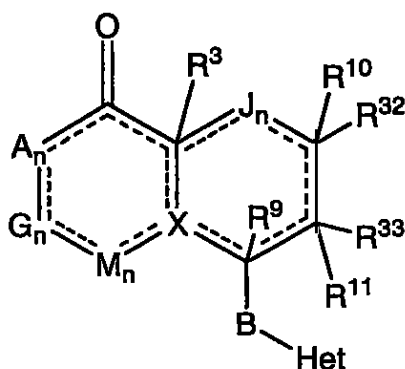
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: Heterocyclic-substituted tricyclics of the formula [Chemical formula should be inserted here as it appears on abstract in paper form.] or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, isomer or racemic mixture wherein represents an optional double bond, the dotted line is optionally a bond or no bond, resulting in a double bond or a single bond, as permitted by the valency requirement and wherein A, B, G, M, X, J, n, Het, R3, R10, R11, R32 and R33 are herein defined and the remaining substituents are as defined in the specification, are disclosed, as well as pharmaceutical compositions containing them and a method of treating diseases associated with thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, and cancer by administering said compounds. Combination therapy with other cardiovascular agents is also claimed.

WO 2006/041872 A2

THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to nor-seco himbacine derivatives, which can be useful as thrombin receptor antagonists in the treatment of diseases associated with thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, cerebral ischemia, stroke, neurodegenerative diseases and cancer. Thrombin receptor antagonists are also known as protease activated receptor-1 (PAR-1) antagonists. The compounds of the invention also can be useful as cannabinoid (CB₂) receptor inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, and respiratory tract disorders such as reversible airway obstruction, chronic asthma and bronchitis. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds.

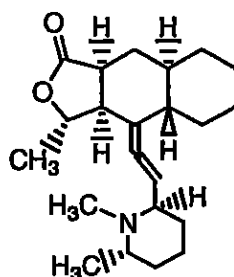
Thrombin is known to have a variety of activities in different cell types. Thrombin receptors are known to be present in such cell types as human platelets, vascular smooth muscle cells, endothelial cells and fibroblasts. It is therefore expected that thrombin receptor antagonists will be useful in the treatment of thrombotic, inflammatory, atherosclerotic and fibroproliferative disorders, as well as other disorders in which thrombin and its receptor play a pathological role.

Thrombin receptor antagonist peptides have been identified based on structure-activity studies involving substitutions of amino acids on thrombin receptors. In Bernatowicz *et al.*, J. Med. Chem., **39** (1996), p. 4879-4887, tetra- and pentapeptides are disclosed as being potent thrombin receptor antagonists, for example N-trans-cinnamoyl-p-fluoroPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-NH₂ and N-trans-cinnamoyl-p-fluoroPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-Arg-NH₂. Peptide thrombin receptor antagonists are also disclosed in WO 94/03479, published February 17, 1994.

Cannabinoid receptors belong to the superfamily of G-protein coupled receptors. They are classified into the predominantly neuronal CB₁ receptors and the predominantly peripheral CB₂ receptors. These receptors exert their biological actions by modulating adenylate cyclase and Ca⁺² and K⁺ currents. While the effects of CB₁ receptors are principally associated with the central nervous system, CB₂ receptors are believed to have peripheral effects related to bronchial constriction,

immunomodulation and inflammation. As such, a selective CB₂ receptor binding agent is expected to have therapeutic utility in the control of diseases associated with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, diabetes, osteoporosis, renal ischemia, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, and respiratory tract disorders such as reversible airway obstruction, chronic asthma and bronchitis (R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6(8), (1999), 635; M. Bensaid, Molecular Pharmacology, 63 (4), (2003), 908.).

Himbacine, a piperidine alkaloid of the formula

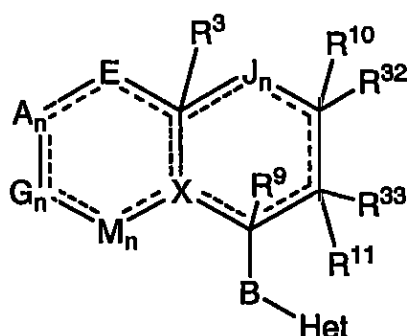


has been identified as a muscarinic receptor antagonist. The total synthesis of (+)-himbacine is disclosed in Chackalamannil *et al.*, J. Am. Chem. Soc., **118** (1996), p. 9812-9813.

Substituted tricyclic thrombin receptor antagonists are disclosed in US 6,063,847, US 6,326,380 and U.S. Serial Nos. 09/880222 (WO 01/96330) and 10/271715.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds represented by the formula I:



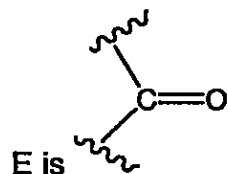
formula 1

or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, wherein

==== represents a double bond or a single bond, as permitted by the valency requirement; with the proviso that R^3 is absent when the carbon to which R^3 would be attached is part of a double bond;

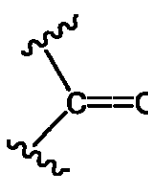
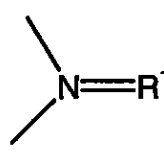
B is $-(CH_2)_{n3}$ -, $-(CH_2)-O$ -, $-(CH_2)S$ -, $-(CH_2)-NR^6$ -, $-C(O)NR^6$ -, $-NR^6C(O)$ -,

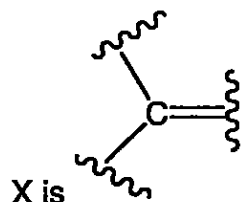
- 5 $\triangle$, $-(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$ - or $-(CH_2)_{n4}C\equiv C(CH_2)_{n5}$ -, wherein n_3 is 0-5, n_4 and n_5 are independently 0-2, and R^{12} and R^{12a} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and halogen;



E is or $-S(O)_m$ -, where m is 0, 1 or 2;

A, G, M and J are independently selected from the group consisting of

- 10 $-N(R^{54})$ -, $-(CR^1R^2)$ -, $-O$ -, , $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - and  ;



X is , $-CH$ - or $-N$ -, with the proviso that selection of A, G, M and X do not result in adjacent oxygen or sulfur atoms;

each n is 0, 1 or 2 with the proviso that all n variables cannot be 0;

- Het is a mono-, bi- or tricyclic heteroaromatic group of 5 to 14 atoms comprised
 15 of 1 to 13 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S, with the proviso that there are no adjacent oxygen or sulfur atoms present in the heteroaromatic group, wherein a ring nitrogen can form an N-oxide or a quaternary group with an alkyl group, wherein Het is attached to B by a carbon atom ring member, and wherein the Het group is substituted by 1 to 4
 20 moieties, W, wherein each W is independently selected from the group consisting of hydrogen; alkyl; fluoroalkyl; difluoroalkyl; trifluoroalkyl; cycloalkyl; heterocycloalkyl; heterocycloalkyl substituted by alkyl or alkenyl; alkenyl; R^{21} -arylalkyl; R^{21} -aryl-alkenyl; heteroaryl; heteroarylalkyl; heteroarylalkenyl; hydroxyalkyl; dihydroxyalkyl; aminoalkyl; alkylaminoalkyl; di-(alkyl)-aminoalkyl; thioalkyl; alkoxy; alkenyloxy; halogen; $-NR^4R^5$;
 25 $-CN$; $-OH$; $-C(O)OR^{17}$; $-COR^{16}$; $-OS(O_2)CF_3$; $-CH_2OCH_2CF_3$; alkylthio; $-C(O)NR^4R^5$; $-OCHR^6$ -phenyl; phenoxyalkyl; $-NHCOR^{16}$; $-NHSO_2R^{16}$; biphenyl; $-OC(R^6)_2COOR^7$;

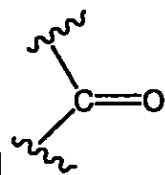
-OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; alkoxy substituted by alkyl, amino or -NHC(O)OR¹⁷; aryl; aryl substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, halogen, alkoxy, methylenedioxy, carboxylic acid, carboxamide, amine, urea, amide, sulfonamide, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OH, alkylamino-, di-(alkyl)amino-,

- 5 -NR²⁵R²⁶alkyl-, hydroxyalkyl-, -C(O)OR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁶, -NHS(O)₂R¹⁶, -NHS(O)₂CH₂CF₃, -C(O)NR²⁵R²³, -NR²⁵-C(O)-NR²⁵R²⁶, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³ and -SR¹³; or alkyl optionally substituted with -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹, -CONR¹R²heteroaryl, hydroxyalkyl, alkyl or -S(O)₂-alkyl; -C(O)NR⁴R⁵ or heteroaryl;
- 10 wherein adjacent carbons on the Het ring can optionally form a ring with a methylenedioxy group;

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, fluoroalkyl, difluoroalkyl, trifluoroalkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkoxy, arylalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl,

15 aminoalkyl, aryl and thioalkyl; or

R¹ and R² when attached to nitrogen, taken together, form a mono or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, with 1-3 heteroatoms selected from -O-, -N-, -S-,



-S(O)-, -S(O)₂- and , with the proviso that S and O ring atoms are not adjacent to each other, where said heterocyclic ring is unsubstituted or substituted

20 with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy and arylalkoxy;

R³ is aralkoxy, aryloxy, heteroaryl, heteroaralkoxy, -CN, -NO₂, -O-aryl, -O-heteroaryl, N₃, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -C(=NR¹)NR¹R², -N(R¹)C(=NR¹)NR¹R²; -N=C(R¹)NR¹R², -NR¹⁸C(O)R¹⁹, -NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸C(O)OR¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹,

25 -NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, -NHNHNR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸NR¹⁸R¹⁹ or -alkyl-NR¹⁸R¹⁹;

R⁶ is hydrogen, alkyl or phenyl;

R⁷ is hydrogen or alkyl;

each R¹³ is independently selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl, halogen, -(CH₂)_{n6}NHC(O)OR^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)R^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)NR⁴R⁵,

30 -(CH₂)_{n6}NHSO₂R¹⁶, -(CH₂)_{n6}NHSO₂NR⁴R⁵, and -(CH₂)_{n6}C(O)NR²⁸R²⁹, where n₆ is 0-4;

each R^{14} is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, -OH, alkoxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, halogen, haloalkyl, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_{n6}NHSO_2R^{16}$, $-(CH_2)_{n6}NHSO_2NR^4R^5$, and $-(CH_2)_{n6}C(O)NR^{28}R^{29}$ where n_6 is 0-4; where R^4 and R^5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl, benzyl and cycloalkyl, or R^4 and R^5 together can form a ring with the nitrogen to which they are attached, wherein said ring formed by R^4 and R^5 is optionally substituted with =O, OH, OR^1 or $-C(O)OH$; or

10 R^{13} and R^{14} taken together form a spirocyclic or a heterospirocyclic ring of 3-6 ring atoms, wherein said heterospirocyclic ring contains 2 to 5 carbon ring atoms and 1 or 2 hetero ring atoms selected from the group consisting of O, S and N;

R^{16} is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl and benzyl;

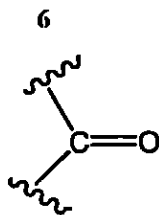
15 R^{16a} is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl and benzyl;

R^{16b} is hydrogen, alkoxy, alkyl, alkoxyalkyl-, $R^{22}-O-C(O)-$ alkyl-, cycloalkyl, R^{21} -aryl, R^{21} -arylalkyl, haloalkyl, alkenyl, halo substituted alkenyl, alkynyl, halo substituted alkynyl, R^{21} -heteroaryl, (R^{21} -heteroaryl)-alkyl-, (R^{21} -heterocycloalkyl)-alkyl-, $R^{28}R^{29}N$ -alkyl-, $R^{28}R^{29}N-C(O)-$ alkyl-, $R^{28}R^{29}N-C(O)O$ -alkyl-, $R^{28}OC(O)N(R^{29})$ -alkyl-, $R^{28}S(O)_2N(R^{29})$ -alkyl-, $R^{28}R^{29}N-C(O)-N(R^{29})$ -alkyl-, $R^{28}R^{29}N-S(O)_2N(R^{29})$ -alkyl-, $R^{28}-C(O)N(R^{29})$ -alkyl-, $R^{28}R^{29}N-S(O)_2$ -alkyl-, $HOS(O)_2$ -alkyl-, $(OH)_2P(O)_2$ -alkyl-, $R^{28}-S$ -alkyl-, $R^{28}-S(O)_2$ -alkyl- or hydroxyalkyl;

25 R^{17} is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl and benzyl;

R^{18} and R^{19} are hydrogen, alkyl, aryl, R^{21} -aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, heteroarylalkoxyalkyl, cycloalkyloxyalkyl, (heterocyclyl)alkyloxyalkyl, alkoxyalkyloxyalkyl, $-S(O)_2$ -alkyl, $-C(NH)NR^1R^2$ or alkyl substituted with one or two moieties selected from cycloalkyl, halogen, hydroxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ and $-C(O)NR^1R^2$; or

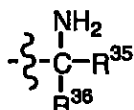
R^{18} and R^{19} together with the nitrogen to which they are attached, form a mono or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, having 1-3 hetero ring atoms selected



from -O-, -N-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- and , with the proviso that S and O atoms are not adjacent to each other, the ring being unsubstituted or substituted with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OR¹, -CONR¹R² and alkyl substituted with -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OR¹ or -CONR¹R²;

R²¹ is 1 to 3 moieties and each R²¹ is independently selected from the group consisting of hydrogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, halogen, -NO₂, alkyl, -OH, alkoxy, alkylamino-, di-(alkyl)amino-, -NR²⁵R²⁶alkyl-, hydroxyalkyl-, -C(O)OR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁶, -NHS(O)₂R¹⁶, -C(NH)-NH₂, -NHS(O)₂CH₂CF₃, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²⁵-C(O)-NR²⁵R²⁶, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -SR¹³, -SO₂NR⁴R⁵ and -CONR⁴R⁵; or two adjacent R²¹ moieties can form a methylenedioxy group;

R²² is hydrogen, alkyl, phenyl, benzyl, -COR¹⁶, -CONR¹⁸R¹⁹, -COR²³, -S(O)R³¹, -S(O)₂R³¹, -S(O)₂NR²⁴R²⁵ or -C(O)OR²⁷;



R²³ is -C(NH₂)(R³⁵)(R³⁶), wherein R³⁵ and R³⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and R³⁷-substituted alkyl, wherein R³⁷ is selected from the group consisting of HO-, HS-, CH₂S-, -NH₂, phenyl, p-hydroxyphenyl and indolyl; or R²³ is alkyl; haloalkyl; alkenyl; haloalkenyl; alkynyl; cycloalkyl; cycloalkylalkyl; cycloalkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of alkoxyalkyl, alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, -NR¹R², -NR¹C(O)R², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹ and -CONR¹R²; aryl; aralkyl; heteroaryl; heterocycloalkyl; alkyl substituted with -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹, -CONR¹R² and -SO₃H;

R²⁴, R²⁵ and R²⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, halocycloalkyl, alkoxyalkyl, hydroxy and alkoxy;

R²⁷ is 1 to 3 moieties and each R²⁷ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and cycloalkyl, wherein R²⁷ is optionally substituted with -OH, -C(O)OH, halogen and alkoxy;

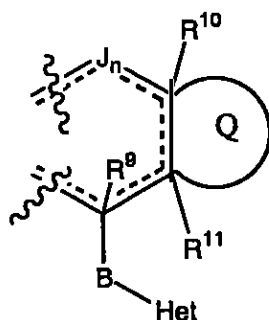
R^{28} and R^{29} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, and haloalkyl; or

R^{28} and R^{29} taken together form a spirocyclic or a heterospirocyclic ring having

5 3-6 ring atoms;

R^{32} and R^{33} are independently selected from the group consisting of hydrogen, R^{34} -alkyl, R^{34} -alkenyl, R^{34} -alkynyl, R^{40} -heterocycloalkyl, R^{38} -aryl, R^{38} -aralkyl, R^{42} -cycloalkyl, R^{42} -cycloalkenyl, -OH, -OC(O) R^{43} , -C(O)OR⁴³, -C(O) R^{43} , -C(O)NR⁴³ R^{44} , -NR⁴³ R^{44} , -NR⁴³C(O) R^{44} , -NR⁴³C(O)NR⁴⁴ R^{45} , -NHS(O)₂ R^{43} , -OC(O)NR⁴³ R^{44} , R^{37} -alkoxy, R^{37} -alkenyloxy, R^{37} -alkynyloxy, R^{40} -heterocycloalkyloxy, R^{42} -cycloalkyloxy, R^{42} -cyclo-alkenyloxy, R^{42} -cycloalkyl-NH-, -NHSO₂NHR¹⁶ and -CH(=NOR¹⁷);

or R^{32} and R^{33} can be combined to form a ring structure Q, below



15

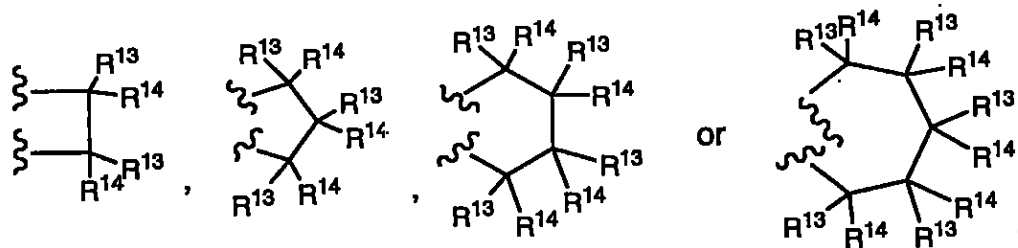
where

R^9 is hydrogen, OH, alkoxy, halogen or haloalkyl;

Q is fused R-substituted aryl, R-substituted heteroaryl, R-substituted heterocyclic ring of 4-8 atoms containing 1-3 heteroatoms selected from O, S, S(O), S(O)₂ and NR²² with the proviso that S and O cannot be adjacent to one another; or

20

Q is



wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of

25 R^1 and -OR¹, provided that when ring Q is aromatic and the carbon atoms bearing R^{10} and R^{11} are connected by a double bond, R^{10} and R^{11} are absent;

R is 1 to 5 moieties and each R is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, -COR¹⁶, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR⁴R⁵, -SOR¹⁶, -S(O₂)R¹⁶, -NR¹⁶COR^{16a}, -NR¹⁶C(O)OR^{16a}, -NR¹⁶CONR⁴R⁵, -NR¹⁶S(O₂)NR⁴R⁵, fluoroalkyl, difluoroalkyl, trifluoroalkyl, cycloalkyl, alkenyl, arylalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, aryl and thioalkyl;

R³⁴ is 1 to 3 moieties and each R³⁴ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -OH, alkoxy, R⁴⁷-aryl, alkyl-C(O)-, alkenyl-C(O)-, alkynyl-C(O)-, heterocycloalkyl, R³⁹-cycloalkyl, R³⁹-cycloalkenyl, -OC(O)R⁴³, -C(O)OR⁴³, -C(O)R⁴³, -C(O)NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴³C(O)R⁴⁴, -NR⁴³C(O)NR⁴⁴R⁴⁵, -NHSO₂R⁴³, -OC(O)NR⁴³R⁴⁴, R³⁴-alkenyloxy, R³⁴-alkynyloxy, R⁴⁰-heterocycloalkyloxy, R⁴²-cycloalkyloxy, R⁴²-cycloalkenyloxy, R⁴²-cycloalkyl-NH-, -NHSO₂NHR¹⁶ and -CH(=NOR¹⁷);

R³⁸ is 1 to 3 moieties and each R³⁸ is independently selected from the group consisting of hydrogen, heterocycloalkyl, halogen, -C(O)OR⁴⁸, -CN, -C(O)NR⁴⁹R⁵⁰, -NR⁵¹C(O)R⁵², -OR⁴⁸, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkylcycloalkylalkyl, haloalkylcycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, and R⁵²-heteroaryl; or two R³⁸ groups on adjacent ring carbons form a fused methylenedioxy group;

R³⁹ is 1 to 3 moieties and each R³⁹ is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkoxy;

R⁴⁰ is 1 to 3 moieties and each R⁴⁰ is independently selected from the group consisting of hydrogen, R⁴¹-alkyl, R⁴¹-alkenyl and R⁴¹-alkynyl;

R⁴¹ is hydrogen, -OH or alkoxy;

R⁴² is 1 to 3 moieties and each R⁴² is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, -OH, alkoxy and halogen;

R⁴³, R⁴⁴ and R⁴⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, R³⁸-arylalkyl, R⁴⁶-cycloalkyl, R⁵³-cycloalkylalkyl, R³⁸-aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkylalkyl and heteroarylalkyl;

R⁴⁸ is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl or alkoxy;

R⁴⁷ is 1 to 3 moieties and each R⁴⁷ is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, -OH, halogen, -CN, alkoxy, trihaloalkoxy, alkylamino, di(alkyl)amino, -OCF₃, hydroxyalkyl, -CHO, -C(O)alkylamino, -C(O)di(alkyl)amino, -NH₂, -NHC(O)alkyl and -N(alkyl)C(O)alkyl;

R⁴⁸ is hydrogen, alkyl, haloalkyl, dihaloalkyl or trifluoroalkyl;

R^{48} and R^{49} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aralkyl, phenyl and cycloalkyl, or R^{48} and R^{49} together are $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ or $-(CH_2)_2-NR^{39}-(CH_2)_2-$ and form a ring with the nitrogen to which they are attached;

R^{51} and R^{52} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aralkyl, phenyl and cycloalkyl, or R^{51} and R^{52} in the group $-NR^{39}C(O)R^{40}$, together with the nitrogen atoms to which they are attached, form a cyclic lactam having 5-8 ring members;

R^{53} is hydrogen, alkoxy, $-SOR^{16}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, alkyl, halogen, fluoroalkyl, difluoroalkyl, trifluoroalkyl, cycloalkyl, alkenyl, aralkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, aryl, thioalkyl, alkoxyalkyl or alkylaminoalkyl, and

R^{54} is selected from the group consisting of hydrogen; alkyl; fluoroalkyl; difluoroalkyl; trifluoroalkyl; cycloalkyl; cycloalkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of alkoxyalkyl, alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ and $-CONR^1R^2$; alkenyl; alkoxy; arylalkyl; arylalkenyl; heteroarylalkyl; heteroarylalkenyl; hydroxy; alkoxy; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; aryl; heteroaryl; thioalkyl and alkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of urea, sulfonamide, carboxamide, carboxylic acid, carboxylic ester and sulfonyl urea;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Pharmaceutical compositions comprising at least one compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier are also provided. The compounds of the present invention can be useful as Thrombin receptor antagonists or PAR-1 antagonists for the treatment of a cardiovascular or circulatory disease or condition, an inflammatory disease or condition, a respiratory tract or disease or condition, cancer, acute renal failure, astrogliosis, a fibrotic disorder of the liver, kidney, lung or intestinal tract, Alzheimer's disease, diabetes, diabetic neuropathy, rheumatoid arthritis, neurodegenerative disease, neurotoxic disease, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, osteoporosis, glaucoma, macular degeneration, psoriasis, radiation fibrosis, endothelial dysfunction, a wound or a spinal cord injury, or a symptom or result thereof.

Thrombin receptor antagonist compounds of the present invention can have anti-thrombotic, anti-platelet aggregation, anti-atherosclerotic, anti-restenotic and/or

20

anti-coagulant activity. Thrombosis-related diseases treated by the compounds of this invention include thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic and thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, other
5 cardiovascular diseases, cerebral ischemia, inflammatory disorders and cancer, as well as other disorders in which thrombin and its receptor play a pathological role.

Certain embodiments of this invention also relate to a method of using at least one compound of Formula I in combination with one or more additional cardiovascular agents. Such combinations can be useful for the treatment of thrombosis,
10 atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, angiogenesis related disorders, arrhythmia, a cardiovascular or circulatory disease or condition, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic stroke, thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, cerebral ischemia, rheumatoid arthritis, rheumatism, astrogliosis, a fibrotic disorder of the liver, kidney, lung or intestinal tract,
15 systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, osteoporosis, glomerulonephritis, renal disease, acute renal failure, chronic renal failure, renal vascular homeostasis, renal ischemia, bladder inflammation, diabetes, diabetic neuropathy, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, cancer, melanoma, renal cell carcinoma, neuropathy and/or malignant tumors, neurodegenerative and/or neurotoxic diseases, conditions,
20 or injuries, inflammation, asthma, glaucoma, macular degeneration, psoriasis, endothelial dysfunction disorders of the liver, kidney or lung inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, respiratory tract disease or condition, radiation fibrosis, endothelial dysfunction, periodontal diseases or wounds or a spinal cord injury, or a symptom or result thereof. It is contemplated that a combination of this
25 invention may be useful in treating more than one of the diseases listed.

Pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a combination of at least one compound of formula I and at least one additional cardiovascular agent in a pharmaceutically acceptable carrier are also provided.

An embodiment of the invention relate to the use of a thrombin receptor
30 antagonist disclosed in any of US 6,063,847, US 6,326,380, US 6,645,987, U.S. Serial No. 10/271715, all of which are incorporated herein by reference, in combination with one or more additional cardiovascular agents, for the treatment of thrombosis, platelet aggregation, coagulation, cancer, inflammatory diseases or respiratory diseases. In particular, the present invention relates to a method of using
35 said combination in the treatment of thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, angiogenesis related disorders, arrhythmia, a

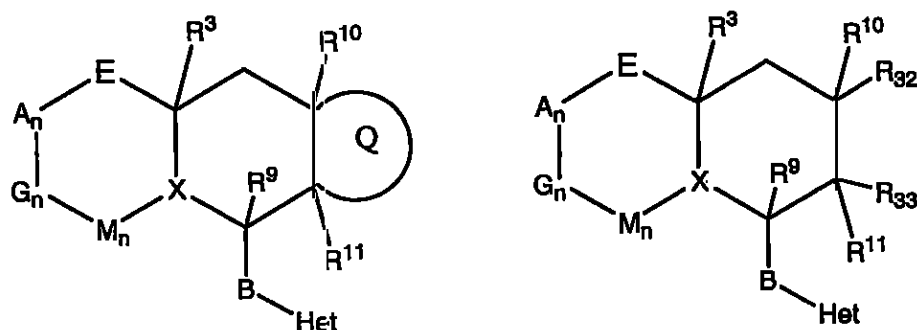
cardiovascular or circulatory disease or condition, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic stroke, thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, cerebral ischemia, rheumatoid arthritis, rheumatism, astrogliosis, a fibrotic disorder of the liver, kidney, lung or intestinal tract, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, osteoporosis, glomerulonephritis, renal disease, acute renal failure, chronic renal failure, renal vascular homeostasis, renal ischemia, bladder inflammation, diabetes, diabetic neuropathy, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, cancer, melanoma, renal cell carcinoma, neuropathy and/or malignant tumors, neurodegenerative and/or neurotoxic diseases, conditions, or injuries, inflammation, asthma, glaucoma, macular degeneration, psoriasis, endothelial dysfunction disorders of the liver, kidney or lung inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, respiratory tract disease or condition, radiation fibrosis, endothelial dysfunction, periodontal diseases or wounds or a spinal cord injury, or a symptom or result thereof. Pharmaceutical compositions comprising a thrombin receptor antagonist disclosed in any of US 6,063,847, US 6,326,380, US 6,645,987, U.S. Serial No. 10/271715, and a cardiovascular agent with a pharmaceutically acceptable carrier are provided.

It is further contemplated that the combination of the invention can be provided as a kit comprising in a single package at least one compound of formula I in a pharmaceutical composition, and at least one separate pharmaceutical composition comprising a cardiovascular agent.

DETAILED DESCRIPTION:

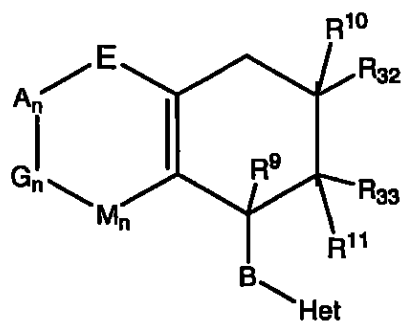
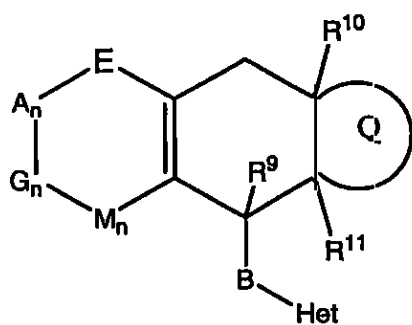
In one embodiment, the present invention provides compounds represented by structural formula I, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the various moieties are as described as above.

For compounds of Formula I, preferred embodiments of the compounds of formula I are as follows:



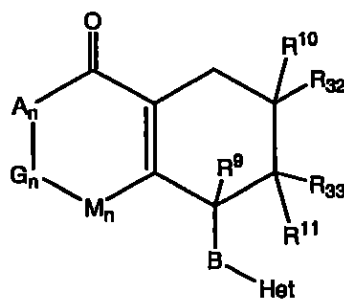
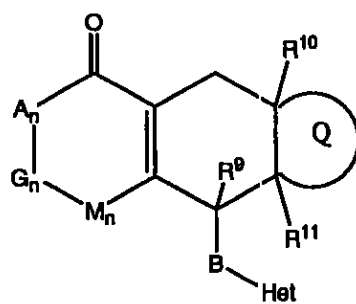
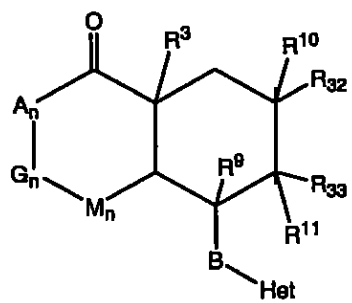
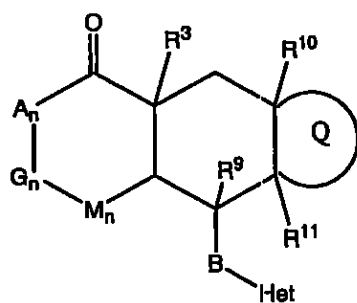
where X is $-CH-$ or $-N-$.

Additional preferred embodiments of the compounds of formula I are as follows:

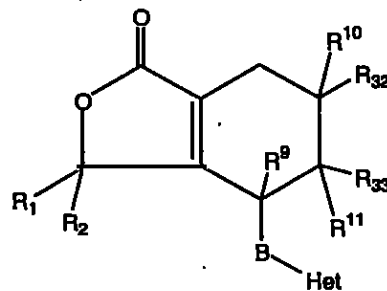
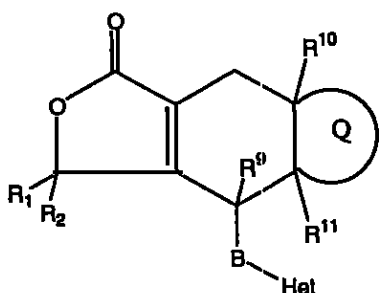
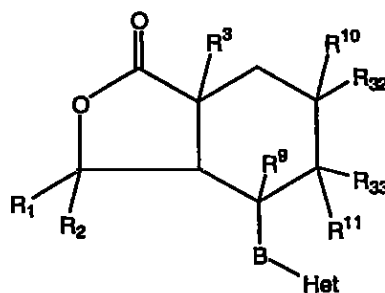
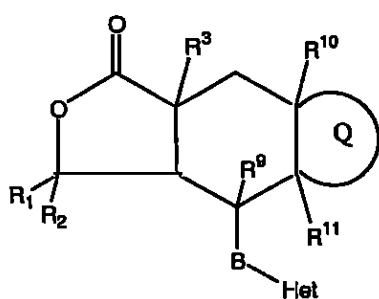


5

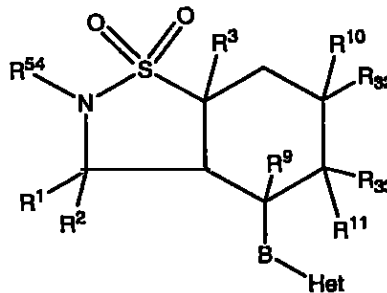
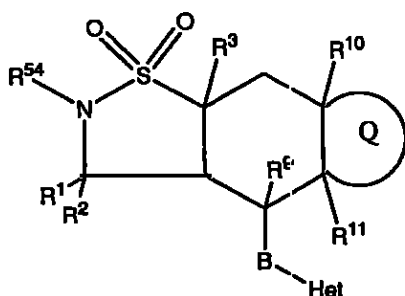
More preferred embodiments of formula I are as follows:



23



More preferred embodiments of formula I are as follows:



5

In one embodiment of a compound of formula I, R^3 is absent and a double bond is present between X and the carbon where R^3 is otherwise attached.

10 In an embodiment of a compound of formula I, R^{32} and R^{33} are combined to form the ring Q.

In another embodiment of a compound of formula I, A is O.

15 In another embodiment of a compound of formula I, for A_n , n is 1.

In another embodiment of a compound of formula I, for M_n , n is 0.

In another embodiment of a compound of formula I, G is $-CR^1R^2-$.

In another embodiment of a compound of formula I, wherein R^1 is hydrogen and R^2 is methyl.

5 In an embodiment of a compound of formula I, J is $-CR^1R^2-$.

In another embodiment of a compound of formula I, for J_n , n is 1.

In another embodiment of a compound of formula I, X is CH.

10

In another embodiment of a compound of formula I, B is $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$, where n_4 and n_5 are 0.

15 In another embodiment of a compound of formula I, R^3 is heteroaryl, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)OR^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ or $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$.

In another embodiment of a compound of formula I, R^{18} and R^{19} are hydrogen, alkyl, heteroaryl, $-C(NH)-NH_2$, aryl, R^{21} -aryl, or alkyl substituted with one or two moieties selected from cycloalkyl, halogen, hydroxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-C(O)NR^1R^2$; where R^1 and R^2 are hydrogen, alkyl or alkoxy; or

R^{18} and R^{19} together with the nitrogen to which they are attached, form a mono or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, with 1-3 heteroatoms selected from O, N, S, S(O), S(O)₂ and C=O, with the proviso that the S or O atom are not adjacent to each other, unsubstituted or substituted with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ and alkyl optionally substituted with $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-CONR^1R^2$.

30

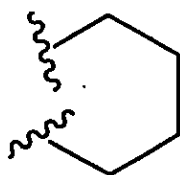
In another embodiment of a compound of formula I, Het is heteroaryl.

In another embodiment of a compound of formula I, W is aryl, heteroaryl or aryl substituted by halogen or $-CN$.

35

25

In another embodiment of a compound of formula I, R^{32} and R^{33} are hydrogen or alkyl or R^{32} and R^{33} are combined to form a ring structure Q, where Q is



5 In an additional embodiment of a compound of formula I, B is cis or trans - $(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$, where n_4 and n_5 are 0;

A_n is O where n is 1;

G_n is CH_2 , $CH(alkyl)$ or $C(alkyl)_2$;

X is $-CH-$

10 J_n is CH_2 where n is 1;

R^3 is $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^{10} and R^{11} are hydrogen;

R^{18} and R^{19} are hydrogen, alkyl, heteroaryl, $-C(NH)-NH_2$, aryl, R^{21} -aryl, or alkyl substituted with one or two moieties selected from cycloalkyl, halogen, hydroxy,
15 $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-C(O)NR^1R^2$; where R^1 and R^2 are hydrogen, alkyl or alkoxy; or

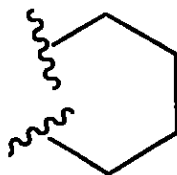
R^{18} and R^{19} together with the nitrogen to which they are attached, form a mono or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, with 1-3 heteroatoms selected from O,
20 N, S, $S(O)$, $S(O)_2$ and $C=O$, with the proviso that the S or O atom are not adjacent to each other, unsubstituted or substituted with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ and alkyl optionally substituted with $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$,
25 $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-CONR^1R^2$;

Het is heteroaryl;

W is aryl, heteroaryl or aryl substituted by halogen or $-CN$;

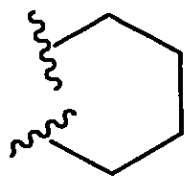
and

R^{32} and R^{33} are hydrogen or alkyl or R^{32} and R^{33} are optionally combined to



30 form a ring structure Q, where Q is

In an additional embodiment of a compound of formula I, B is $-\text{CH}=\text{CH}-$;
 Het is heteroaryl substituted with W;
 W is aryl substituted with halogen or CN;



- 5 R^{32} and R^{33} are combined to form Q and Q is
 and R^3 is defined as follows:

R^3

- In an additional embodiment of a compound of formula I, B is cis or trans
- 10 $-(\text{CH}_2)_{n_4}\text{CR}^{12}=\text{CR}^{12a}(\text{CH}_2)_{n_5}$, where n_4 and n_5 are 0;
 A_n is O where n is 1;
 G_n is CH_2 , $\text{CH}(\text{alkyl})$ or $\text{C}(\text{alkyl})_2$;
 X is $-\text{CH}-$;
 J_n is CH_2 where n is 1;
- 15 R^3 is heteroaryl, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{C})\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ or $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$;
 R^{10} and R^{11} are hydrogen;
 R^{18} and R^{19} are hydrogen, alkyl, heteroaryl, heterocyclyl, $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, aryl, R^{21} -
 aryl, or alkyl substituted with one or two moieties selected from cycloalkyl, halogen,
 hydroxy, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,
 20 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ or $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$; where R^1 and R^2 are
 hydrogen, alkyl or alkoxy; or
 R^{18} and R^{19} together with the nitrogen to which they are attached, form a mono
 or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, with 1-3 heteroatoms selected from O,

27

N, S, S(O), S(O)₂ and C=O, with the proviso that the S or O atom are not adjacent to each other, unsubstituted or substituted with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹, -CONR¹R² and

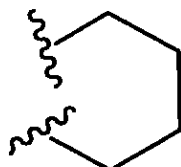
5 alkyl optionally substituted with -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹ or -CONR¹R²;

Het is heteroaryl;

W is aryl, heteroaryl or aryl substituted by halogen or -CN;

and

10 R³² and R³³ are hydrogen or alkyl or R³² and R³³ are optionally combined to

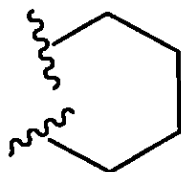


form a ring structure Q, where Q is

In an additional embodiment of a compound of formula I, B is -CH=CH-;

Het is heteroaryl substituted with W;

15 W is aryl substituted with halogen;



R³² and R³³ are combined to form Q and Q is

and R³ is defined as follows:

R ³

In an additional embodiment of a compound of formula I, B is cis or trans

20 -(CH₂)_{n4}CR¹²=CR^{12a}(CH₂)_{n5}, where n₄ and n₅ are 0;

A_n is O where n is 1;

28

G_n is CR^1R^2 where n is 1, where R^1 and R^2 are alkyl or hydrogen;

X is $-CH-$;

J_n is CR^1R^2 where n is 1, where R^1 and R^2 are hydrogen;

R^3 is heteroaryl, heteroarylalkyl, $-O$ -aryl, N_3 , $-NR^{18}C(O)OR^{19}$, $-NR^{18}COR^{19}$,
 5 $-NHN R^{18}R^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ or $-NR^{18}NR^{18}R^{19}$;

R^9 , R^{10} and R^{11} are hydrogen;

R^{18} is hydrogen;

R^{19} is O -alkyl or NH_2 ;

Het is a heteroaryl;

10 W is aryl substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, CN , alkyl, alkoxy and $-C(O)OR^{17}$;
 and

R^{32} and R^{33} are alkyl or R^{32} and R^{33} and with the carbons to which they are attached, are combined to form Q .

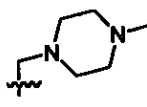
15

In another embodiment of a compound of formula I, Q is cycloalkyl, preferably Q is cyclohexyl.

In another embodiment of a compound of formula I, W is phenyl substituted
 20 with halogen or CN .

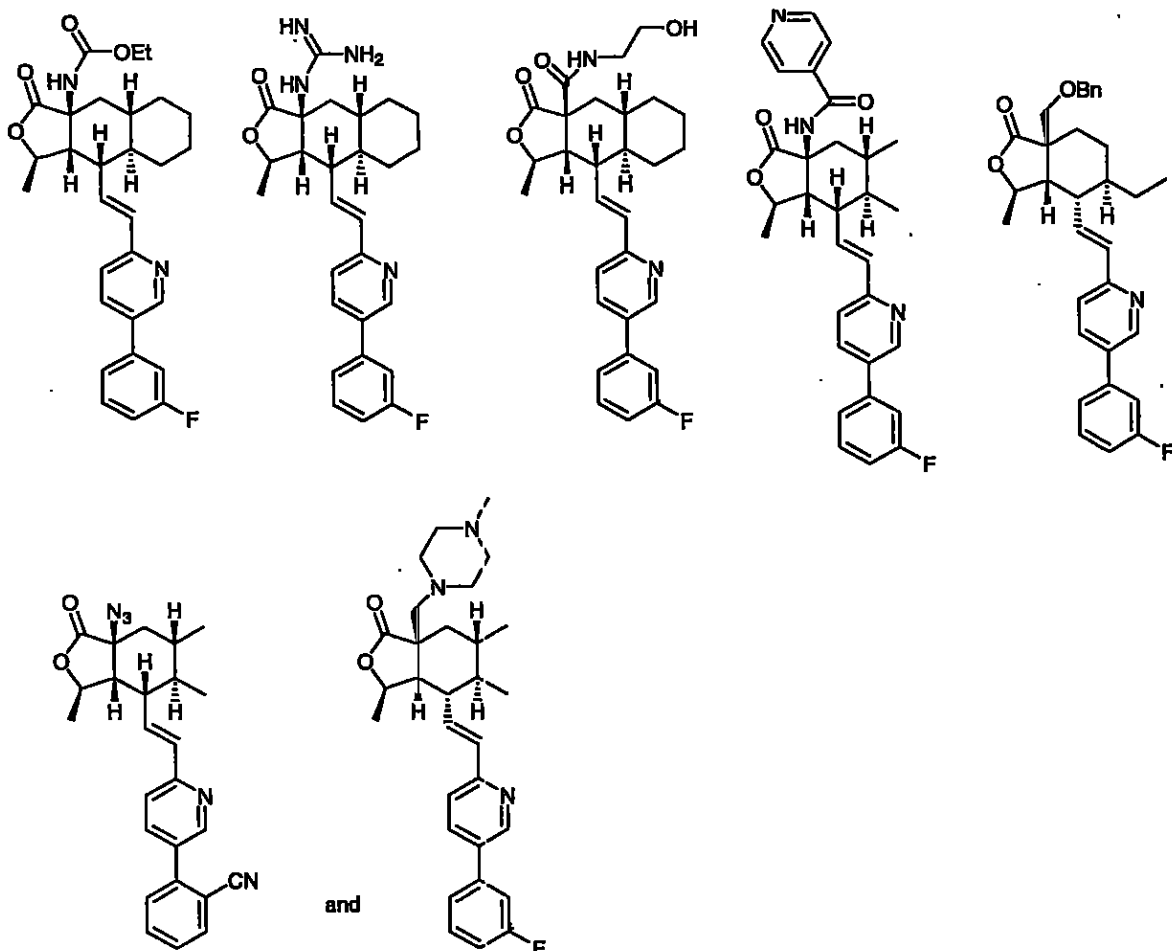
In another embodiment of a compound of formula I, said halogen is F .

In another embodiment of a compound of formula I, R^3 is $-NHC(O)O$ -ethyl,

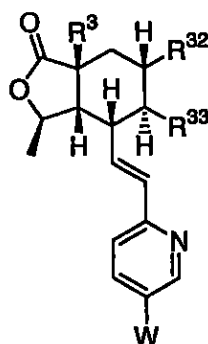
25 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-NHC(NH)-NH_2$, N_3 , $-O$ -phenyl or .

An inventive group of compounds is selected from the group consisting of:

19



In another embodiment of a compound of formula I, a compound of the following structure



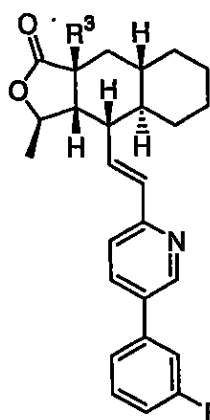
5

wherein R³, R³² and R³³ are herein defined.

In another embodiment of a compound of formula I, a compound of the following structure

10

20



wherein R^3 is herein defined.

5

In another embodiment of a compound of formula I, B is cis or trans $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$, where n_4 and n_5 are 0;

A_n is O where n is 1;

G_n is CR^1R^2 where n is 1, where R^1 and R^2 are alkyl or hydrogen;

10 J_n is CR^1R^2 where n is 1, where R^1 and R^2 are hydrogen;

R^9 , R^{10} and R^{11} are hydrogen;

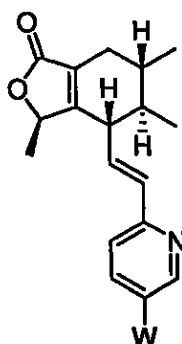
Het is a heteroaryl;

W is aryl substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, CN, alkyl, alkoxy and $-C(O)OR^{17}$;

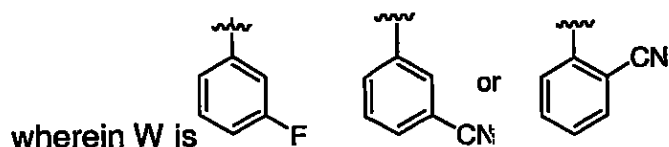
15 and

R^{32} and R^{33} are alkyl or R^{32} and R^{33} and with the carbons to which they are attached, are combined to form Q.

20 In another embodiment of a compound of formula I, a compound of the following structure

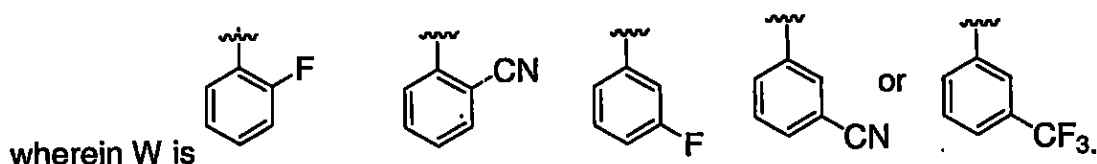
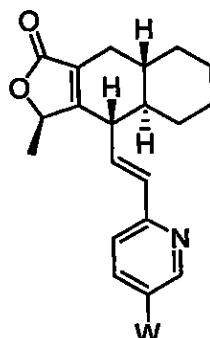


21



In another embodiment of a compound of formula I, a compound of the following structure

5



10 As used above, and throughout this disclosure, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

"Patient" includes both human and animals.

"Subject" includes both mammals and non-mammalian animals.

"Mammal" means humans and other mammalian animals.

15 The following definitions apply regardless of whether a term is used by itself or in combination with other terms, unless otherwise indicated. Therefore, the definition of "alkyl" applies to "alkyl" as well as the "alkyl" portions of "hydroxyalkyl", "haloalkyl", "alkoxy", etc.

"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or
 20 branched and comprising about 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Preferred alkyl groups contain about 1 to about 12 carbon atoms in the chain. More preferred alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means a group having about 1 to about 6 carbon
 25 atoms in the chain which may be straight or branched. The term "substituted alkyl" means that the alkyl group may be substituted by one or more substituents which may

be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)₂, carboxy and -C(O)O-alkyl. Non-limiting examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl, heptyl, nonyl, decyl, fluoromethyl, trifluoromethyl and cyclopropylmethyl.

"Aralkyl" or "arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl are as previously described. Preferred aralkyls comprise a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthalenylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Alkylaryl" means an alkyl-aryl- group in which the alkyl and aryl are as previously described. Preferred alkylaryls comprise a lower alkyl group. Non-limiting example of a suitable alkylaryl group is tolyl. The bond to the parent moiety is through the aryl.

"Alkenyl" means an aliphatic hydrocarbon group (straight or branched carbon chain) comprising one or more double bonds in the chain and which can be conjugated or unconjugated. Useful alkenyl groups can comprise 2 to about 15 carbon atoms in the chain, preferably 2 to about 12 carbon atoms in the chain, and more preferably 2 to about 6 carbon atoms in the chain. The alkenyl group can be substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, cyano and alkoxy. Non-limiting examples of suitable alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-enyl and n-pentenyl.

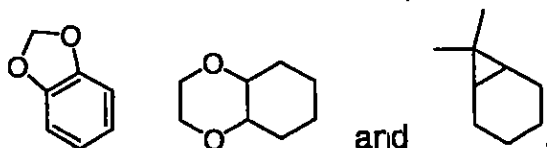
Where an alkyl or alkenyl chain joins two other variables and is therefore bivalent, the terms alkylene and alkenylene, respectively, are used.

"Alkynyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkynyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 4 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkynyl chain. "Lower alkynyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkynyl groups include ethynyl, propynyl, 2-butylnyl, 3-methylbutynyl, n-pentynyl, and decynyl. The term "substituted alkynyl" means that the alkynyl group may be substituted by one or more substituents which may be the

same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, aryl and cycloalkyl.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 6 to about 14 carbon atoms, preferably about 6 to about 10 carbon atoms. The aryl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. Non-limiting examples of suitable aryl groups include phenyl, naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl and indanyl. "Arylene" means a bivalent phenyl group, including ortho, meta and para-substitution.

"Ring system substituent" means a substituent attached to an aromatic or non-aromatic ring system which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring system substituents may be the same or different, each being independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylaryl, heteroaralkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, alkylheteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halo, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cycloalkyl, heterocyclyl, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(alkyl)$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-alkyl-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ and $-SO_2NY_1Y_2$, wherein Y_1 and Y_2 can be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, and aralkyl. "Ring system substituent" may also mean a single moiety which simultaneously replaces two available hydrogens on two adjacent carbon atoms (one H on each carbon) on a ring system. Examples of such moiety are methylene dioxy, ethylenedioxy, $-C(CH_3)_2-$ and the like which form moieties such as, for example:



The term "Boc" refers to N-tert-butoxycarbonyl.

"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms.

Preferred cycloalkyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl,

cycloheptyl and the like. Non-limiting examples of suitable multicyclic cycloalkyls include 1-decalinyl, norbornyl, adamantyl and the like, as well as partially saturated species such as, for example, indanyl, tetrahydronaphthyl and the like.

"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms which contains at least one carbon-carbon double bond. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkenyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkenyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic cycloalkenyl is norbornenyl.

"Cycloalkylene" refers to a corresponding bivalent ring, wherein the points of attachment to other groups include all positional isomers.

"Dihydroxyalkyl" refers to an alkyl chain substituted by two hydroxy groups on two different carbon atoms.

"Fluoroalkyl", "difluoroalkyl" and "trifluoroalkyl" mean alkyl chains wherein the terminal carbon is substituted by 1, 2 or 3 fluoroatoms, respectively, *e.g.*, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂ or -CH₂CH₂F.

"Halo" refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine radicals. Preferred are fluoro, chloro or bromo, and more preferred are fluoro and chloro.

"Halogen" means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred are fluorine, chlorine and bromine.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the ring atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination, provided that the rings do not include adjacent oxygen and/or sulfur atoms. N-oxides of the ring nitrogens are also included, as well as compounds wherein a ring nitrogen is substituted by an alkyl group to form a quaternary amine. Preferred heteroaryls contain about 5 to about 6 ring atoms. The "heteroaryl" can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The prefix aza, oxa or thia before the heteroaryl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively, is present as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl,

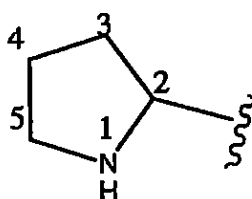
pyridone (including N-substituted pyridones), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, pyrimidyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalyl, phthalazinyl, oxindolyl, naphthyridyl (*e.g.*, 1, 5 or 1,7), pyrido[2,3]imidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, pyridopyrimidinyl, 7-azaindolyl and the like. The term "heteroaryl" also refers to partially saturated heteroaryl moieties such as, for example, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl and the like. All positional isomers are contemplated, *e.g.*, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl.

The term "Het" is exemplified by the single ring, bicyclic and benzofused heteroaryl groups as defined immediately above. Het groups are joined to group B by a carbon ring member, *e.g.*, Het is 2-pyridyl, 3-pyridyl or 2-quinolyl. The Het ring can be substituted on any available ring carbon by a group W; 1 to 4 W substituents can be present on a Het ring.

"Heterocyclyl" or "heterocycloalkyl" means a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocyclyls contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. Any -NH in a heterocyclyl ring may exist protected such as, for example, as an -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) group and the like; such protections are also considered part of this invention. The heterocyclyl can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic heterocyclyl rings include piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiophenyl, lactam, lactone, and the like.

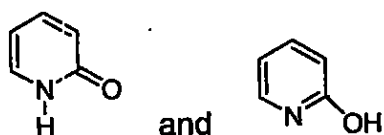
It should be noted that in hetero-atom containing ring systems of this invention, there are no hydroxyl groups on carbon atoms adjacent to a N, O or S, as well as

there are no N or S groups on carbon adjacent to another heteroatom. Thus, for example, in the ring:



there is no -OH attached directly to carbons marked 2 and 5.

5 It should also be noted that tautomeric forms such as, for example, the moieties:



are considered equivalent in certain embodiments of this invention.

10 The term "heterospirocyclic" refers to a spirocyclic structure containing 3 to 5 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms selected from the group consisting of N, S and O, provided that the heteroatoms are not adjacent.

"Alkylamino" means an alkyl-amino group in which the alkyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the amino.

15 "Alkylaminoalkyl" means an alkyl-amino-alkyl group in which the alkyl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Alkylcycloalkylalkyl" means an alkyl-cycloalkyl-alkyl group in which the alkyl and cycloalkyl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

20 "Alkylheteroaryl" means an alkyl-heteroaryl group in which the alkyl and heteroaryl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the heteroaryl.

"Alkylheterocycloalkyl" means an alkyl-heterocycloalkyl group in which the alkyl and heterocycloalkyl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the heterocycloalkyl group.

25 "Alkoxyalkyloxyalkyl" means an alkoxy-alkyl-O-alkyl group in which the alkoxy and alkyl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

30 "Alkynylalkyl" means an alkynyl-alkyl- group in which the alkynyl and alkyl are as previously described. Preferred alkynylalkyls contain a lower alkynyl and a lower alkyl group. The bond to the parent moiety is through the alkyl. Non-limiting examples of suitable alkynylalkyl groups include propargylmethyl.

"Haloalkyl" means a halo-alkyl- group in which the alkyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl. Non-limiting examples of suitable haloalkyl groups include fluoromethyl and difluoromethyl.

5 "Heteroaralkyl" or "heteroarylalkyl" means a heteroaryl-alkyl- group in which the heteroaryl and alkyl are as previously described. Preferred heteroaralkyls contain a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include pyridylmethyl, and quinolin-3-ylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

10 "Heteroarylalkenyl" means a heteroaryl-alkenyl group in which the heteroaryl and alkenyl are as previously described. Preferred heteroarylalkenyl contain a lower alkenyl group. The bond to the parent moiety is through the alkenyl group.

"Heterocyclalkyl" or "heterocycloalkylalkyl" means a heterocyclalkyl-alkyl group in which the heterocyclalkyl and alkyl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

15 "Heterocycloalkyloxy" means a heterocycloalkyl-O- group in which the heterocycloalkyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the ether atom.

"Heteroarylalkoxyalkyl" means a heteroaryl-alkoxyalkyl group in which the heteroaryl and alkoxyalkyl groups are as described above. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

"Hydroxyalkyl" means a HO-alkyl- group in which alkyl is as previously defined. Preferred hydroxyalkyls contain lower alkyl. Non-limiting examples of suitable hydroxyalkyl groups include hydroxymethyl and 2-hydroxyethyl.

25 "Acyl" means an H-C(O)-, alkyl-C(O)- or cycloalkyl-C(O)-, group in which the various groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Preferred acyls contain a lower alkyl. Non-limiting examples of suitable acyl groups include formyl, acetyl and propanoyl.

"Aminoalkyl" means an amino-alkyl group in which the alkyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

30 "Aroyl" means an aryl-C(O)- group in which the aryl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Non-limiting examples of suitable groups include benzoyl and 1-naphthoyl.

"Alkenyloxy" means an alkenyl-O- group in which the alkenyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

35 "Alkynyloxy" means an alkynyl-O- group in which the alkynyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

38

"Alkoxy" means an alkyl-O- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkoxy groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy and n-butoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

5 "Aralkoxy" or "arylalkoxy" means an aralkyl-O- group in which the aralkyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the oxygen atom.

10 "Alkoxyalkyl" or "alkyloxyalkyl" means an alkyl-O-alkyl group in which the alkyl and alkyl groups are as previously described. Non-limiting examples of suitable alkyloxyalkyl groups include methoxymethyl and ethoxymethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

"Aryloxy" means an aryl-O- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aryloxy groups include phenoxy and naphthoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

15 "Aryloxyalkyl" means an aryl-O-alkyl group in which the aryl and alkyl groups are as previously described. Non-limiting examples of suitable aryloxyalkyl groups include phenoxymethyl and naphthoxymethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

20 "Arylalkoxyalkyl" means an aryl-alkoxyalkyl group in which the aryl and alkoxyalkyl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

25 "Aralkyloxy" means an aralkyl-O- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aralkyloxy groups include benzyloxy and 1- or 2-naphthalenemethoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Arylalkenyl" means an aryl-alkenyl- group in which the aryl and alkenyl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkenyl.

30 "Alkylthio" means an alkyl-S- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkylthio groups include methylthio and ethylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Arylthio" means an aryl-S- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable arylthio groups include phenylthio and naphthylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

35 "Aralkylthio" means an aralkyl-S- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting example of a suitable aralkylthio group is benzylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Alkoxycarbonyl" means an alkyl-O-CO- group. Non-limiting examples of suitable alkoxycarbonyl groups include methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

5 "Aryloxycarbonyl" means an aryl-O-C(O)- group. Non-limiting examples of suitable aryloxycarbonyl groups include phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aralkoxycarbonyl" means an aralkyl-O-C(O)- group. Non-limiting example of a suitable aralkoxycarbonyl group is benzyloxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

10 "Alkylsulfonyl" means an alkyl-S(O₂)- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

"Arylsulfonyl" means an aryl-S(O₂)- group. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

15 "Cycloalkenyloxy" means a cycloalkenyl-O- group in which the cycloalkenyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the ether atom.

"Cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl-alkyl group in which the cycloalkyl and alkyl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

"Cycloalkyloxy" or "cycloalkoxy" means a cycloalkyl-O- group in which the cycloalkyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the ether atom.

20 "Cycloalkyloxyalkyl" means a cycloalkyl-O-alkyl group in which the cycloalkyl and alkyl groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

"Haloalkoxyalkyl" means a halo alkoxyalkyl group in which the alkoxyalkyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

30 "Heterocyclylalkoxyalkyl" means a heterocyclyl-alkoxyalkyl group in which the alkoxyalkyl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the alkyl group.

The optional double bond represented by ~~-----~~ means that at least a single bond must be present, but that a double bond can be present; when the double bond is present, R¹⁰ is absent.

35

When R⁴ and R⁵ join to form a ring with the nitrogen to which they are attached, the rings formed are 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl and 1-piperazinyl, wherein the piperazinyl ring may also be substituted at the 4-position nitrogen by a group R⁷.

The above statements, wherein, for example, R⁴ and R⁵ are said to be independently selected from a group of substituents, means that R⁴ and R⁵ are independently selected when attached to the same nitrogen, but also that where an R⁴ or R⁵ variable occurs more than once in a molecule, those occurrences are independently selected. Similarly, each occurrence of R¹³ or R¹⁴ is independent of any other R¹³ or R¹⁴ in the same Q ring. Those skilled in the art will recognize that the size and nature of the substituent(s) will affect the number of substituents which can be present.

The term "substituted" means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. By "stable compound" or "stable structure" is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

The term "optionally substituted" means optional substitution with the specified groups, radicals or moieties.

The term "isolated" or "in isolated form" for a compound refers to the physical state of said compound after being isolated from a synthetic process or natural source or combination thereof. The term "purified" or "in purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan, in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

The structure $\equiv$ in the compound of formula I, represents an optional double bond, the dotted line is a bond or no bond, resulting in a double bond or a single bond, as permitted by the valency requirement; with the proviso that R³ is absent when the carbon to which R³ would be attached is part of a double bond.

It should also be noted that any carbon as well as heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and Tables herein is assumed to have the sufficient number of hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

When a functional group in a compound is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site when the compound is subjected to a reaction. Suitable protecting groups will be recognized by those with ordinary skill in the art as well as by reference to standard textbooks such as, for example, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

When any variable (e.g., aryl, heterocycle, R^2 , etc.) occurs more than one time in any constituent or in Formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

Prodrugs, solvates and co-crystals of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of Formula I or a salt and/or solvate thereof. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, both of which are incorporated herein by reference thereto.

"Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanulates, methanulates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H_2O .

A co-crystal is a crystalline superstructure formed by combining an active pharmaceutical intermediate with an inert molecule that produces crystallinity to the combined form. Co-crystals are often made between a dicarboxylic acid such as fumaric acid, succinic acid etc. and a basic amine such as the one represented by

compound I of this invention in different proportions depending on the nature of the co-crystal. (Rmenar, J. F. et. al. *J Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8456).

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective as thrombin receptor antagonists and thus producing the desired therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect.

The compounds of Formula I can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of Formula I herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of Formula I contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the Formula I may be formed, for example, by reacting a compound of Formula I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates, ascorbates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, fumarates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, lactates, maleates, methanesulfonates, naphthalenesulfonates, nitrates, oxalates, phosphates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) and the like. Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as dicyclohexylamines, t-butyl amines, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

All such acid salts and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Compounds of Formula I, and salts, solvates, co-crystals and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, co-crystals and prodrugs of the compounds as well as the salts and solvates, co-crystals of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention, as are positional isomers (such as, for example, 4-pyridyl and 3-pyridyl). Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate" "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, positional isomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

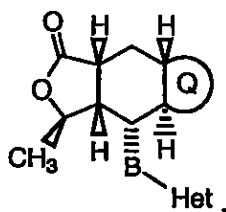
Polymorphic forms of the compounds of Formula I, and of the salts, solvates, co-crystals and prodrugs of the compounds of Formula I, are intended to be included in the present invention.

The compounds according to the invention have pharmacological properties; in particular, the compounds of Formula I can be nor-seco himbacine derivatives useful as thrombin receptor antagonists.

5 Compounds of the invention have at least one asymmetrical carbon atom and therefore all isomers, including enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers and racemates of the compounds of Formula (I) (where they exist) are contemplated as being part of this invention. The invention includes d and l isomers in both pure form and in admixture, including racemic mixtures. Isomers can be prepared using
10 conventional techniques, either by reacting optically pure or optically enriched starting materials or by separating isomers of a compound of Formula I. Isomers may also include geometric isomers, *e.g.*, when a double bond is present. Polymorphous forms of the compounds of Formula (I), whether crystalline or amorphous, also are contemplated as being part of this invention.

15 Those skilled in the art will appreciate that for some of the compounds of Formula I, one isomer will show greater pharmacological activity than other isomers.

Typical preferred compounds of the present invention have the following stereochemistry:



20 with compounds having that absolute stereochemistry being more preferred.

Those skilled in the art will appreciate that for some compounds of Formula I, one isomer will show greater pharmacological activity than other isomers.

25 Compounds of the present invention in which are generally prepared by processes in accordance with the following.

Some of the following below compounds, intermediates and processes, can be practiced by the methods as disclosed in any of US 6,063,847, US 6,326,380, US 6,645,987, U.S. Serial No. 10/271715, all of which are incorporated herein by reference

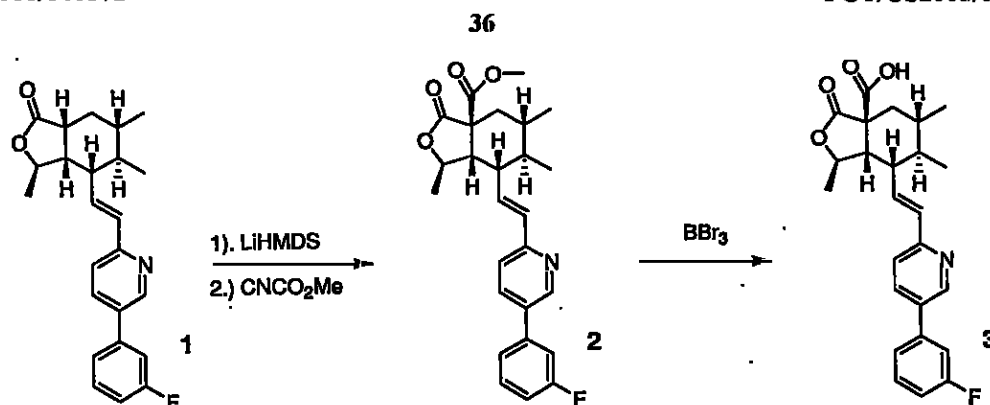
30 Following are examples of preparing starting materials and compounds of formula I. In the procedures, the following abbreviations are used:

rt room temperature

	THF	tetrahydrofuran
	Et ₂ O	ethyl ether
	Me	methyl
	Et	ethyl
5	EtOAc	ethyl acetate
	BnOCH ₂ Cl	benzylchloromethylether
	BuLi	Butyl Lithium
	DBAD	Di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylate
	DCE	1,2-dichloroethane
10	DCM	Dichloromethane
	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
	DMSO	Methyl sulfoxide
	HATU	hexafluorophosphate
	HOBt or HOBT	Hydroxybezotriazole
15	KHMDS	Potassium bis(trimethylsilyl)amide
	LiHMDS or LHMDS	Lithium bis(trimethylsilyl)amide
	NaB(O ₂ CCH ₃) ₃ H	Sodium triacetoxymborohydride
	PhSeBr	Phenyl selenium bromide
	PS	Polymer supported
20	PS-EDC	Polymer supported dimethyl aminopropyl ethylcarbodiimide hydrochloride
	PS-NCO	Polymer supported isocyanate
	PS-Tris-NH ₂	Polymer supported trisamine
	TFA	Trifluoroacetic acid
25	THF	Tetrahydrofuran
	Ti(OiPr) ₄	titanium isopropoxide;
	TLC	thin layer chromatography
	TMSI	Trimethylsilyl iodide or iodotrimethylsilane

30 7a-Carboxylic Acid and Amides

The 7a-carboxylic acids can be prepared by the following representative procedure:



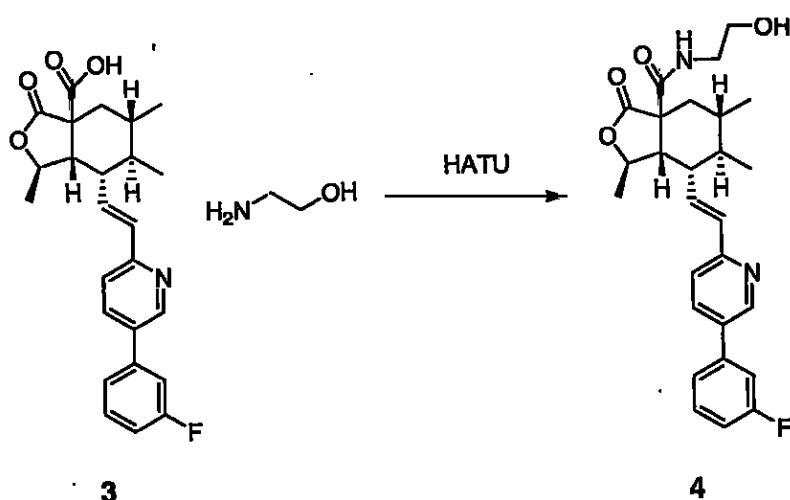
To a stirred solution of 2.5g of compound 1 (6.59mmol), in 50ml of dry THF at 0°C under argon, was added LHMD'S (9.88mmol, 9.9 ml of a 1.0M solution in THF) and the mixture allowed to stir for 30 minutes. The temperature was lowered to -78°C and 785μL (9.88mmol) of methylcyanoformate was added. After 2 hours, approximately 75mL of an aqueous solution of ammonium iron(II)sulfate hexahydrate (10% w/v) was added and the mixture then extracted with three portions of ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography using 15% ethyl acetate in hexanes yielded 2.47g of compound 2.

MS (ESI) *m/z* 424 (MH⁺)

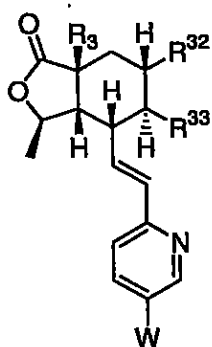
To a stirred solution of 2.47g of compound 2 (5.65mmol) in 50mL of dry THF at 0°C under N₂, was added boron tribromide (11.3mmol) and the mixture allowed to stir for approximately 30 min. The reaction mixture was diluted with about 50mL of dichloromethane and the pH adjusted, with aqueous sodium bicarbonate, to approximately pH=4 and the mixture extracted with three portions of dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated yielding 2.32g of compound 3.

MS (ESI) *m/z* 424.1(MH⁺)

25 7a-Carboxamides



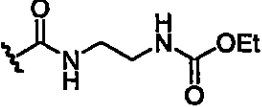
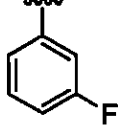
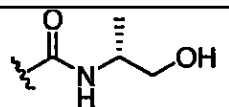
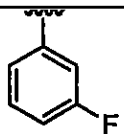
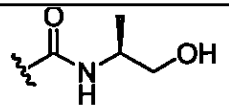
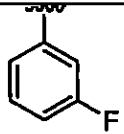
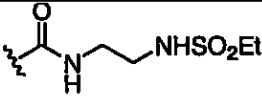
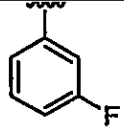
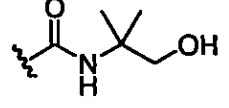
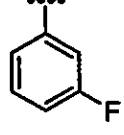
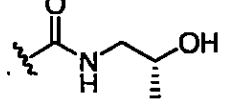
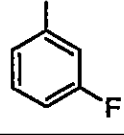
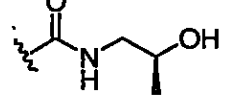
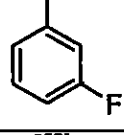
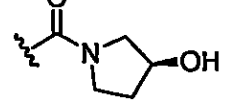
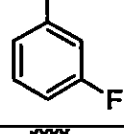
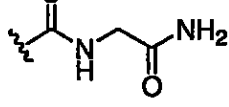
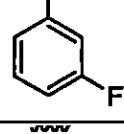
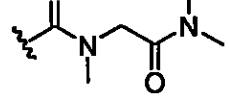
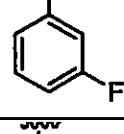
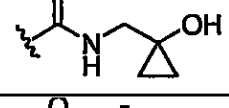
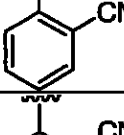
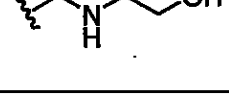
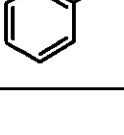
This acid can be converted to the amide 4 using standard coupling procedures. Using either commercially available amines or amines that can be prepared by synthesis, a wide variety of amide analogs were prepared. The following table summarizes some of these analogs.

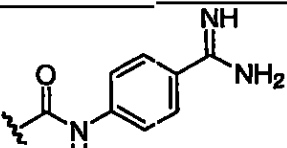


EX.	R ³	R ³²	R ³³	W	Analytical Data
A		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 518.1
B		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 490.1
C		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 463.1
D		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 539.1674

48

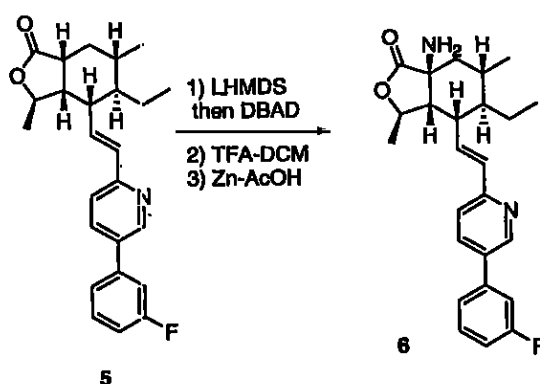
EX.	R ³	R ³²	R ³³	W	Analytical Data
E		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 466.2512
F		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 493.2507
G		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 467.2343
H		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 492.2655
I		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 520.2980
J		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 520.2979
K		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 500.1
L		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 493.2510
M		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474.2397
N		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 537.1
O		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2135
P		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 474.3
Q		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺)

EX.	R ³	R ³²	R ³³	W	Analytical Data
					524.2569
R		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 538.2713
S		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2503
T		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2503
U		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 558.2434
V		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 495.2651
W		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2498
X		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481.2498
Y		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 493.2503
Z		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 480.2299.
AA		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 544.2601
BB		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 500.1
CC		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 488.2549

LL		MS (MH ⁺) 567.1
----	---	--------------------------------

7a-Amino Derivatives

- 5 The 7a-amino compounds can be prepared by the following representative procedure:



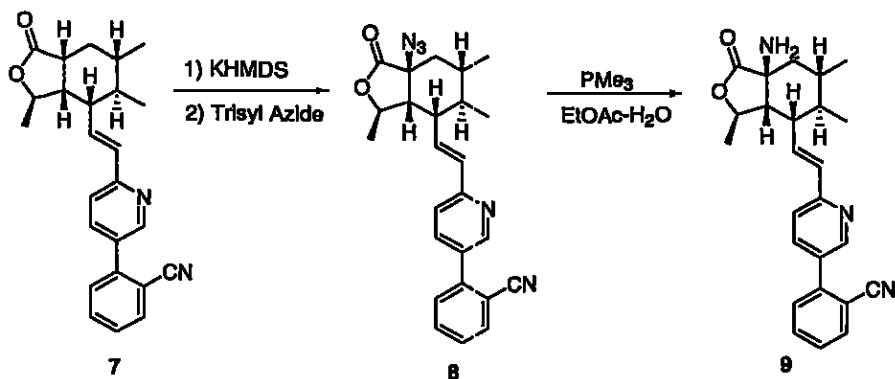
10

To a solution of 5 (1.01 g, 2.57 mmol) in 20 ml THF at 0 °C was added a solution of 1M LHMDS in THF (3.34 ml) and stirred for 20 min. It was cooled to -78 °C and a solution of di-tert-butylazodicarboxylate (890 mg, 3.87 mmol) in 2.5 ml THF was added. It was stirred at -78 °C for 2 hr and at 0 °C for 1 hr and quenched by the addition of aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc and dried over MgSO₄ and concentrated.

The crude product was stirred with 5 ml DCM and 10 ml trifluoroacetic acid at 0 °C for 1 hr. It was concentrated and suspended in 100 ml of aq. K₂CO₃. The aqueous phase was extracted with DCM to provide the crude hydrazide.

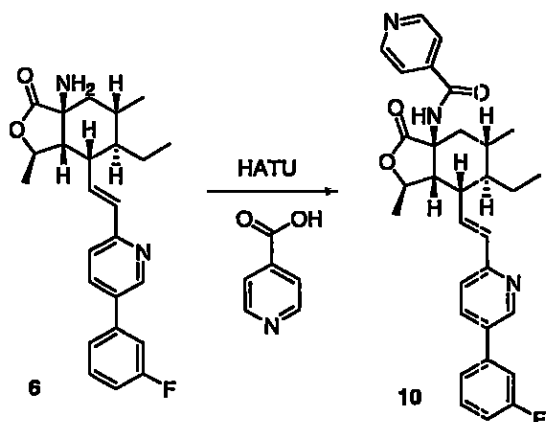
This crude material was dissolved in 10 ml glacial acetic acid and 2 ml acetone. To this was added 2 g of Zn dust in portions. The suspension was stirred vigorously for 2 hr and filtered through a celite pad and washed with plenty of DCM. The DCM layer was washed with water followed by aq. NaHCO₃ and brine. It was dried over MgSO₄, concentrated and purified by chromatography to give 500 mg of 6. MS: 409.2 (MH⁺)

The 7a-amino compounds can also be prepared by the following alternate method:



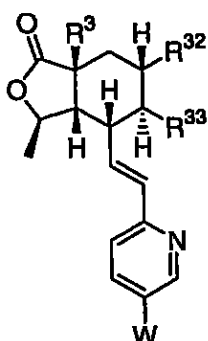
To a solution of **7** (2.0g, 5.18 mmol) in 40 ml THF at 0°C was added 0.5M solution of KHMDS in toluene (13.5 ml, 13.5 mmol, 1.3 eq) and the mixture was stirred for 15 min then cooled to -78°C. To this was added a solution of trisyl azide (2.4g, 7.76 mmol, 1.5 eq.) in 8ml THF and stirred for approximately 3 min. The reaction was quenched with the addition of acetic acid (0.9 m, 15.72 mmol, 3 eq.) and immediately warmed to rt using a water-bath. The mixture was stirred for 1 hr and the THF was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in 100ml CH₂Cl₂ and washed with 2x50ml aq.NaHCO₃ and 50ml brine, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography to provide 1.8g of **8** as a resin. MS: 428.2 (MH⁺)

To a solution of **8** (3.6g, 8.42 mmol) in 50ml EtOAc and 5ml H₂O was added a solution of 1M PMe₃ in THF (12.6ml, 12.6 mmol, 1.5 eq.) and the mixture was stirred overnight at rt. The solution was concentrated and purified by chromatography to provide 2.7g of **9** as white foam. MS: 402.1 (MH⁺)



53

Amines such as 6 can be converted to amide 10 by coupling with iso-nicotinic acid. Similarly, the amines can be reacted with reagents such as aldehydes, alkyl halides, acids or acid chlorides, chloroformates, sulfonyl chlorides and isocyanates to provide secondary and tertiary amines, amides, carbamates, sulfonamides and ureas. Some of these analogs are presented in the following table.



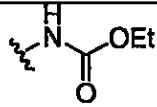
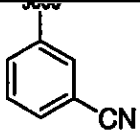
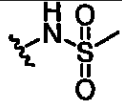
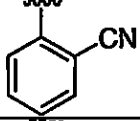
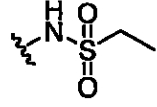
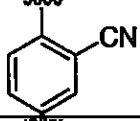
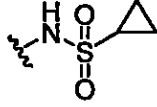
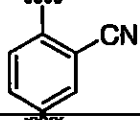
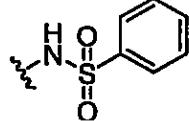
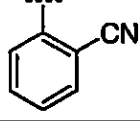
10

Ex.	R ³	R ³²	R ³³	W	Analytical Data
MM		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 491.1
NN		H	Et		MS (MH ⁺) 477.1
OO		H	Et		MS (MH ⁺) 449.1
PP		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 463.1
QQ		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 481.2492
RR		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 467.2356
SS		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 514.2501

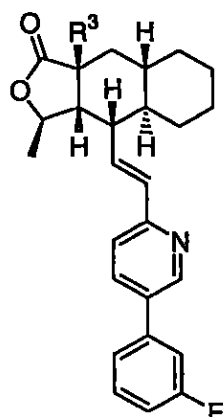
54

Ex.	R ³	R ³²	R ³³	W	Analytical Data
TT		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 514.2506
UU		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 500.2341
VV		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 500.2352
WW		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 480.2658
XX		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 466.2512
YY		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 476.2924
ZZ		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474.2771
AAA		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 488.2904
BBB		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 507.2405
CCC		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 498.2389
DDD		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 431.1
EEE		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474.2387

65

Ex.	R ³	R ³²	R ³³	W	Analytical Data
FFF		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474.2387
GGG		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 480.1
HHH		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 494.1
III		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 506.1
JJJ		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 542.1

The following tricyclic analogs were prepared using similar procedure:



5

EX	R ³	Analytical Data
KKL		MS (MH ⁺) 493.1
LLL		MS (MH ⁺) 479.1
MMM		MS (MH ⁺) 515.1
NNN		MS (MH ⁺) 463.1

High Throughput Synthesis:

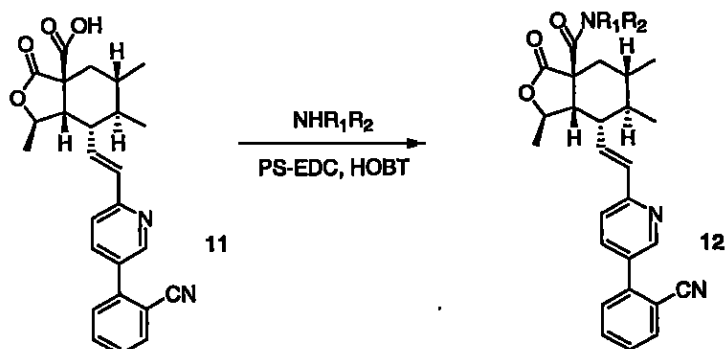
10

A high throughput synthetic technique was employed to couple 7a-carboxylic acid **11** with amines to generate a 128 7a-carboxamide library **12**. Similarly 7a-amino analog **9** was converted to a library of 48 ureas **13** and a library of amide **14**.

15

Compound **11** can be prepared using a similar procedure used for the preparation of **3**.

7a -Carboxamide library

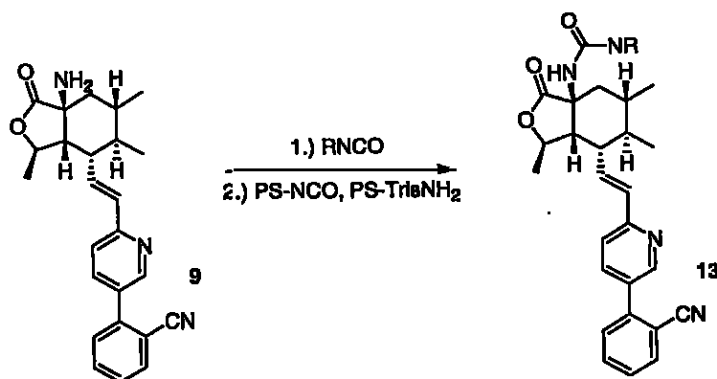


5

To 144 wells of two 96 well deep well polypropylene microtiter plates was added about 36mg of PS-EDC (3eq.) followed by 1mL of a stock solution containing 1.2g of the carboxylic acid core 9 and 565mg of HOBT (1.5eq.) dissolved in DMF (30mL), MeCN (70mL) and THF (50mL). 1.2 eq. of 144 individual amines (1.0M solutions) were added to each well, one amine per well, and the plates were then sealed and shaken for 20 hours. The solutions were filtered through a polypropylene frit into a second set of plates containing about 36mg of PS-isocyanate resin (3eq.) and 26mg of PS-Trisamine resin (6eq.) in each well. After each well of the first plates were washed with 0.5mL of MeCN, the second plates were sealed and shaken for 20 hours. The second plates were then filtered through a polypropylene frit into 96 well collection plates, each well washed with 0.5mL of MeCN. The solutions were transferred from the collection plates into 2 dram vials and evaporated to dryness in a SpeedVac evaporator to provide the carboxamides.

20

7a-Urea library

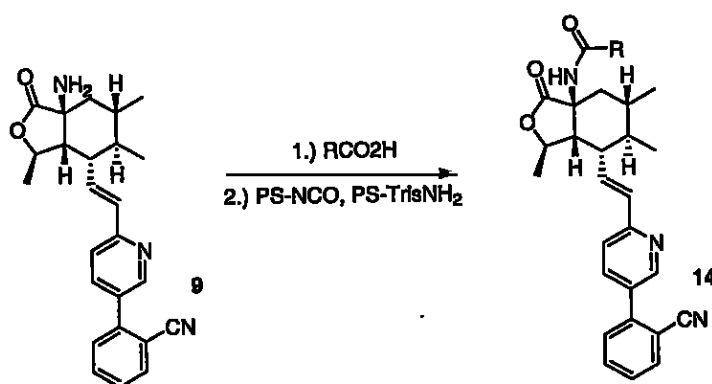


5

To 48 wells of a 96 well deep well polypropylene microtiter plate were added 1mL of a solution containing the amine core 9 dissolved in 48mL of DCE/MeCN (1:1). 80μL of 0.5M solutions (in DCE) of 48 individual isocyanates were then added to the wells, one isocyanate per well. The plate was sealed and shaken for 20 hours. The seal was removed and to each well were added about 33mg of PS-isocyanate resin (3eq.) and 30mg of PS-Trisamine resin (6eq.). The plate was resealed and shaken for 20 hours. The solutions were filtered through a polypropylene frit into a collection plate, each well washed with 0.5mL of MeCN. The solutions were transferred from the collection plate into 2 dram vials and evaporated to dryness in a SpeedVac evaporator to provide the ureas.

15

7a-Amide library

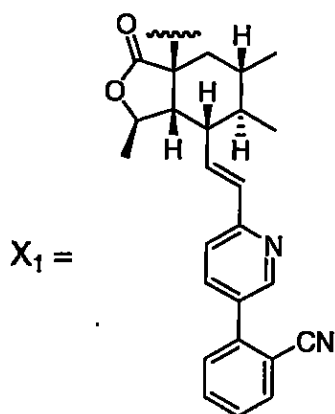


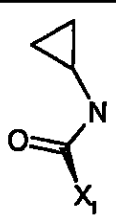
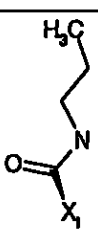
20

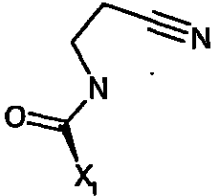
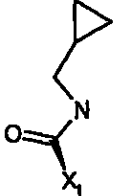
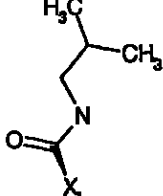
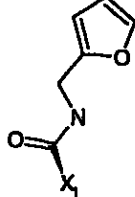
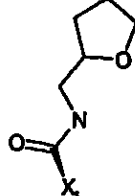
To each well in a deep well polypropylene microtiter plate, (where said plate contains 96 wells), was added about 56mg of PS-EDC (3eq.) followed by 1mL of a stock

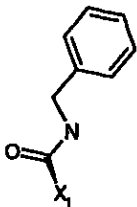
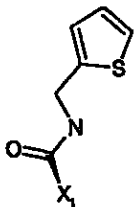
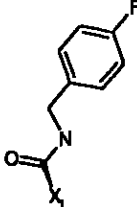
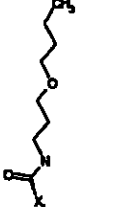
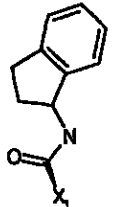
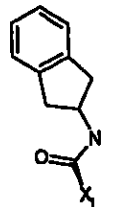
solution containing 0.8g of the amine core **9** and 520mg of HOBT (1.5eq.) dissolved in MeCN (96mL). 1.3 eq. of 96 individual carboxylic acids (1.0M solutions) were added to each well, one carboxylic acid per well, and the plate then sealed and shaken for 20 hours. The solutions were filtered through a polypropylene frit into a second plate containing about 44mg of PS-isocyanate resin (3eq.) and 42mg of PS-Trisamine resin (6eq.) in each well. After each well of the first plate was washed with 0.5mL of MeCN, the second plate was then sealed and shaken for 20 hours. The second plate was then filtered through a polypropylene frit into a 96 well collection plate, each well washed with 0.5mL of MeCN. The solutions were transferred from the collection plate into 2 dram vials and evaporated to dryness in a SpeedVac evaporator to provide the amides.

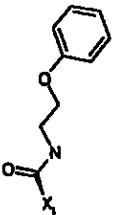
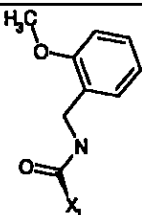
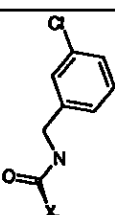
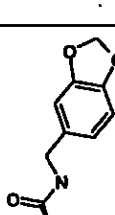
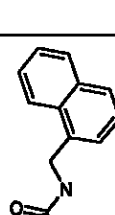
Representative examples from this library of analogs are presented below:



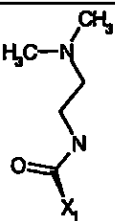
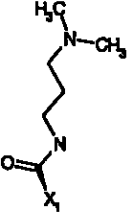
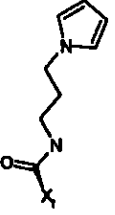
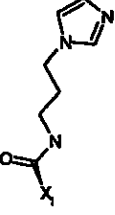
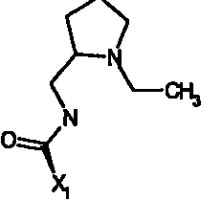
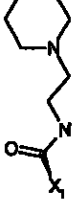
Compound	MS (MH+)
	470.26
	472.26

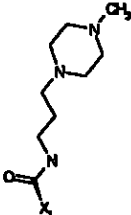
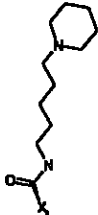
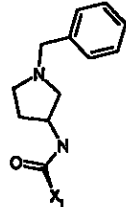
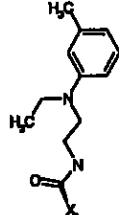
 <chem>X-C(=O)NCC#N</chem>	483.27
 <chem>X-C(=O)NCC1CC1</chem>	484.27
 <chem>X-C(=O)NCC(C)C</chem>	486.27
 <chem>X-C(=O)NCCCOCC</chem>	502.28
 <chem>X-C(=O)NCC1=CC=CO1</chem>	510.28
 <chem>X-C(=O)NCC1OCCC1</chem>	514.28

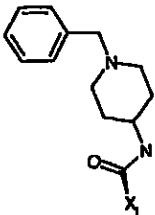
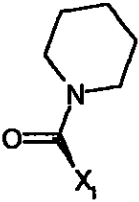
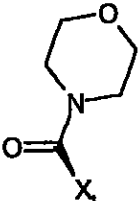
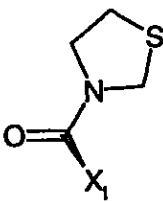
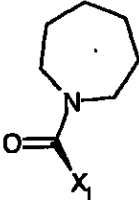
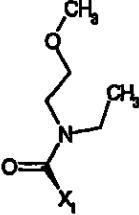
 <chem>CC(=O)N(Cc1ccccc1)X</chem>	520.29
 <chem>CC(=O)N(Cc1ccsc1)X</chem>	526.29
 <chem>CC(=O)N(Cc1ccc(F)cc1)X</chem>	538.3
 <chem>CC(=O)N(CCOCO)X</chem>	544.3
 <chem>CC(=O)N(C1CCC2=CC=CC=C12)X</chem>	546.3
 <chem>CC(=O)N(C1CCC2=CC=CC=C1C2)X</chem>	546.3

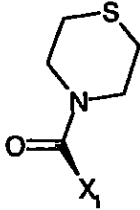
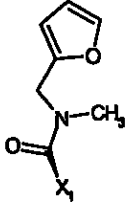
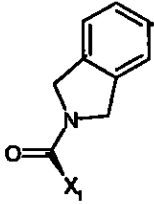
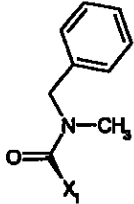
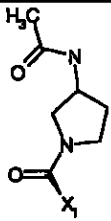
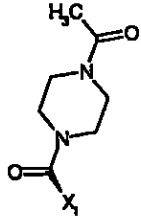
 <chem>O=C(NCc1ccccc1)X</chem>	551.3
 <chem>COc1ccccc1Cc2ccccc2C(=O)N2CCCC2</chem>	551.3
 <chem>O=C(NCc1ccc(Cl)cc1)X</chem>	554.3
 <chem>O=C(NCCCN1CCCC1=O)X</chem>	555.31
 <chem>O=C(NCc1ccc2c(c1)OCO2)X</chem>	564.31
 <chem>O=C(NCc1cccc2ccccc12)X</chem>	570.31

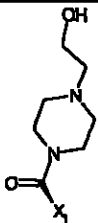
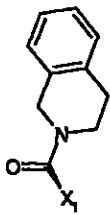
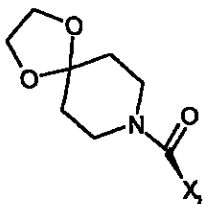
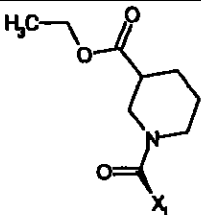
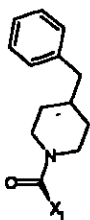
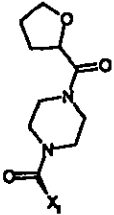
	586.32
	588.32
	588.32
	549.3
	488.27
	643.35

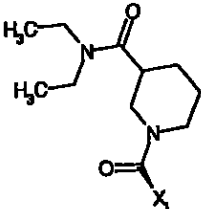
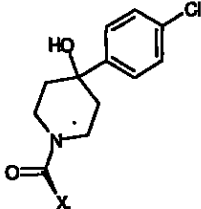
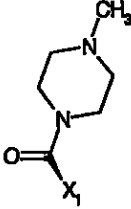
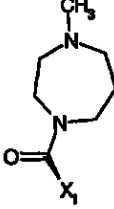
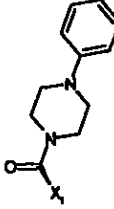
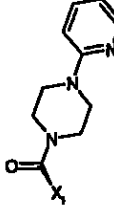
	501.28
	515.28
	537.3
	538.3
	541.3
	542.3

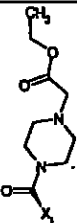
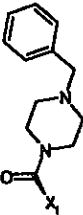
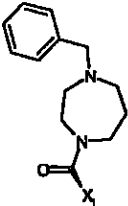
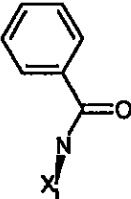
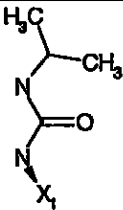
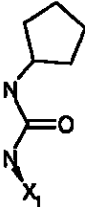
	543.3
	569.31
	570.31
	584.32
	589.32
	591.33

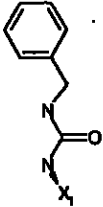
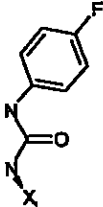
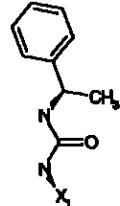
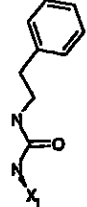
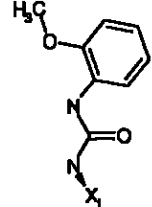
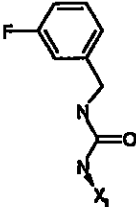
	604.33
	498.27
	500.27
	502.28
	512.28
	516.28

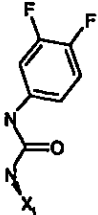
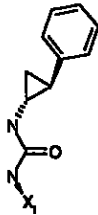
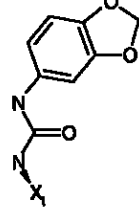
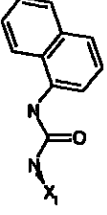
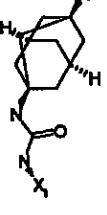
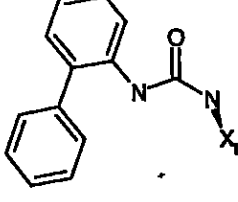
	516.28
	525.29
	532.29
	534.29
	541.3
	541.3

	543.3
	546.3
	556.31
	570.31
	589.32
	597.33

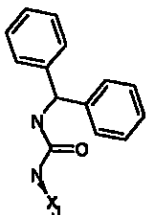
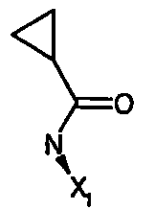
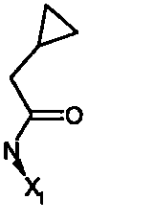
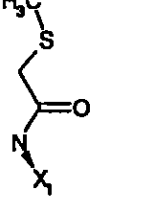
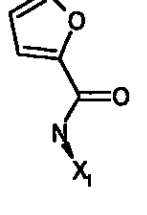
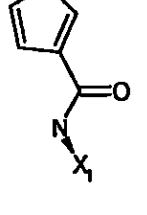
	597.33
	624.34
	513.28
	527.29
	575.32
	576.32

	585.32
	589.32
	604.33
	506.12
	487.27
	513.28

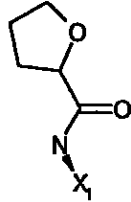
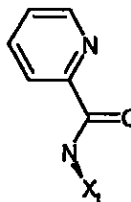
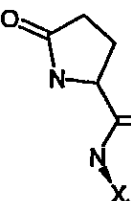
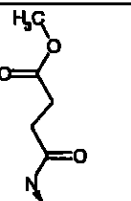
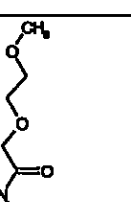
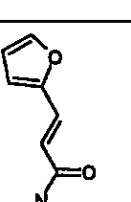
 <chem>NC(=O)Nc1ccccc1</chem>	535.29
 <chem>NC(=O)Nc1ccc(F)cc1</chem>	539.3
 <chem>NC(=O)N(C)c1ccccc1</chem>	550.3
 <chem>NC(=O)NCCc1ccccc1</chem>	549.3
 <chem>NC(=O)Nc1ccccc1OC</chem>	551.3
 <chem>NC(=O)Nc1ccc(F)cc1</chem>	553.3

	557.31
	561.31
	565.31
	571.31
	580.32
	597.33

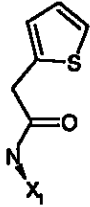
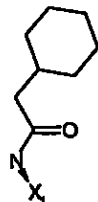
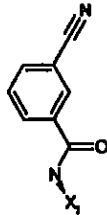
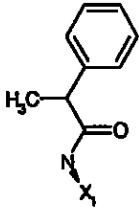
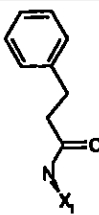
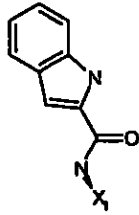
73

 <chem>N=C(NC(=O)c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	611.34
 <chem>N=C(NC(=O)C1CC1)X</chem>	470.26
 <chem>N=C(NC(=O)CC1CC1)X</chem>	484.27
 <chem>N=C(NC(=O)CS)X</chem>	490.27
 <chem>N=C(NC(=O)C1=CC=CO1)X</chem>	497.27
 <chem>N=C(NC(=O)C1=CC=CO1)X</chem>	496.27

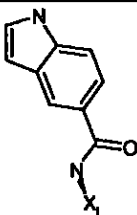
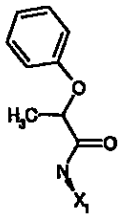
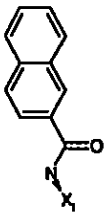
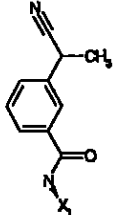
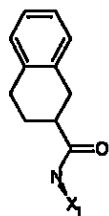
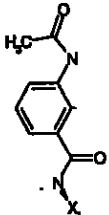
79

 <chem>O=C1N(C(=O)N2C(=O)C(=O)N2)CCOC1</chem>	500.27
 <chem>O=C1N(C(=O)N2C(=O)C(=O)N2)C=CC=CC=N1</chem>	507.28
 <chem>O=C1N(C(=O)N2C(=O)C(=O)N2)CCC1=O</chem>	513.28
 <chem>CCOC(=O)CC(=O)N(C(=O)N2C(=O)C(=O)N2)</chem>	516.28
 <chem>COCCOC(=O)N(C(=O)N2C(=O)C(=O)N2)</chem>	518.28
 <chem>O=C1N(C(=O)N2C(=O)C(=O)N2)C=CC1=O</chem>	522.29

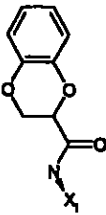
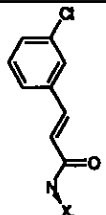
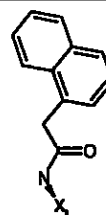
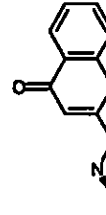
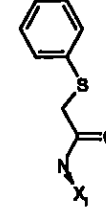
75

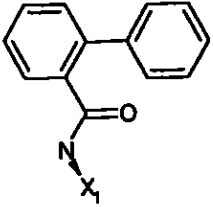
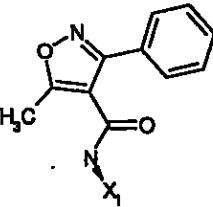
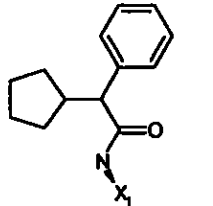
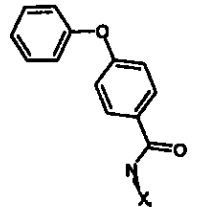
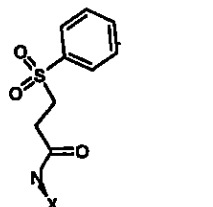
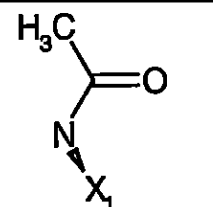
	526.29
	527.29
	531.29
	534.29
	534.29
	545.3

76

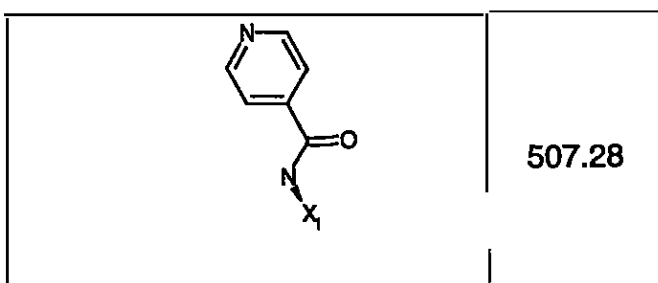
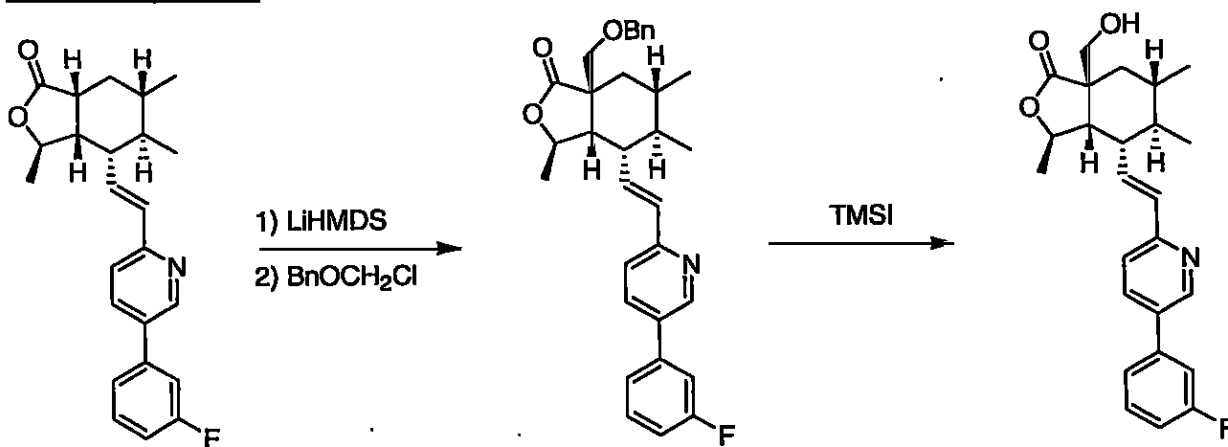
 <chem>CC(=O)N1C=CC=C2C(=C1)C=CC=C2</chem>	545.3
 <chem>CCOC(C(=O)N1C=CC=C2C(=C1)C=CC=C2)C(=O)C3=CC=CC=C3</chem>	551.3
 <chem>CC(=O)N1C=CC=C2C(=C1)C(=C3C=CC=CC=C3O2)</chem>	556.31
 <chem>CC(=O)N1C=CC=C2C(=C1)C(=CC#CC)C=C2</chem>	559.31
 <chem>CC(=O)N1C=CC=C2C(=C1)C3CCC4C(C3)C=CC=CC4</chem>	560.31
 <chem>CCOC(C(=O)N1C=CC=C2C(=C1)C(=CC(=O)N3C=CC=CC=C3)C=C2)C(=O)C4=CC=CC=C4</chem>	563.31

77

	564.31
	566.31
	570.31
	571.31
	574.32
	553.3

	582.32
	587.32
	588.32
	598.33
	598.33
	445.24

79

7a Hydroxymethyl

5

1

15

16

To 0.65g (1.71 mmol) of compound **1** in dry THF at -10°C under argon was added LHMDS (2.06 mmol) and the mixture allowed to stir for 30 min.

Benzylchloromethylether (2.57 mmol) was then added and, after 60 min. the mixture poured onto aqueous ammonium chloride and extracted with three portions of diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography yielded 0.69g of compound **15**.

MS (ESI) m/z 500 (MH^+).

15

To 2.19 g (4.38 mmol) of compound **15** in dry dichloromethane was added iodotrimethylsilane (87.6 mmol) and the mixture heated to reflux under a balloon of argon for 2.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured onto an aqueous solution of sodium bicarbonate and extracted with three portions of dichloromethane. The combined organic extracts were washed with aqueous sodium sulfite, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography yielded compound **16**.

20

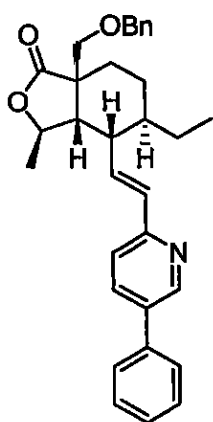
80

MS (ESI) m/z 410.1 (MH^+).

The following compound was prepared using a similar procedure:

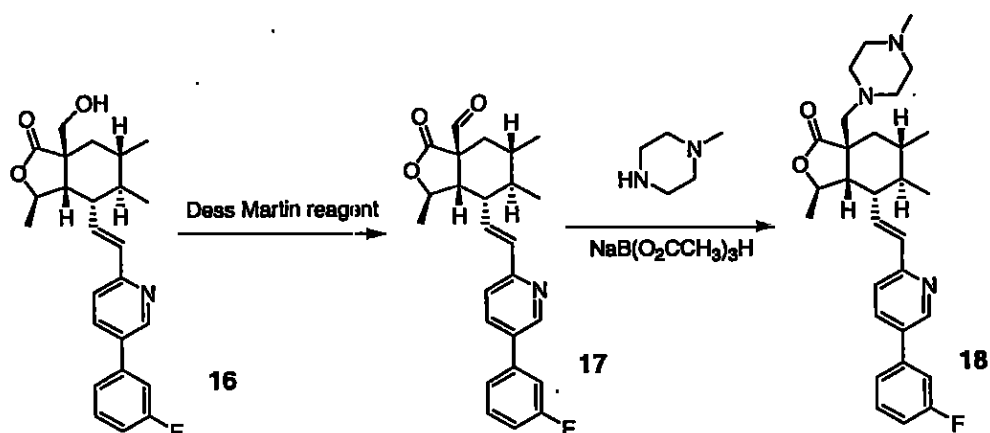
5

7a-Benzylloxymethyl



MS (MH^+) 482.1

10

Hydroxymethyl to amine

5

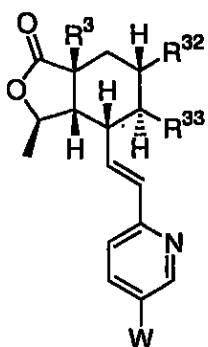
To 0.10g (2.44 mmol) of compound 16 in dry dichloromethane was added 50mg of sodium bicarbonate and 0.155g of Dess-Martin periodinane (3.66mmol) and the mixture allowed to stir under nitrogen for one hour. The mixture was then poured onto sodium thiosulfate and extracted with three portions of dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography yielded 0.087g of compound 17.

MS (ESI) m/z 408 (MH^+)

To 0.150g (0.368mmol) of compound 17 in dry dichloromethane was added 0.074g of *N*-methylpiperazine (0.736mmol) and 0.117g of sodium triacetoxyborohydride (.552mmole) and the mixture allowed to stir for 18 hrs. under nitrogen. The reaction mixture was poured onto water and extracted with three portions of dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water, dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. Purification by flash chromatography yielded 0.099g of compound 18.

MS (ESI) m/z 492 (MH^+)

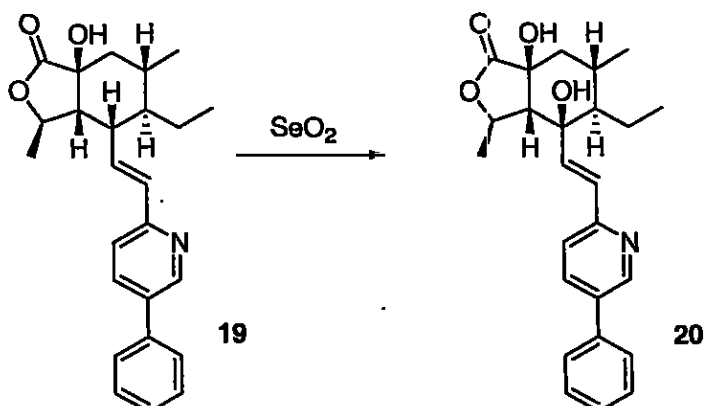
25



The following compounds were prepared using a similar procedure

5

Ex.	R ³	R ³²	R ³³	W	Analytical Data
OOO		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 463.1
PPP		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 492.3026
QQQ		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 477.1
RRR		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 478.2865

4-Hydroxylation:

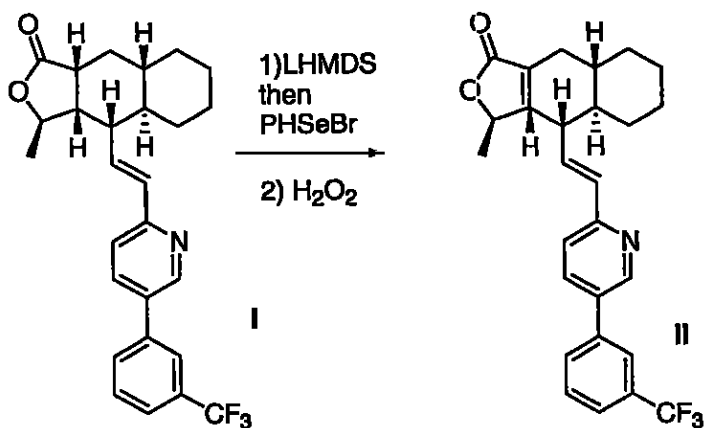
5

A mixture of **19** (200 mg, 0.51 mmol) and SeO_2 (225 mg, 2.03 mmol, 4 eq.) in 4 ml dioxane was heated in a sealed tube at 120 °C for 1.5 hr. It was filtered through a pad of florisil and rinsed with EtOAc. The eluent was washed 2x with H_2O , brine and dried over MgSO_4 . It was filtered, concentrated and purified by preparative TLC eluting with 10% acetone in CH_2Cl_2 to provide 190 mg of **20**. HRMS: 408.2181 (MH^+), calculated 408.2175

10

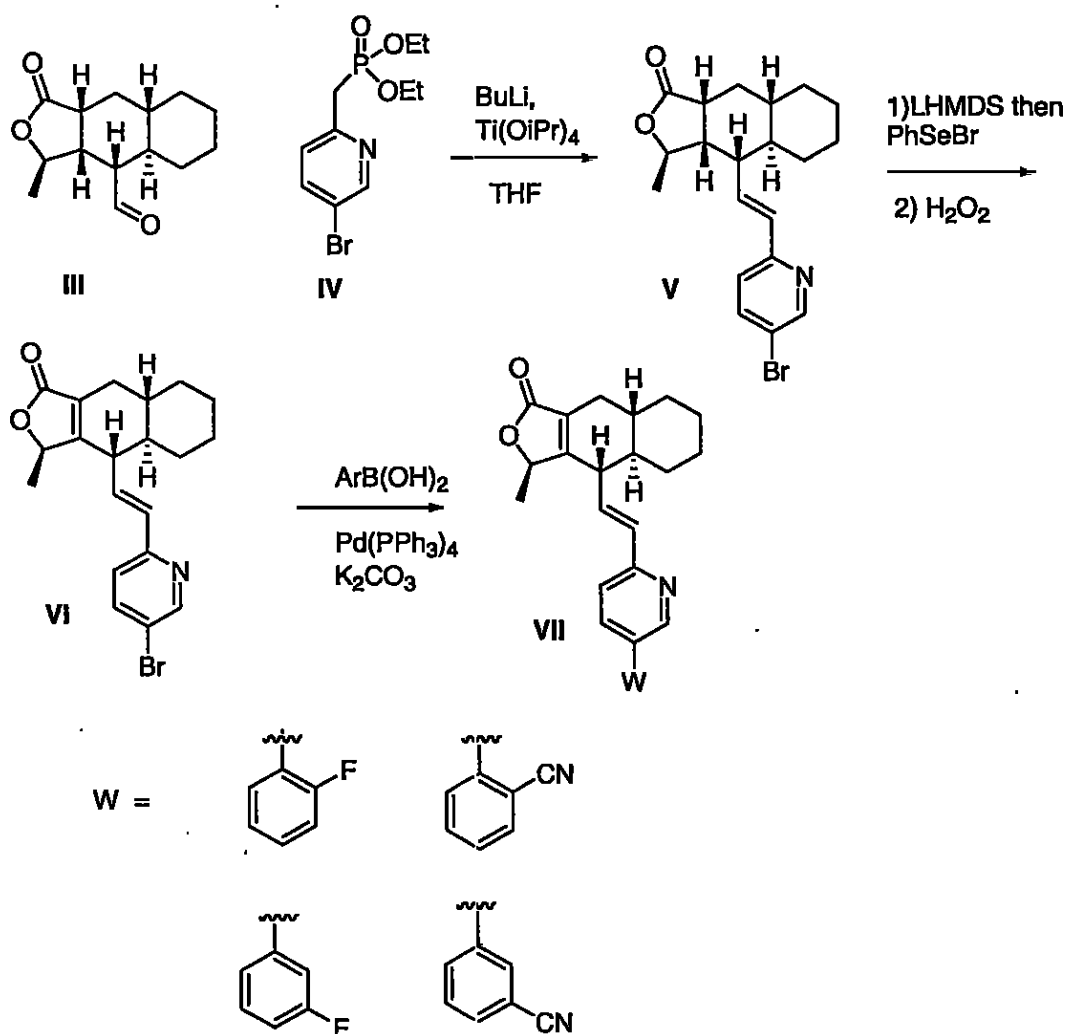
PREPARATION OF BICYCLIC AND TRICYCLIC ALKENE DERIVATIVES

15



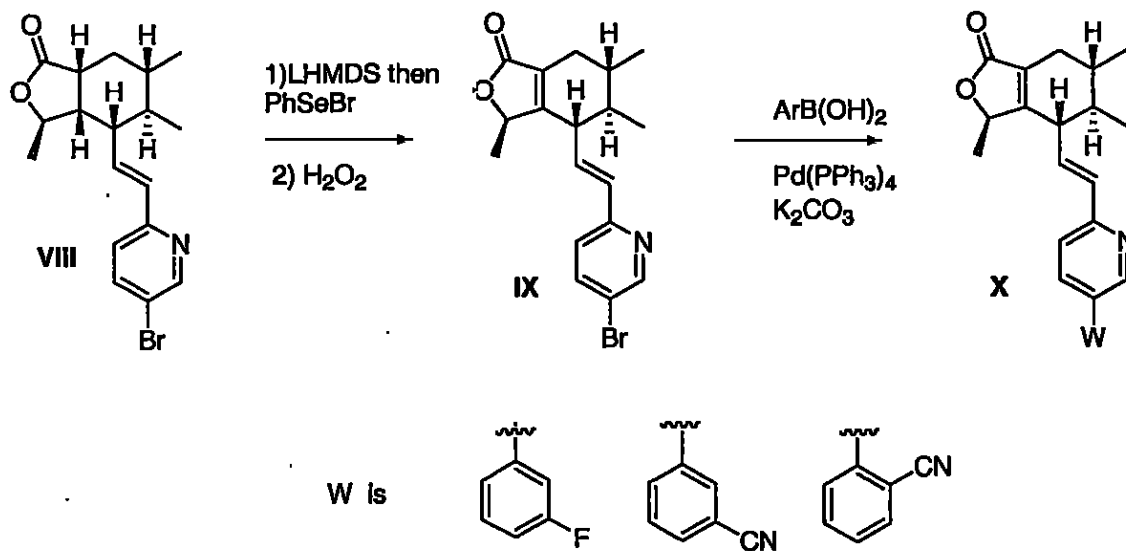
20

The double bond is introduced to **I**, by treating a compound **I** with LHMDS followed by PhSeBr . The resultant selenide was oxidized using hydrogen peroxide, which upon elimination provided the compound **II**.

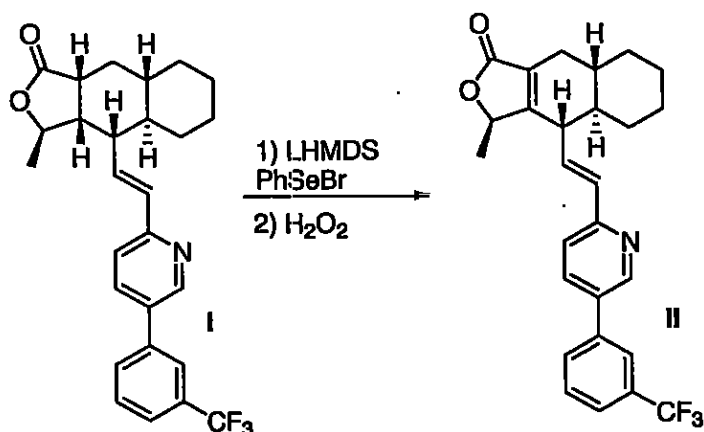


Alternatively, aldehydes III can be coupled with phosphonate IV, to provide compound V. This can be similarly converted to the unsaturated lactone VI, which can be

5 coupled with a variety of boronic acids to provide analogs VII. Similarly compound VIII can be converted to analogs X.



Experimental for Unsaturated Lactones.



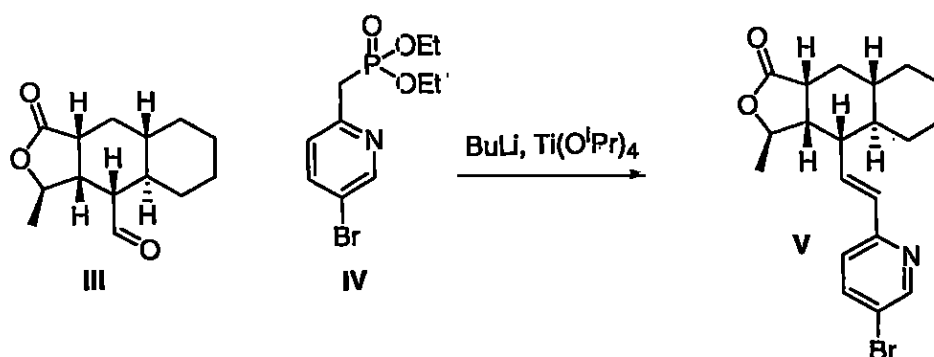
5

To a solution of I (2.0g, 4.39 mmol) in 20 ml THF at 0 °C was added 1M
10 solution of LHMDS in THF (8.8ml, 8.8 mmol). The mixture was stirred for 20 min. at 0 °C, cooled to -78 °C and a solution of PhSeBr (2.1g, 8.9 mmol) in 10ml THF was added. The mixture was stirred for 30min. at -78 °C, 1hr at 0 °C, quenched by the addition of aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc to provide the crude selenide.

15 The selenide was dissolved in 30ml CH₂Cl₂ and 3.8ml of 30% aq. H₂O₂ was added to this solution. The mixture was stirred for 1 hr at rt, diluted with EtOAc and washed with aq. NaHCO₃ and brine. It was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by chromatography to provide 1.59g of II.

MS: 454.1 (MH⁺)

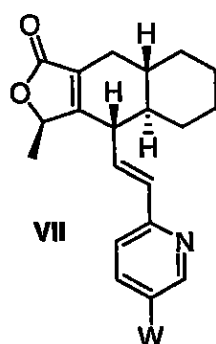
20



To a solution of IV (1.7g, 5.52 mmol) in 20ml THF at 0 °C was added a solution of 1M LHMDS in THF (5.5ml, 5.5 mmol) and the mixture was stirred for 30 min. To this was added Ti(OⁱPr)₄ (1.9ml, 6.44 mmol) followed by a solution of III (14.2 mmol) in 5 ml THF. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and quenched by the addition of aq. sodium potassium tartrate and extracted with EtOAc to provide the crude product which was purified by chromatography to provide 1.26g of V.

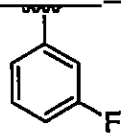
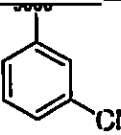
MS: 390.1 (MH⁺)

Using a similar procedure used for the preparation of II, V was converted to VI which was subjected to the standard Suzuki coupling conditions to provide product VII.



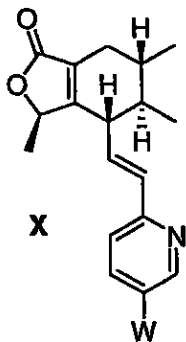
EX.	W	Analytical Data
SSS		MS (MH ⁺) 404.1
TTT		MS (MH ⁺) 411.1

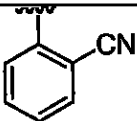
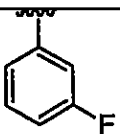
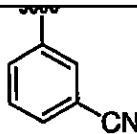
87

UUU		MS (MH ⁺) 404.1
VVV		MS (MH ⁺) 411.1

Similarly, VIII can be converted to product X using identical chemical procedures described above.

5



EX	W	Analytical Data
WWW		MS (MH ⁺) 385.1
XXX		MS (MH ⁺) 378.1
YYY		MS (MH ⁺) 385.1

10

Further embodiments of the invention encompass the administration of compounds of Formula I along with at least one additional cardiovascular agent. The contemplated additional cardiovascular agent is one that differs in either atomic make up or arrangement from the compounds of Formula I. Additional cardiovascular agents that can be used in combination with the novel compounds of this invention

15

include drugs which have anti-thrombotic, anti-platelet aggregation, antiatherosclerotic, antirestenotic and/or anti-coagulant activity. Such drugs are useful in treating thrombosis-related diseases including thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, angiogenesis related disorders, arrhythmia, a cardiovascular or circulatory disease or condition, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic stroke, thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, cerebral ischemia, rheumatoid arthritis, rheumatism, astrogliosis, a fibrotic disorder of the liver, kidney, lung or intestinal tract, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, osteoporosis, glomerulonephritis, renal disease, acute renal failure, chronic renal failure, renal vascular homeostasis, renal ischemia, bladder inflammation, diabetes, diabetic neuropathy, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, cancer, melanoma, renal cell carcinoma, neuropathy and/or malignant tumors, neurodegenerative and/or neurotoxic diseases, conditions, or injuries, inflammation, asthma, glaucoma, macular degeneration, psoriasis, endothelial dysfunction disorders of the liver, kidney or lung inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, respiratory tract disease or condition, radiation fibrosis, endothelial dysfunction, periodontal diseases or wounds or a spinal cord injury, or a symptom or result thereof, as well as other disorders in which thrombin and its receptor play a pathological role. Suitable cardiovascular agents are selected from the group consisting of thromboxane A2 biosynthesis inhibitors such as aspirin; thromboxane antagonists such as seratroast, picotamide and ramatroban; adenosine diphosphate (ADP) inhibitors such as clopidogrel; cyclooxygenase inhibitors such as aspirin, meloxicam, rofecoxib and celecoxib; angiotensin antagonists such as valsartan, telmisartan, candesartan, irbesartan, losartan and eprosartan; endothelin antagonists such as tezosentan; phosphodiesterase inhibitors such as milrinone and enoximone; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as captopril, enalapril, enalaprilat, spirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril,trandolapril, lisinopril, moexipril and benazapril; neutral endopeptidase inhibitors such as candoxatril and ecadotril; anticoagulants such as ximelagatran, fondaparin and enoxaparin; diuretics such as chlorothiazide, hydrochlorothiazide, ethacrynic acid, furosemide and amiloride; platelet aggregation inhibitors such as abciximab and eptifibatide; and GP IIb/IIIa antagonists.

Preferred types of drugs for use in combination with the novel compounds of this invention are thromboxane A2 biosynthesis inhibitors, GP IIb/IIIa antagonists, thromboxane antagonists, adenosine diphosphate inhibitors, cyclooxygenase inhibitors, angiotensin antagonists, endothelin antagonists, angiotensin converting

enzyme inhibitors, neutral endopeptidase inhibitors, anticoagulants, diuretics, and platelet aggregation inhibitors. Especially preferred for use in the combinations are aspirin, cangrelor and/or clopidogrel bisulfate.

When the invention comprises a combination of a compound of Formula I and
5 another cardiovascular agent, the two active components may be co-administered simultaneously or sequentially, or a single pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I and another cardiovascular agent in a pharmaceutically acceptable carrier can be administered. The components of the combination can be administered individually or together in any conventional dosage form such as
10 capsule, tablet, powder, cachet, suspension, solution, suppository, nasal spray, etc. The dosage of the cardiovascular agent can be determined from published material, and may range from 1 to 1000 mg per dose.

In this specification, the term "at least one compound of Formula I" means that one to three different compounds of Formula I may be used in a pharmaceutical
15 composition or method of treatment. Preferably one compound of Formula I is used. Similarly, the term "one or more additional cardiovascular agents" means that one to three additional drugs may be administered in combination with a compound of Formula I; preferably, one additional compound is administered in combination with a compound of Formula I. The additional cardiovascular agents can be administered
20 sequentially or simultaneously with reference to the compound of Formula I.

When separate compounds of Formula I and the other cardiovascular agents are to be administered as separate compositions, they can be provided in a kit comprising in a single package, one container comprising a compound of Formula I in a pharmaceutically acceptable carrier, and a separate container comprising another
25 cardiovascular agent in a pharmaceutically acceptable carrier, with the compound of Formula I and the other cardiovascular agent being present in amounts such that the combination is therapeutically effective. A kit is advantageous for administering a combination when, for example, the components must be administered at different time intervals or when they are in different dosage forms.

30 The following formulations exemplify some of the dosage forms of this invention. In each, the term "active compound" designates a compound of formula I.

35

EXAMPLE A - Tablets

<u>No.</u>	<u>Ingredient</u>	<u>mg/tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Active Compound	100	500
2	Lactose USP	122	113
3	Corn Starch, Food Grade, as a 10% paste in Purified Water	30	40
4	Corn Starch, Food Grade	45	40
5	Magnesium Stearate	<u>3</u>	<u>7</u>
Total		300	700

Method of Manufacture

5 Mix Item Nos. 1 and 2 in suitable mixer for 10-15 minutes. Granulate the mixture with Item No. 3. Mill the damp granules through a coarse screen (e.g., 1/4", 0.63 cm) if necessary. Dry the damp granules. Screen the dried granules if necessary and mix with Item No. 4 and mix for 10-15 minutes. Add Item No. 5 and mix for 1-3 minutes. Compress the mixture to appropriate size and weight on a suitable tablet machine.

10

EXAMPLE B - Capsules

<u>No.</u>	<u>Ingredient</u>	<u>mg/tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
1	Active Compound	100	500
2	Lactose USP	106	123
3	Corn Starch, Food Grade	40	70
4	Magnesium Stearate NF	<u>4</u>	<u>7</u>
Total		250	700

Method of Manufacture

15 Mix Item Nos. 1, 2 and 3 in a suitable blender for 10-15 minutes. Add Item No. 4 and mix for 1-3 minutes. Fill the mixture into suitable two-piece hard gelatin capsules on a suitable encapsulating machine.

The activity of the compounds of formula I can be determined by the following procedures.

20

In Vitro Testing Procedure for Thrombin Receptor Antagonists:

61

Preparation of [³H]haTRAP

A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ (1.03 mg) and 10% Pd/C (5.07 mg) were suspended in DMF (250 μ l) and diisopropylethylamine (10 μ l). The vessel was attached to the tritium line, frozen in liquid nitrogen and evacuated. Tritium gas (342 mCi) was then added to the flask, which was stirred at room temperature for 2 hours. At the completion of the reaction, the excess tritium was removed and the reacted peptide solution was diluted with DMF (0.5 ml) and filtered to remove the catalyst. The collected DMF solution of the crude peptide was diluted with water and freeze dried to remove the labile tritium. The solid peptide was redissolved in water and the freeze drying process repeated. The tritiated peptide ([³H]haTRAP) was dissolved in 0.5 ml of 0.1% aqueous TFA and purified by HPLC using the following conditions: column, Vydac™ C18, 25 cm x 9.4 mm I.D.; mobile phase, (A) 0.1% TFA in water, (B) 0.1% TFA in CH₃CN; gradient, (A/B) from 100/0 to 40/60 over 30 min; flow rate, 5 ml /min; detection, UV at 215 nm. The radiochemical purity of [³H]haTRAP was 99% as analyzed by HPLC. A batch of 14.9 mCi at a specific activity of 18.4 Ci/mmol was obtained.

Preparation of platelet membranes

Platelet membranes were prepared using a modification of the method of Natarajan *et al.* (Natarajan *et al.*, *Int. J. Peptide Protein Res.* 45:145-151 (1995)) from 20 units of platelet concentrates obtained from the North Jersey Blood Center (East Orange, NJ) within 48 hours of collection. All steps were carried out at 4° C under approved biohazard safety conditions. Platelets were centrifuged at 100 x g for 20 minutes at 4° C to remove red cells. The supernatants were decanted and centrifuged at 3000 x g for 15 minutes to pellet platelets. Platelets were re-suspended in 10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, to a total volume of 200 ml and centrifuged at 4400 x g for 10 minutes. This step was repeated two additional times. Platelets were re-suspended in 5 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM EDTA to a final volume of approximately 30 ml and were homogenized with 20 strokes in a Dounce™ homogenizer. Membranes were pelleted at 41,000 x g, re-suspended in 40-50 ml 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM EDTA, 0.1 mM dithiothreitol, and 10 ml aliquots were frozen in liquid N₂ and stored at -80° C. To complete membrane preparation, aliquots were thawed, pooled, and homogenized with 5 strokes of a Dounce homogenizer. Membranes were pelleted and washed 3 times in 10 mM triethanolamine-HCl, pH 7.4, 5 mM EDTA, and re-suspended in 20-25 ml 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, and 1% DMSO. Aliquots of membranes were frozen in liquid N₂ and

stored at -80° C. Membranes were stable for at least 3 months. 20 units of platelet concentrates typically yielded 250 mg of membrane protein. Protein concentration was determined by a Lowry assay (Lowry *et al.*, J. Biol. Chem., 193:265-275 (1951)).

5 High Throughput Thrombin Receptor Radioligand Binding Assay

Thrombin receptor antagonists were screened using a modification of the thrombin receptor radioligand binding assay of Ahn *et al.* (Ahn *et al.*, Mol. Pharmacol., 51:350-356 (1997)). The assay was performed in 96 well Nunc plates (Cat. No. 269620) at a final assay volume of 200 μ l. Platelet membranes and [³H]haTRAP were
10 diluted to 0.4 mg/ml and 22.2 nM, respectively, in binding buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.1% BSA). Stock solutions (10 mM in 100% DMSO) of test compounds were further diluted in 100% DMSO. Unless otherwise indicated, 10 μ l of diluted compound solutions and 90 μ l of radioligand (a final concentration of 10 nM in 5% DMSO) were added to each well, and the reaction was started by the
15 addition of 100 μ l of membranes (40 μ g protein/well). The binding was not significantly inhibited by 5% DMSO. Compounds were tested at three concentrations (0.1, 1 and 10 μ M). The plates were covered and vortex-mixed gently on a Lab-Line™ Titer Plate Shaker for 1 hour at room temperature. Packard UniFilter™ GF/C filter plates were soaked for at least 1 hour in 0.1% polyethyleneimine. The incubated membranes
20 were harvested using a Packard FilterMate™ Universal Harvester and were rapidly washed four times with 300 μ l ice cold 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA. MicroScint™ 20 scintillation cocktail (25 μ l) was added to each well, and the plates were counted in a Packard TopCount™ Microplate Scintillation Counter. The specific binding was defined as the total binding minus the nonspecific binding
25 observed in the presence of excess (50 μ M) unlabeled haTRAP. The % inhibition by a compound of [³H]haTRAP binding to thrombin receptors was calculated from the following relationship:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{\text{Total binding} - \text{Binding in the presence of a test compound}}{\text{Total binding} - \text{Nonspecific binding}} \times 100$$

30

Materials

A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH₂ and A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂, were custom synthesized by AnaSpec Inc. (San Jose, CA). The purity of these peptides was
35 >95%. Tritium gas (97%) was purchased from EG&G Mound, Miamisburg, Ohio. The

gas was subsequently loaded and stored on an IN/US Systems Inc. Trisorber. MicroScint™ 20 scintillation cocktail was obtained from Packard Instrument Co.

Protocol For *Ex-Vivo* Platelet Aggregation In Cynomolgus Whole Blood

5 Drug Administration and Blood Collection:

Conscious chaired cynomolgus monkeys are allowed to equilibrate for 30 min. A needle catheter is inserted into a brachial vein for infusion of test drugs. Another needle catheter is inserted into the other brachial or saphenous vein and used for blood sampling. In those experiments where the compound is administered orally only
10 one catheter is used. A baseline blood sample (1-2 ml) is collected in vacutainer tubes containing a thrombin inhibitor CVS 2139 (100 µg/0.1 ml saline) as an anticoagulant. The drug is then infused intravenously over a period of 30 min. Blood samples (1 ml) are collected at 5, 10, 20, 30 min during and 30, 60, 90 min after termination of the drug infusion. In PO experiments the animals are dosed with the
15 drug using a gavage cannula. Blood samples are collected at 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 min after dosing. 0.5 ml of the blood is used for whole blood aggregation and the other 0.5 ml is used for determining the plasma concentration of the drug or its metabolites. Aggregation is performed immediately after collection of the blood sample as described below.

20 Whole Blood Aggregation:

A 0.5 ml blood sample is added to 0.5 ml of saline and warmed to 37°C in a Chronolog whole blood aggregometer. Simultaneously, the impedance electrode is warmed in saline to 37°C. The blood sample with a stir bar is placed in the heating block well, the impedance electrode is placed in the blood sample and the collection
25 software is started. The software is allowed to run until the baseline is stabilized and then a 20 Ω calibration check is performed. 20 Ω is equal to 4 blocks on the graphic produced by the computer software. The agonist (haTRAP) is added by an adjustable volume pipette (5-25 µl) and the aggregation curve is recorded for 10 minutes. Maximum aggregation in 6 minutes following agonist is the value recorded.

30

In vitro Platelet Aggregation Procedure:

Platelet aggregation studies were performed according to the method of Bednar *et al.* (Bednar, B., Condra, C., Gould, R.J., and Connolly, T.M., Throm. Res., 77:453-463 (1995)). Blood was obtained from healthy human subjects who were
35 aspirin free for at least 7 days by venipuncture using ACD as anticoagulant. Platelet

rich plasma was prepared by centrifugation at 100xg for 15 minutes at 15 deg C. Platelets were pelleted at 3000xg and washed twice in buffered saline containing 1 mM EGTA and 20 μ g/ml apyrase to inhibit aggregation. Aggregation was performed at room temperature in buffered saline supplemented with 0.2 mg/ml human
5 fibrinogen. Test compound and platelets were preincubated in 96-well flat-bottom plates for 60 minutes. Aggregation was initiated by adding 0.3 μ M haTRAP or 0.1 U/ml thrombin and rapidly vortexing the mixture using a Lab Line™ Titer Plate Shaker (speed 7). Percent aggregation was monitored as increasing light transmittance at 405 nm in a Spectromax™ Plate Reader.

10 In vivo Antitumor Procedure:

Tests in the human breast carcinoma model in nude mouse are conducted according to the procedure reported in S. Even-Ram *et al.*, Nature Medicine, 4, 8 (1988), p. 909-914.

15 Cannabinoid CB₂ Receptor Binding Assay

Binding to the human cannabinoid CB₂ receptor was carried out using the procedure of Showalter, *et al.* (1996, J. Pharmacol Exp Ther. 278(3), 989-99), with minor modifications. All assays were carried out in a final volume of 100 μ l. Test
20 compounds were re-suspended to 10 mM in DMSO, then serially diluted in 50 mM Tris, pH 7.1, 3 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 50% DMSO. Aliquots (10 μ l) of each diluted sample were then transferred into individual wells of a 96-well microtiter plate. Membranes from human CB₂ transfected CHO/Ki cells (Receptor Biology, Inc) were re-suspended in binding buffer (50 mM Tris, pH 7.1, 3 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.1 %
25 fatty acid free bovine serum albumin), then added to the binding reaction (~15 μ g in 50 μ l per assay). The reactions were initiated with the addition of [³H] CP-55, 940 diluted in binding buffer (specific activity = 180 Ci/mmol; New England Nuclear, Boston, Mass.). The final ligand concentration in the binding reaction was 0.48 nM. Following incubation at room temperature for 2 hours, membranes were harvested by
30 filtration through pretreated (0.5% polyethylenimine; Sigma P-3143) GF-C filter plates (Unifilter-96, Packard) using a TomTec™ Mach 3U 96-well cell harvester (Hamden, Ct). Plates were washed 10 times in 100 μ l binding buffer, and the membranes allowed to air dry. Radioactivity on membranes was quantitated following addition of Packard Omniscint™ 20 scintillation fluid using a TopCount™ NXT Microplate
35 Scintillation and Luminescence Counter (Packard, Meriden, Ct). Non-linear

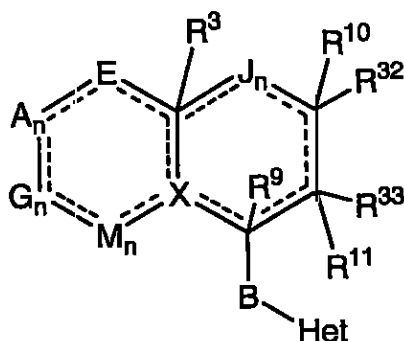
95

regression analysis was performed using Prism™ 20b. (GraphPad Software, San Diego, Ca).

Using the test procedures described above, representative compounds of formula I were found to have thrombin receptor IC₅₀ values (*i.e.*, the concentration at which a 50% inhibition of thrombin receptor was observed) of 1 to 1000 nM, preferably 1-100 nM, more preferably 1-20 nM. CB₂ Ki values range from 1 to 1000 nM, preferably 1-200 nM, more preferably 1-100 nM.

We claim:

1. A compound represented by structural formula I:



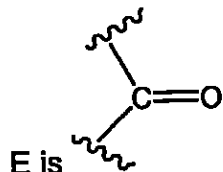
formula I

or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, wherein

==== represents a double bond or a single bond, as permitted by the valency requirement; with the proviso that R^3 is absent when the carbon to which R^3 would be attached is part of a double bond;

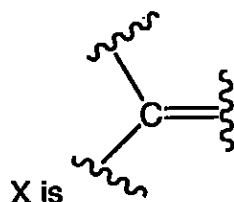
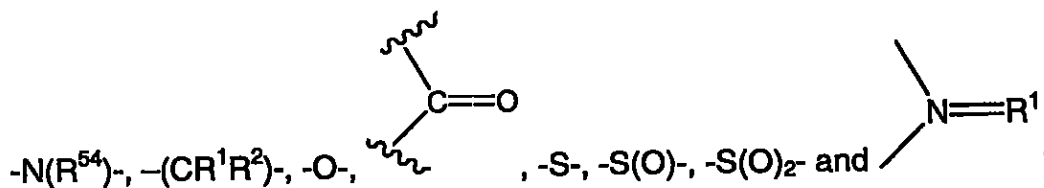
B is $-(CH_2)_{n3}$ -, $-(CH_2)-O$ -, $-(CH_2)S$ -, $-(CH_2)-NR^6$ -, $-C(O)NR^6$ -, $-NR^6C(O)$ -,

$\triangle$, $-(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$ - or $-(CH_2)_{n4}C\equiv C(CH_2)_{n5}$ -, wherein n_3 is 0-5, n_4 and n_5 are independently 0-2, and R^{12} and R^{12a} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and halogen;



E is or $-S(O)_m$ -, where m is 0, 1 or 2;

A, G, M and J are independently selected from the group consisting of



X is , $-CH$ - or $-N$ -, with the proviso that selection of A, G, M and X do not result in adjacent oxygen or sulfur atoms;

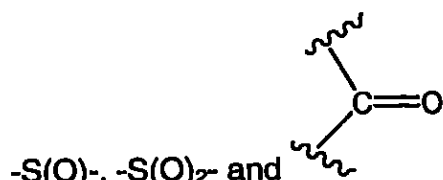
each n is 0, 1 or 2 with the proviso that all n variables cannot be 0;

97

Het is a mono-, bi- or tricyclic heteroaromatic group of 5 to 14 atoms comprised of 1 to 13 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S, with the proviso that there are no adjacent oxygen or sulfur atoms present in the heteroaromatic group, wherein a ring nitrogen can form an N-oxide or a quaternary group with an alkyl group, wherein Het is attached to B by a carbon atom ring member, and wherein the Het group is substituted by 1 to 4 moieties, W, wherein each W is independently selected from the group consisting of hydrogen; alkyl; fluoroalkyl; difluoroalkyl; trifluoroalkyl; cycloalkyl; heterocycloalkyl; heterocycloalkyl substituted by alkyl or alkenyl; alkenyl; R²¹-arylalkyl; R²¹-aryl-alkenyl; heteroaryl; heteroarylalkyl; heteroarylalkenyl; hydroxyalkyl; dihydroxyalkyl; aminoalkyl; alkylaminoalkyl; di-(alkyl)-aminoalkyl; thioalkyl; alkoxy; alkenyloxy; halogen; -NR⁴R⁵; -CN; -OH; -C(O)OR¹⁷; -COR¹⁶; -OS(O₂)CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; alkylthio; -C(O)NR⁴R⁵; -OCHR⁶-phenyl; phenoxyalkyl; -NHCOR¹⁶; -NHSO₂R¹⁶; biphenyl; -OC(R⁶)₂COOR⁷; -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; alkoxy substituted by alkyl, amino or -NHC(O)OR¹⁷; aryl; aryl substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, halogen, alkoxy, methylenedioxy, carboxylic acid, carboxamide, amine, urea, amide, sulfonamide, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OH, alkylamino-, di-(alkyl)amino-, -NR²⁵R²⁶alkyl-, hydroxyalkyl-, -C(O)OR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁶, -NHS(O)₂R¹⁶, -NHS(O)₂CH₂CF₃, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²⁵-C(O)-NR²⁵R²⁶, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³ and -SR¹³; or alkyl optionally substituted with -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹, -CONR¹R²heteroaryl, hydroxyalkyl, alkyl or -S(O)₂-alkyl; -C(O)NR⁴R⁵ or heteroaryl; wherein adjacent carbons on the Het ring can optionally form a ring with a methylenedioxy group;

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, fluoroalkyl, difluoroalkyl, trifluoroalkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkoxy, arylalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, aryl and thioalkyl; or

R¹ and R² when attached to nitrogen, taken together, form a mono or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, with 1-3 heteroatoms selected from -O-, -N-, -S-,



-S(O)-, -S(O)₂- and , with the proviso that S and O ring atoms are not adjacent to each other, where said heterocyclic ring is unsubstituted or substituted

with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy and arylalkoxy;

R^3 is aralkoxy, aryloxy, heteroaryl, heteroaralkoxy, -CN, -NO₂, -O-aryl, -O-heteroaryl, N₃, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -C(=NR¹)NR¹R², -N(R¹)C(=NR¹)NR¹R²;

5 -N=C(R¹)NR¹R², -NR¹⁸C(O)R¹⁹, -NR¹⁸C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸C(O)OR¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, -NHN¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸NR¹⁸R¹⁹ or -alkyl-NR¹⁸R¹⁹;

R^6 is hydrogen, alkyl or phenyl;

R^7 is hydrogen or alkyl;

each R^{13} is independently selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl, 10 halogen, -(CH₂)_{n6}NHC(O)OR^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)R^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_{n6}NHSO₂R¹⁶, -(CH₂)_{n6}NHSO₂NR⁴R⁵, and -(CH₂)_{n6}C(O)NR²⁸R²⁹, where n₆ is 0-4;

each R^{14} is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, -OH, alkoxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, 15 halogen, haloalkyl, -(CH₂)_{n6}NHC(O)OR^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)R^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_{n6}NHSO₂R¹⁶, -(CH₂)_{n6}NHSO₂NR⁴R⁵, and -(CH₂)_{n6}C(O)NR²⁸R²⁹ where n₆ is 0-4; where R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl, benzyl and cycloalkyl, or R⁴ and R⁵ together can form a ring with the nitrogen to which they are attached, wherein said 20 ring formed by R⁴ and R⁵ is optionally substituted with =O, OH, OR¹ or -C(O)OH; or

R^{13} and R^{14} taken together form a spirocyclic or a heterospirocyclic ring of 3-6 ring atoms, wherein said heterospirocyclic ring contains 2 to 5 carbon ring atoms and 1 or 2 hetero ring atoms selected from the group consisting of O, S and N;

25 R^{16} is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl and benzyl;

R^{16a} is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl and benzyl;

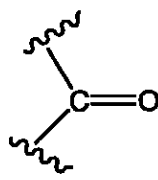
R^{16b} is hydrogen, alkoxy, alkyl, alkoxyalkyl-, R²²-O-C(O)-alkyl-, cycloalkyl, R²¹-aryl, R²¹-arylalkyl, haloalkyl, alkenyl, halo substituted alkenyl, alkynyl, halo substituted alkynyl, R²¹-heteroaryl, (R²¹-heteroaryl)-alkyl-, (R²¹-heterocycloalkyl)-alkyl-, 30 R²⁸R²⁹N-alkyl-, R²⁸R²⁹N-C(O)-alkyl-, R²⁸R²⁹N-C(O)O-alkyl-, R²⁸OC(O)N(R²⁹)-alkyl-, R²⁸S(O)₂N(R²⁹)-alkyl-, R²⁸R²⁹N-C(O)-N(R²⁹)-alkyl-, R²⁸R²⁹N-S(O)₂N(R²⁹)-alkyl-, R²⁸-C(O)N(R²⁹)-alkyl-, R²⁸R²⁹N-S(O)₂-alkyl-, HOS(O)₂-alkyl-, (OH)₂P(O)₂-alkyl-, R²⁸-S-alkyl-, R²⁸-S(O)₂-alkyl- or hydroxyalkyl;

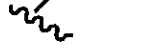
99

R¹⁷ is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, phenyl and benzyl;

R¹⁸ and R¹⁹ are hydrogen, alkyl, aryl, R²¹-aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, heteroarylalkoxyalkyl, cycloalkyloxyalkyl, (heterocyclyl)alkyloxyalkyl, alkoxyalkyloxyalkyl, -S(O)₂-alkyl, -C(NH)NR¹R² or alkyl substituted with one or two moieties selected from cycloalkyl, halogen, hydroxy, -NR¹R², -NR¹C(O)R², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹ and -C(O)NR¹R²; or

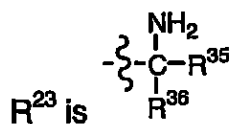
R¹⁸ and R¹⁹ together with the nitrogen to which they are attached, form a mono or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, having 1-3 hetero ring atoms selected

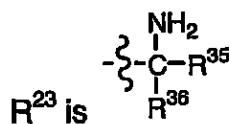


from -O-, -N-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- and , with the proviso that S and O atoms are not adjacent to each other, the ring being unsubstituted or substituted with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OR¹, -CONR¹R² and alkyl substituted with -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OR¹ or -CONR¹R²;

R²¹ is 1 to 3 moieties and each R²¹ is independently selected from the group consisting of hydrogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, halogen, -NO₂, alkyl, -OH, alkoxy, alkylamino-, di-(alkyl)amino-, -NR²⁵R²⁶alkyl-, hydroxyalkyl-, -C(O)OR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁶, -NHS(O)₂R¹⁶, -C(NH)-NH₂, -NHS(O)₂CH₂CF₃, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²⁵-C(O)-NR²⁵R²⁶, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -SR¹³, -SO₂NR⁴R⁵ and -CONR⁴R⁵; or two adjacent R²¹ moieties can form a methylenedioxy group;

R²² is hydrogen, alkyl, phenyl, benzyl, -COR¹⁶, -CONR¹⁸R¹⁹, -COR²³, -S(O)R³¹, -S(O)₂R³¹, -S(O)₂NR²⁴R²⁵ or -C(O)OR²⁷;



R²³ is , wherein R³⁵ and R³⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and R³⁷-substituted alkyl, wherein R³⁷ is selected from the group consisting of HO-, HS-, CH₂S-, -NH₂, phenyl, p-hydroxyphenyl and indolyl; or R²³ is alkyl; haloalkyl; alkenyl; haloalkenyl; alkynyl; cycloalkyl; cycloalkylalkyl; cycloalkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of alkoxyalkyl, alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, -NR¹R²,

100

-NR¹C(O)R², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R²,
 -C(O)OH, -C(O)OR¹ and -CONR¹R²; aryl; aralkyl; heteroaryl; heterocycloalkyl; alkyl
 substituted with -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R²,
 -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹, -CONR¹R² and -SO₃H;

5 R²⁴, R²⁵ and R²⁶ are independently selected from the group consisting of
 hydrogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, halocycloalkyl,
 alkoxyalkyl, hydroxy and alkoxy;

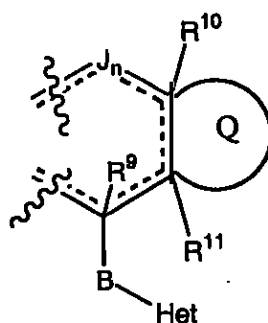
R²⁷ is 1 to 3 moieties and each R²⁷ is selected from the group consisting of
 hydrogen, alkyl, and cycloalkyl, wherein R²⁷ is optionally substituted with -OH,
 10 -C(O)OH, halogen and alkoxy;

R²⁸ and R²⁹ are independently selected from the group consisting of hydrogen,
 alkyl, alkoxy, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl,
 heterocyclyl, heterocyclylalkyl, and haloalkyl; or

R²⁸ and R²⁹ taken together form a spirocyclic or a heterospirocyclic ring having
 15 3-6 ring atoms;

R³² and R³³ are independently selected from the group consisting of hydrogen,
 R³⁴-alkyl, R³⁴-alkenyl, R³⁴-alkynyl, R⁴⁰-heterocycloalkyl, R³⁸-aryl, R³⁸-aralkyl, R⁴²-
 cycloalkyl, R⁴²-cycloalkenyl, -OH, -OC(O)R⁴³, -C(O)OR⁴³, -C(O)R⁴³, -C(O)NR⁴³R⁴⁴,
 -NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴³C(O)R⁴⁴, -NR⁴³C(O)NR⁴⁴R⁴⁵, -NHS(O)₂R⁴³, -OC(O)NR⁴³R⁴⁴, R³⁷-
 20 alkoxy, R³⁷-alkenyloxy, R³⁷-alkynyloxy, R⁴⁰-heterocycloalkyloxy, R⁴²-cycloalkyloxy,
 R⁴²-cyclo-alkenyloxy, R⁴²-cycloalkyl-NH-, -NHSO₂NHR¹⁶ and -CH(=NOR¹⁷);

or R³² and R³³ can be combined to form a ring structure Q, below



25

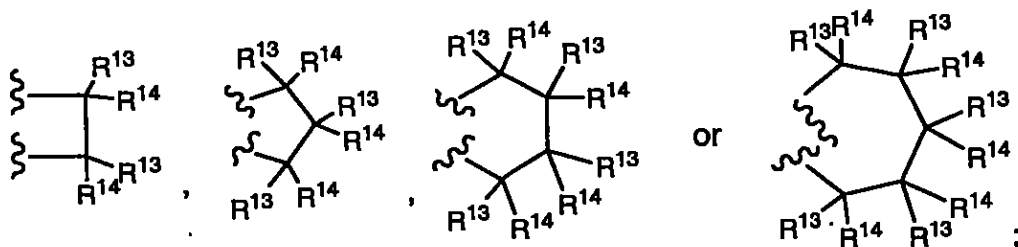
where

R⁹ is hydrogen, OH, alkoxy, halogen or haloalkyl;

Q is fused R-substituted aryl, R-substituted heteroaryl, R-substituted
 heterocyclic ring of 4-8 atoms containing 1-3 heteroatoms selected from O, S, S(O),
 30 S(O)₂ and NR²² with the proviso that S and O cannot be adjacent to one another; or

101

Q is



wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of R^1 and $-OR^1$, provided that when ring Q is aromatic and the carbon atoms bearing R^{10} and R^{11} are connected by a double bond, R^{10} and R^{11} are absent;

R is 1 to 5 moieties and each R is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, $-COR^{16}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^4R^5$, $-SOR^{16}$, $-S(O_2)R^{16}$, $-NR^{16}COR^{16a}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{16}CONR^4R^5$, $-NR^{16}S(O_2)NR^4R^5$, fluoroalkyl, difluoroalkyl, trifluoroalkyl, cycloalkyl, alkenyl, arylalkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, aryl and thioalkyl;

R^{34} is 1 to 3 moieties and each R^{34} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $-OH$, alkoxy, R^{47} -aryl, alkyl- $C(O)-$, alkenyl- $C(O)-$, alkynyl- $C(O)-$, heterocycloalkyl, R^{39} -cycloalkyl, R^{39} -cycloalkenyl, $-OC(O)R^{43}$, $-C(O)OR^{43}$, $-C(O)R^{43}$, $-C(O)NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}C(O)R^{44}$, $-NR^{43}C(O)NR^{44}R^{45}$, $-NHSO_2R^{43}$, $-OC(O)NR^{43}R^{44}$, R^{34} -alkenyloxy, R^{34} -alkynyloxy, R^{40} -heterocycloalkyloxy, R^{42} -cycloalkyloxy, R^{42} -cycloalkenyloxy, R^{42} -cycloalkyl-NH-, $-NHSO_2NHR^{16}$ and $-CH(=NOR^{17})$;

R^{38} is 1 to 3 moieties and each R^{38} is independently selected from the group consisting of hydrogen, heterocycloalkyl, halogen, $-C(O)OR^{48}$, $-CN$, $-C(O)NR^{49}R^{50}$, $-NR^{51}C(O)R^{52}$, $-OR^{48}$, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkylcycloalkylalkyl, haloalkylcycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, and R^{52} -heteroaryl; or two R^{38} groups on adjacent ring carbons form a fused methylenedioxy group;

R^{39} is 1 to 3 moieties and each R^{39} is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen and alkoxy;

R^{40} is 1 to 3 moieties and each R^{40} is independently selected from the group consisting of hydrogen, R^{41} -alkyl, R^{41} -alkenyl and R^{41} -alkynyl;

R^{41} is hydrogen, $-OH$ or alkoxy;

R^{42} is 1 to 3 moieties and each R^{42} is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, $-CH$, alkoxy and halogen;

102

R^{43} , R^{44} and R^{45} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxyalkyl, R^{38} -arylalkyl, R^{46} -cycloalkyl, R^{53} -cycloalkylalkyl, R^{38} -aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkylalkyl and heteroarylalkyl;

R^{46} is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl or alkoxy;

5 R^{47} is 1 to 3 moieties and each R^{47} is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, -OH, halogen, -CN, alkoxy, trihaloalkoxy, alkylamino, di(alkyl)amino, -OCF₃, hydroxyalkyl, -CHO, -C(O)alkylamino, -C(O)di(alkyl)amino, -NH₂, -NHC(O)alkyl and -N(alkyl)C(O)alkyl;

R^{48} is hydrogen, alkyl, haloalkyl, dihaloalkyl or trifluoroalkyl;

10 R^{49} and R^{50} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aralkyl, phenyl and cycloalkyl, or R^{49} and R^{50} together are -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- or -(CH₂)₂-NR³⁹-(CH₂)₂- and form a ring with the nitrogen to which they are attached;

R^{51} and R^{52} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aralkyl, phenyl and cycloalkyl, or R^{51} and R^{52} in the group -NR³⁹C(O)R⁴⁰,
15 together with the nitrogen atoms to which they are attached, form a cyclic lactam having 5-8 ring members;

R^{53} is hydrogen, alkoxy, -SOR¹⁶, -SO₂R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, alkyl, halogen, fluoroalkyl, difluoroalkyl, trifluoroalkyl, cycloalkyl, alkenyl, aralkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, aryl, thioalkyl, alkoxyalkyl
20 or alkylaminoalkyl;
and

R^{54} is selected from the group consisting of hydrogen; alkyl; fluoroalkyl; difluoroalkyl; trifluoroalkyl; cycloalkyl; cycloalkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of alkoxyalkyl, alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, -NR¹R², -NR¹C(O)R², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR²,
25 -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹ and -CONR¹R²; alkenyl; alkoxy; arylalkyl; arylalkenyl; heteroarylalkyl; heteroarylalkenyl; hydroxy; alkoxy; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; aryl; heteroaryl; thioalkyl and alkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of urea, sulfonamide, carboxamide,
30 carboxylic acid, carboxylic ester and sulfonyl urea;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

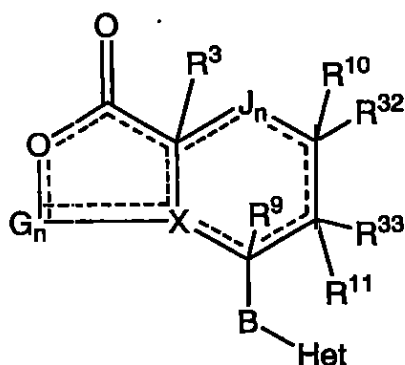
2. A compound of claim 1 wherein R^3 is absent and a double bond is present
35 between X and the carbon where R^3 is otherwise attached.

3. A compound of claim 2 wherein R^{32} and R^{33} are combined to form the ring Q.

4. A compound of claim 1 wherein A is O.

5

5. A compound of claim 4 wherein for A_n , n is 1 and M_n is absent, wherein a compound of formula I has the following structure:



formula I

10 6. A compound of claim 1 wherein G is $-CR^1R^2-$.

7. A compound of claim 1 wherein R^1 and R^2 are hydrogen.

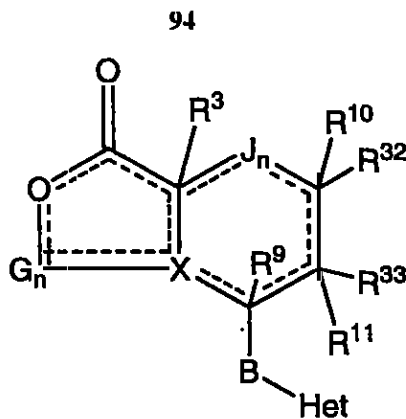
8. A compound of claim 1 wherein J is $-CR^1R^2-$.

15

9. A compound of claim 1 wherein R^1 is hydrogen and R^2 is methyl.

10. A compound of claim 1 wherein for J_n , n is 1.

20 11. A compound of claim 1 wherein A_n is oxygen, G is $-CH(Me)$, and M_n is absent wherein a compound of formula I has the following structure:



12. A compound of claim 1 wherein X is CH.

5

13. A compound of claim 1 wherein B is $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$, where n_4 and n_5 are 0.

14. A compound of claim 1 wherein R^3 is heteroaryl, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)OR^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ or $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$.

10

15. A compound of claim 1 wherein R^{18} and R^{19} are hydrogen, alkyl, heteroaryl, $-C(NH)-NH_2$, aryl, R^{21} -aryl, or alkyl substituted with one or two moieties selected from cycloalkyl, halogen, hydroxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-C(O)NR^1R^2$; where R^1 and R^2 are hydrogen, alkyl or alkoxy;

15

or

R^{18} and R^{19} together with the nitrogen to which they are attached, form a mono or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, with 1-3 heteroatoms selected from O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$ and $C=O$, with the proviso that the S or O atom are not adjacent to each other, unsubstituted or substituted with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ and alkyl optionally substituted with $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-CONR^1R^2$.

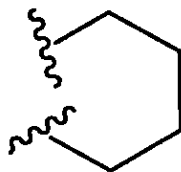
20

25

16. A compound of claim 1 wherein Het is pyridyl attached to B by a ring carbon and is substituted by 1 to 2 substituents selected from R^{21} -phenyl and R^{21} -pyridyl.

17. A compound of claim 1 wherein W is aryl, heteroaryl or aryl substituted by halogen or -CN.

- 5 18. A compound of claim 1 wherein R^{32} and R^{33} are hydrogen or alkyl or wherein R^{32} and R^{33} are combined to form a ring structure Q, where Q is



19. A compound of claim 1 wherein

10 B is cis or trans $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$, where n_4 and n_5 are 0;

A_n is O where n is 1;

G_n is CH_2 , $CH(alkyl)$ or $C(alkyl)_2$;

X is $-CH-$;

J_n is CH_2 where n is 1;

15 R^3 is $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^{10} and R^{11} are hydrogen;

R^{18} and R^{19} are hydrogen, alkyl, heteroaryl, $-C(NH)-NH_2$, aryl, R^{21} -aryl, or alkyl substituted with one or two moieties selected from cycloalkyl, halogen, hydroxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-C(O)NR^1R^2$; where R^1 and R^2 are hydrogen, alkyl or alkoxy;

or

R^{18} and R^{19} together with the nitrogen to which they are attached, form a mono or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, with 1-3 heteroatoms selected from O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$ and $C=O$, with the proviso that the S or O atom are not adjacent to each other, unsubstituted or substituted with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ and alkyl optionally substituted with $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-CONR^1R^2$;

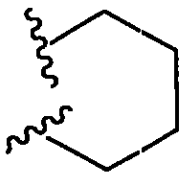
30 Het is pyridyl;

W is phenyl or heteroaryl wherein said phenyl or heteroaryl substituted with the following moieties, halogen, -CN, $-CF_3$, OH, O-alkyl, $-SO_2NR^4R^5$ or $-CONR^4R^5$, or

106

two adjacent moieties form a fused methylene dioxy ring with the carbons to which they attached; and

R^{32} and R^{33} are hydrogen or alkyl or R^{32} and R^{33} are combined to form a ring



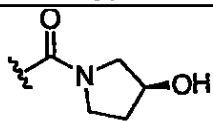
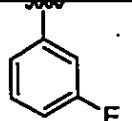
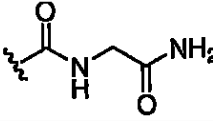
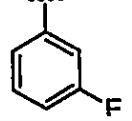
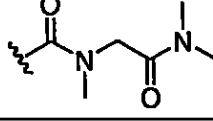
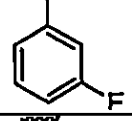
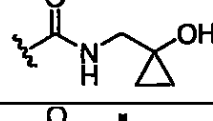
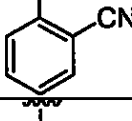
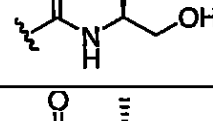
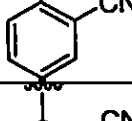
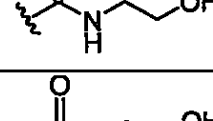
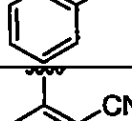
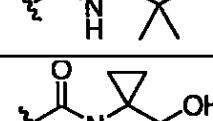
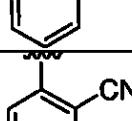
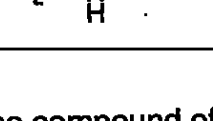
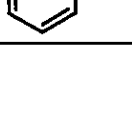
5 structure Q, where Q is

20. The compound of claim 19 wherein R^3 , R^{32} , R^{33} and W are defined as follows:

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

107

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

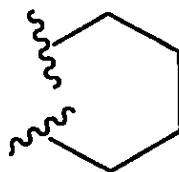
21. The compound of claim 20 wherein,

B is -CH=CH-;

Het is pyridyl attached to B via ring carbon substituted with W;

5 W is phenyl or heteroaryl wherein said phenyl or heteroaryl substituted with the following moieties, halogen, -CN, -CF₃, OH, O-alkyl, -SO₂NR⁴ R⁵ or -CONR⁴ R⁵, or two adjacent moieties form a fused methylene dioxy ring with the carbons to which they attached; and

R^{32} and R^{33} are combined to form Q and Q is

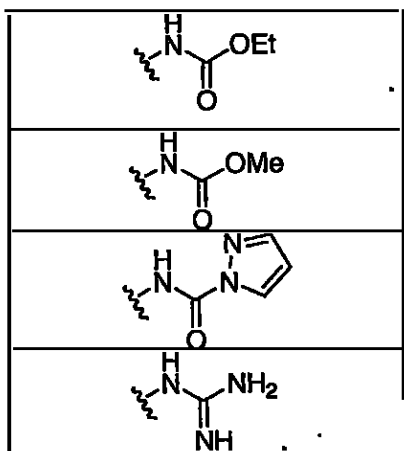


10 and

R^3 is defined as follows:



109



22. A compound of claim 1 wherein

B is cis or trans $-(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$, where n_4 and n_5 are 0;

A_n is O where n is 1;

G_n is CH_2 , $CH(alkyl)$ or $C(alkyl)_2$;

X is $-CH-$;

J_n is CH_2 where n is 1;

R^3 is heteroaryl, $-NR^{18}C(C)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ or $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$;

R^{10} and R^{11} are hydrogen;

R^{18} and R^{19} are hydrogen, alkyl, heteroaryl, heterocyclyl, $-C(NH)-NH_2$, aryl, R^{21} -aryl, or alkyl substituted with one or two moieties selected from cycloalkyl, halogen, hydroxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-C(O)NR^1R^2$; where R^1 and R^2 are

hydrogen, alkyl or alkoxy;

or

R^{18} and R^{19} together with the nitrogen to which they are attached, form a mono or bicyclic heterocyclic ring of 4 to 10 atoms, with 1-3 heteroatoms selected from O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$ and $C=O$, with the proviso that the S or O atom are not adjacent to each other, unsubstituted or substituted with one or more groups selected from alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ and alkyl optionally substituted with $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ or $-CONR^1R^2$;

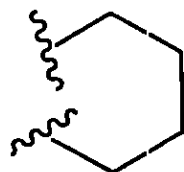
Het is pyridyl;

W is phenyl or heteroaryl wherein said phenyl or heteroaryl substituted with the following moieties, halogen, $-CN$, $-CF_3$, OH, O-alkyl, $-SO_2NR^4R^5$ or $-CONR^4R^5$, or

two adjacent moieties form a fused methylene dioxy ring with the carbons to which they attached; and

and

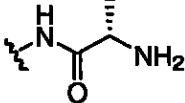
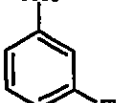
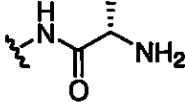
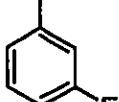
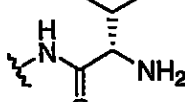
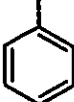
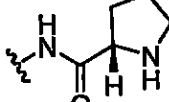
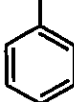
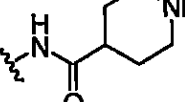
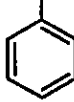
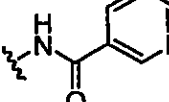
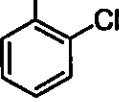
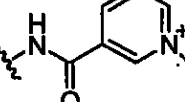
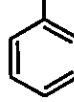
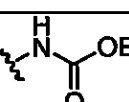
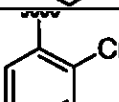
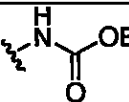
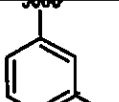
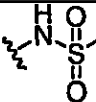
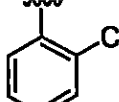
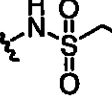
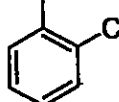
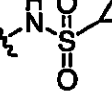
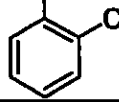
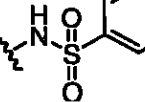
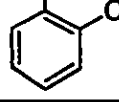
R^{32} and R^{33} are hydrogen or alkyl or R^{32} and R^{33} are combined to form a ring



5 structure Q, where Q is

23. The compound of claim 22 wherein R^3 , R^{32} , R^{33} and W are defined as follows:

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	H	Et	
	H	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

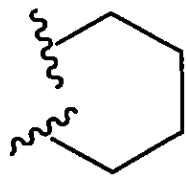
24. The compound of claim 22 wherein,

B is $-\text{CH}=\text{CH}-$;

5 Het is heteroaryl substituted with W;

W is aryl substituted with halogen or CN;

R^{32} and R^{33} are combined to form Q and Q is
and R^3 is defined as follows:



R^3

10 25. A compound of claim 1 wherein

B is cis or trans $-(\text{CH}_2)_{n_4}\text{CR}^{12}=\text{CR}^{12a}(\text{CH}_2)_{n_5}$, where n_4 and n_5 are 0;

A_n is O where n is 1;

G_n is CR^1R^2 where n is 1, where R^1 and R^2 are alkyl or hydrogen;

113

X is -CH-;

J_n is CR^1R^2 where n is 1, where R^1 and R^2 are hydrogen;

R^3 is heteroaryl, heteroarylalkyl, -O-aryl, N_3 , $-NR^{18}C(O)OR^{19}$, $-NR^{18}COR^{19}$, $-NHN R^{18}R^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ or $-NR^{18}NR^{18}R^{19}$;

5 R^9 , R^{10} and R^{11} are hydrogen;

R^{18} is hydrogen;

R^{19} is O-alkyl or NH_2 ;

Het is a heteroaryl;

10 W is aryl substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, CN, alkyl, alkoxy and $-C(O)OR^{17}$; and

R^{32} and R^{33} are alkyl or R^{32} and R^{33} and with the carbons to which they are attached, are combined to form Q.

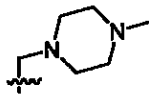
15 26. The compound of claim 25 wherein Q is cycloalkyl.

27. The compound of claim 26 wherein Q is substituted cyclohexyl.

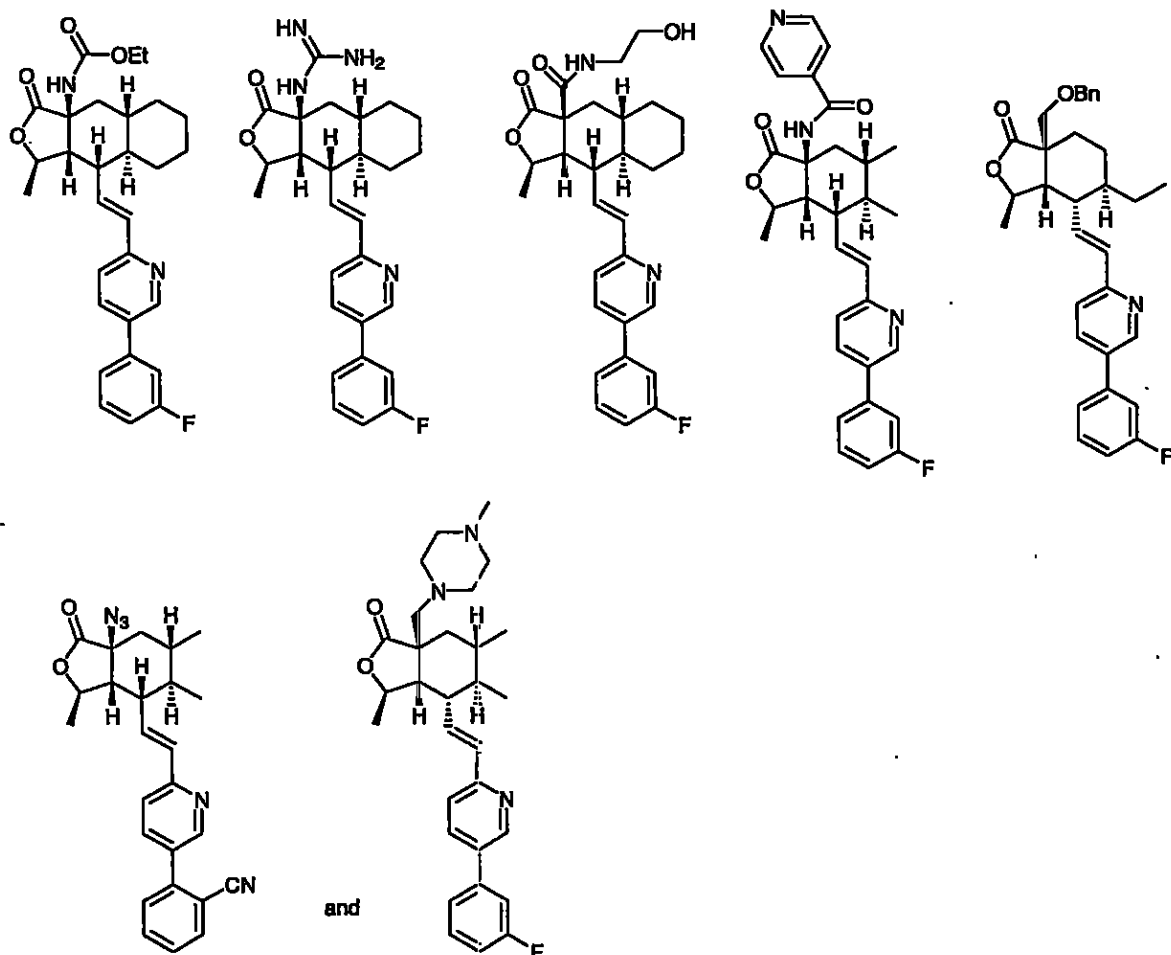
20 28. The compound of claim 25 wherein W is phenyl substituted with halogen or CN.

29. The compound of claim 28 wherein said halogen is F.

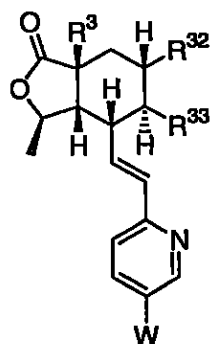
30. The compound of claim 25 wherein R^3 is $-NHC(O)O$ -ethyl,

25 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-NHC(NH)-NH_2$, N_3 , -O-phenyl or .

31. A compound of formula I selected from the group consisting of:



32. The compound of claim 1 with the following structure

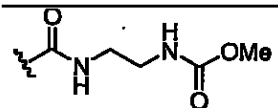
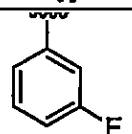
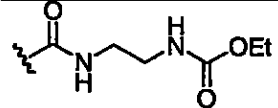
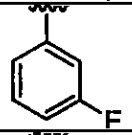
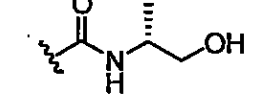
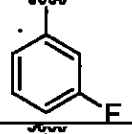
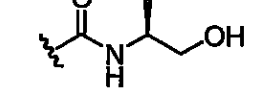
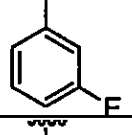
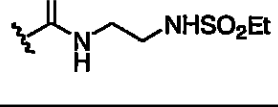
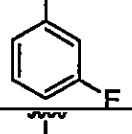
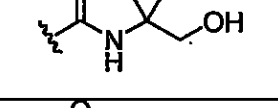
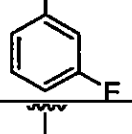
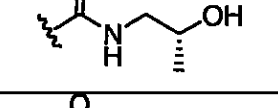
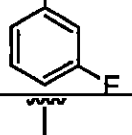
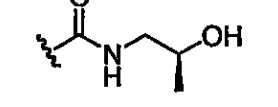
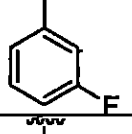
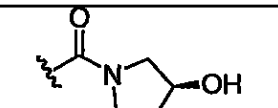
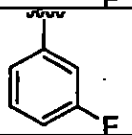
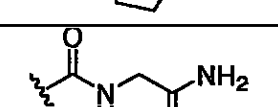
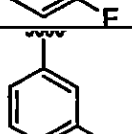
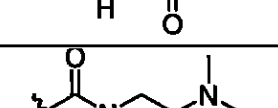
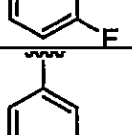
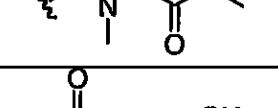
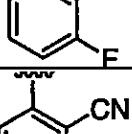
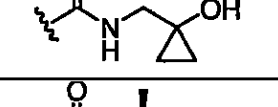
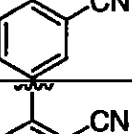
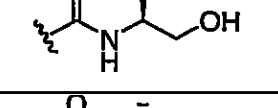
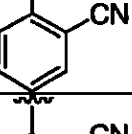
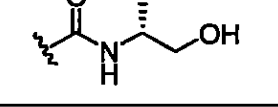
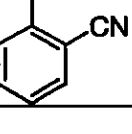


5 wherein W, R³, R³² and R³³ are defined as follows:

R ³	R ³²	R ³³	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	

115

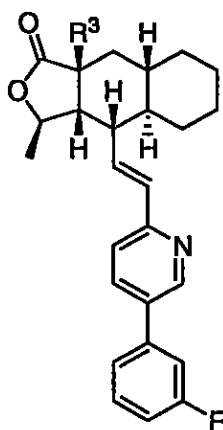
R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

117

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

33. The compound of claim 1 with the following structure

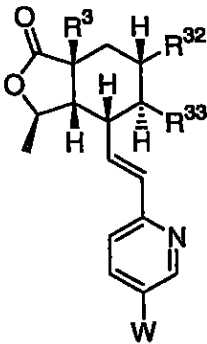


5

wherein R^3 is defined as follows:

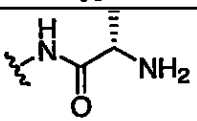
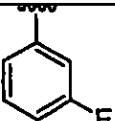
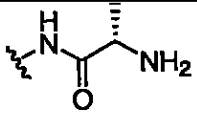
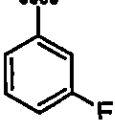
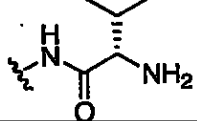
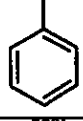
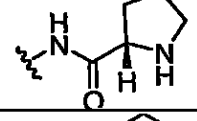
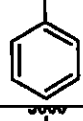
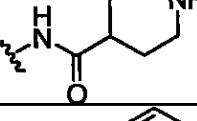
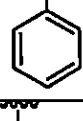
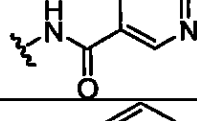
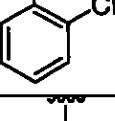
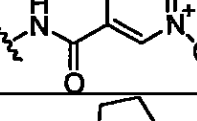
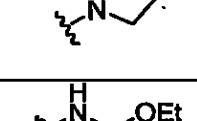
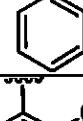
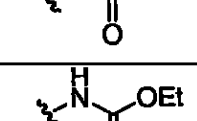
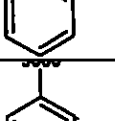
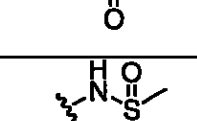
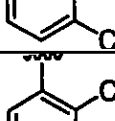
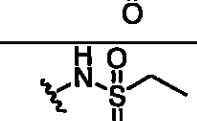
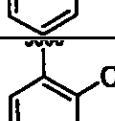
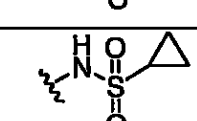
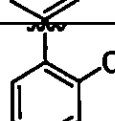
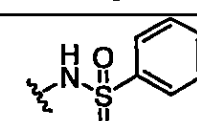
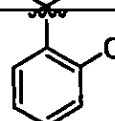
R^3

34. The compound of claim 1 with the following structure



wherein R³, R³², R³³ and W are defined as follows:

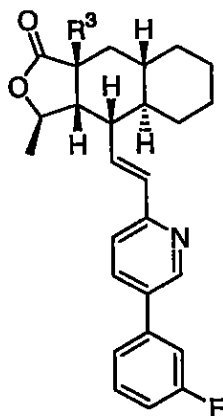
R ³	R ³²	R ³³	W
	-CH ₃	Et	
	H	Et	
	H	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

120

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

35. The compound of claim 1 with the following structure



5

wherein R^3 is defined as follows:

R^3

121

36. A compound of claim 1 wherein R^3 is absent and where a double bond is present at the ring junction between X and the carbon between the carbonyl group and J_n :

B is cis or trans $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$, where n_4 and n_5 are 0;

5 A_n is O where n is 1;

G_n is CR^1R^2 where n is 1, where R^1 and R^2 are alkyl or hydrogen;

J_n is CR^1R^2 where n is 1, where R^1 and R^2 are hydrogen;

R^9 , R^{10} and R^{11} are hydrogen;

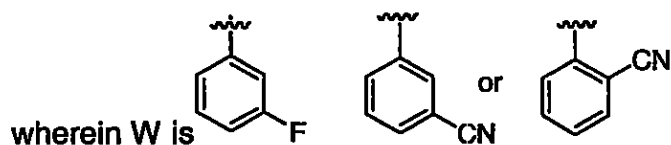
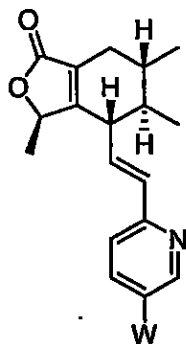
Het is a heteroaryl;

10 W is aryl substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-CF_3$, CN, alkyl, alkoxy and $-C(O)OR^{17}$; and

R^{32} and R^{33} are alkyl or R^{32} and R^{33} and with the carbons to which they are attached, are combined to form Q.

15

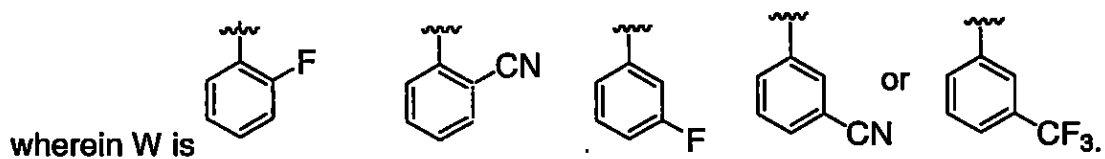
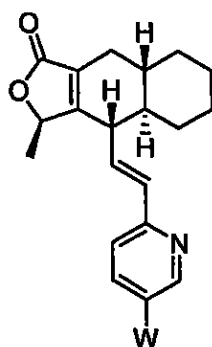
37. A compound of claim 36 with the following formula



20

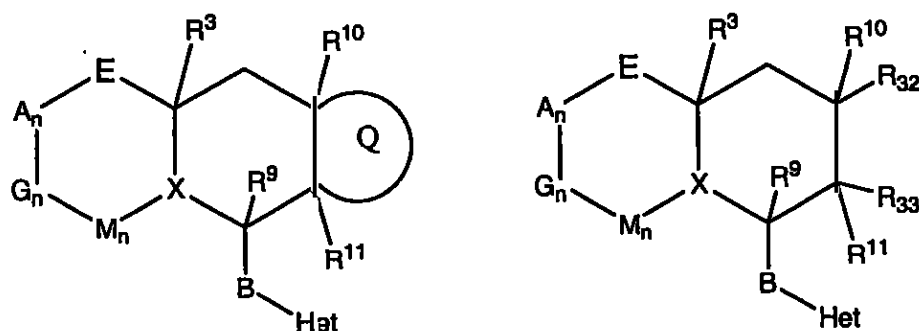
38. A compound of claim 36 with the following formula

112



5

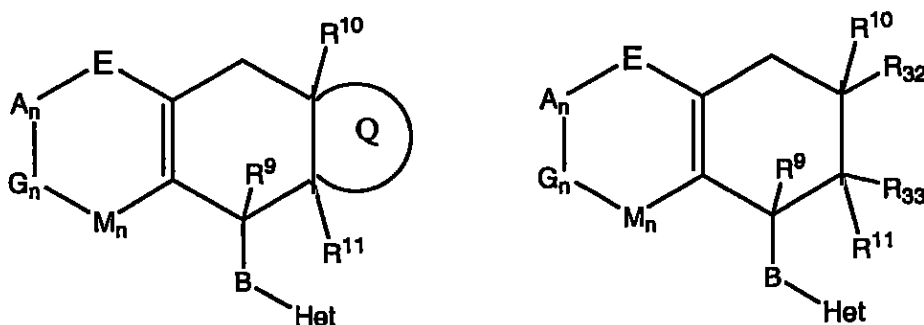
39. A compound of claim 1 with the following formulae:



where X is -CH- or -N-.

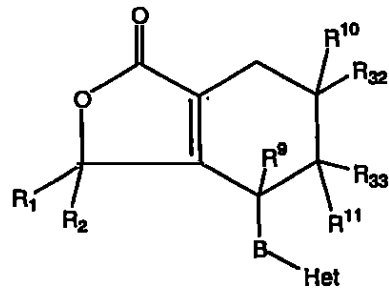
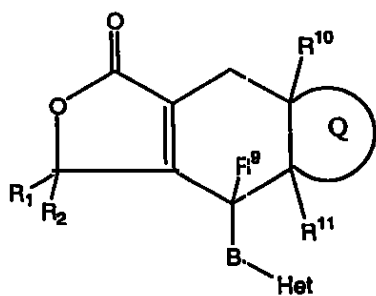
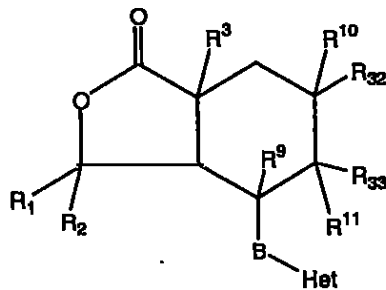
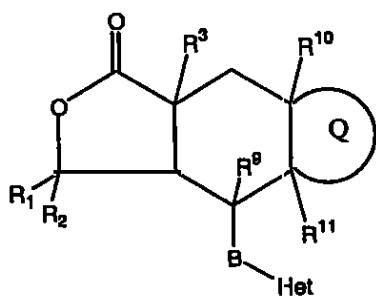
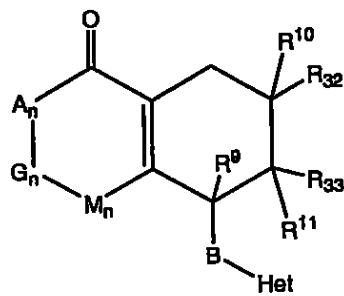
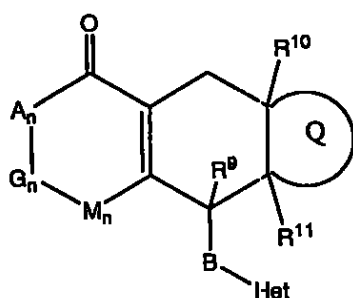
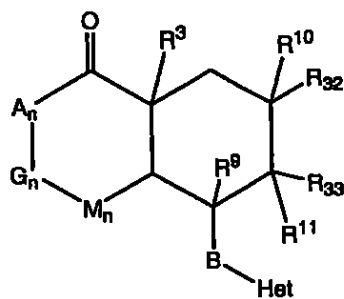
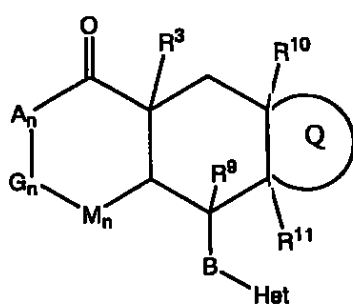
10

40. A compound of claim 1 with the following formulae:

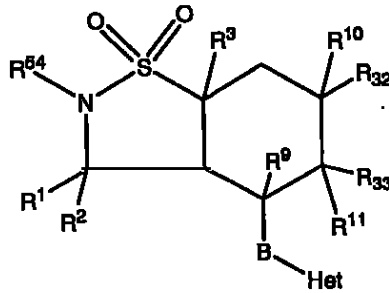
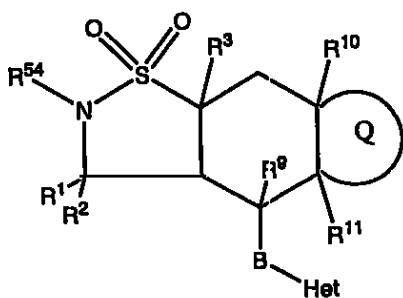


15 41. A compound of claim 1 with the following formulae:

123



5 42. A compound of claim 1 with the following formulae:



43. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 44. A method of inhibiting thrombin receptors comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 1.

45. A method of treating thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, angiogenesis related disorders, arrhythmia, a cardiovascular or
10 circulatory disease or condition, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic stroke, thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, cerebral ischemia, rheumatoid arthritis, rheumatism, astrogliosis, a fibrotic disorder of the liver, kidney, lung or intestinal tract, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, osteoporosis, glomerulonephritis, renal disease, acute renal failure,
15 chronic renal failure, renal vascular homeostasis, renal ischemia, bladder inflammation, diabetes, diabetic neuropathy, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, cancer, melanoma, renal cell carcinoma, neuropathy and/or malignant tumors, neurodegenerative and/or neurotoxic diseases, conditions, or injuries, inflammation, asthma, glaucoma, macular degeneration, psoriasis, endothelial
20 dysfunction disorders of the liver, kidney or lung inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, respiratory tract disease or condition, radiation fibrosis, endothelial dysfunction, periodontal diseases or wounds or a spinal cord injury, or a symptom or result thereof, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of at least one compound of Claim 1.

25

46. The method of claim 45 wherein the inflammatory disease or condition is irritable bowel syndrome, Cohn's disease, nephritis or a radiation- or chemotherapy-induced proliferate or inflammatory disorder of the gastrointestinal tract, lung, urinary bladder, gastrointestinal tract or other organ.

30

47. The method of claim 45 wherein the respiratory tract disease or condition is reversible airway obstruction, asthma, chronic asthma, bronchitis or chronic airways disease.

35

48. The method of claim 45 wherein the cancer is renal cell carcinoma or an angiogenesis related disorder.

49. The method of claim 45 wherein the neurodegenerative disease is Parkinson's disease, Amyotropic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease or Wilson's disease.

5

50. The method of claim 45 further comprising administering at least two therapeutically effective agents.

51. A method of treating thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, angiogenesis related disorders, arrhythmia, a cardiovascular or circulatory disease or condition, heart failure, myocardial infarction, glomerulonephritis, thrombotic stroke, thromboembolytic stroke, peripheral vascular diseases, cerebral ischemia, rheumatoid arthritis, rheumatism, astroglia, a fibrotic disorder of the liver, kidney, lung or intestinal tract, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, osteoporosis, glomerulonephritis, renal disease, acute renal failure, chronic renal failure, renal vascular homeostasis, renal ischemia, bladder inflammation, diabetes, diabetic neuropathy, cerebral stroke, cerebral ischemia, nephritis, cancer, melanoma, renal cell carcinoma, neuropathy and/or malignant tumors, neurodegenerative and/or neurotoxic diseases, conditions, or injuries, inflammation, asthma, glaucoma, macular degeneration, psoriasis, endothelial dysfunction disorders of the liver, kidney or lung inflammatory disorders of the lungs and gastrointestinal tract, respiratory tract disease or condition, radiation fibrosis, endothelial dysfunction, periodontal diseases or wounds or a spinal cord injury, or a symptom or result thereof, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 1 in combination with at least one additional cardiovascular agent.

25

52. The method of claim 51 wherein the additional cardiovascular agent or agents is selected from the group consisting of thromboxane A2 biosynthesis inhibitors, GP IIb/IIIa antagonists, thromboxane antagonists, adenosine diphosphate inhibitors, cyclooxygenase inhibitors, angiotensin antagonists, endothelin antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, neutral endopeptidase inhibitors, anticoagulants, diuretics, and platelet aggregation inhibitors.

30

53. The method of claim 52 wherein the additional cardiovascular agent or agents are aspirin, cangrelor or clopidogrel bisulfate.

35

126

54. The method of claim 53 wherein the additional cardiovascular agents are aspirin and clopidogrel bisulfate.

5 55. The method of claim 54 wherein the additional cardiovascular agents are aspirin and cangrelor.

56. A method of inhibiting cannabinoid receptors comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of at least one compound of
10 Claim 1.

57. A compound of claim 1 in purified form.

58. A compound of claim 1 in isolated form.
15

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con los derivados nor-seco de himbacina ventajosos como antagonistas del receptor de trombina en el tratamiento de las enfermedades asociadas con la trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, isquemia cerebral, apoplejía, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Los antagonistas del receptor de trombina se conocen también como antagonistas del receptor 1 activados por proteasa (PAR-1). Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles asimismo como inhibidores del receptor de cannabinoides (CB₂) para el tratamiento de la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal y trastornos del tracto respiratorio tales como obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma crónica y bronquitis. La invención se relaciona asimismo con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

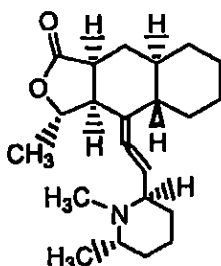
Se sabe que la trombina tiene una variedad de actividades en diferentes tipos de células. Se sabe que los receptores de trombina están presentes en tipos de células tales como plaquetas humanas, células de músculo liso vascular, células endoteliales y fibroblastos. Por lo tanto, se estima que los antagonistas del receptor de trombina han de ser ventajosos en el tratamiento de los trastornos trombóticos, inflamatorios, ateroscleróticos y fibroproliferativos, así como otros trastornos en los cuales la trombina y su receptor desempeñan una función patológica.

Se han identificado péptidos antagonistas del receptor de trombina basándose en estudios de actividad y estructura que implican sustituciones de

aminoácidos en los receptores de trombina. En el trabajo de Bernatowicz y otros, J. Med. Chem., **39** (1996), p. 4879-4887, se describen tetra- y pentapéptidos como potentes antagonistas del receptor de trombina, por ejemplo N-trans-cinnamoil-p-fluorPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-NH₂ y N-trans-cinnamoil-p-fluorPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-Arg-NH₂. También se describen antagonistas peptídicos del receptor de trombina en WO 94/03479, publicada el 17 de febrero de 1994.

Los receptores cannabinoides pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. Se los clasifica como receptores predominantemente neuronales CB₁ y los receptores predominantemente periféricos CB₂. Estos receptores ejercen sus acciones biológicas modulando la adenilato ciclasa y las corrientes de Ca⁺² y K⁺. Si bien los efectos de los receptores CB₁ están asociados principalmente con el sistema nervioso central, se cree que los receptores CB₂ tienen efectos periféricos relacionados con la constricción bronquial, la inmunomodulación y la inflamación. Por ello, se estima que un agente selectivo de unión al receptor CB₂ ha de tener utilidad terapéutica en el control de las enfermedades asociadas con la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, osteoporosis, isquemia renal, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal y trastornos del tracto respiratorio tales como obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma cónica y bronquitis (R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem. **6**(8), (1999), 635); Molecular Pharmacology, **63** (4), (2003), 908.).

Se ha identificado a la himbacina, un alcaloide de piperidina de la fórmula

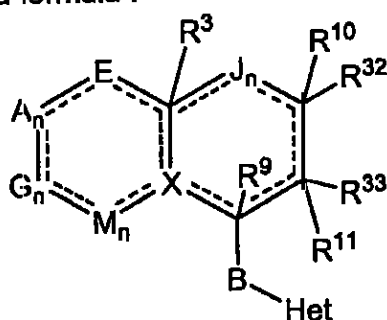


como antagonista del receptor muscarínico. La síntesis total de (+)-himbacina ha sido descrita por Chackalamannil y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996), p. 9812-9813.

Se han descrito antagonistas tricíclicos del receptor de trombina en las patentes de los Estados Unidos No. 6.063.847, 6.326.380 y las solicitudes de Patente de los Estados Unidos Actas Nos. 09/880222 (WO 01/96330) y 10/271715.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con antagonistas del receptor de trombina representados por la fórmula I



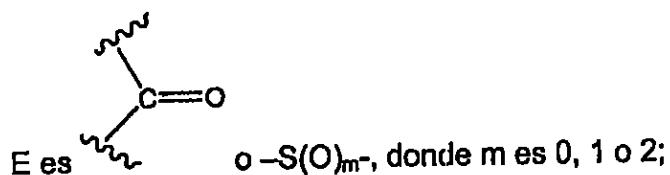
formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, donde

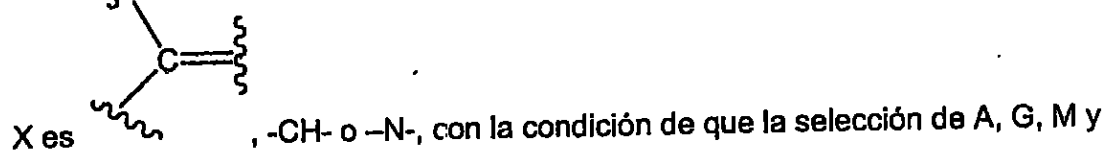
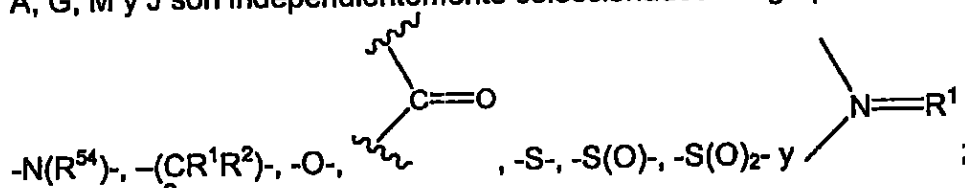
==== representa un enlace doble o un enlace simple, según lo permita lo que demanda la valencia; con la condición de que R^3 esté ausente cuando el carbono al cual se uniría R^3 es parte de un doble enlace;

B es $-(CH_2)_{n3}-$, $-(CH_2)-O-$, $-(CH_2)S-$, $-(CH_2)-NR^6-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $\triangle$, $-(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}-$ o $-(CH_2)_{n4}C\equiv C(CH_2)_{n5}-$ donde n_3 es

0-5, n_4 y n_5 son independientemente 0-2 y R^{12} y R^{12a} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y halógeno;



A, G, M y J son independientemente seleccionados del grupo constituido por



X no dé lugar a átomos de oxígeno o azufre adyacentes;

cada n es 0, 1 o 2, con la salvedad de que todas las variables n no pueden ser 0;

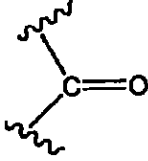
Het es un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico de 5 a 14 átomos, compuesto por 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo constituido por N, O y S, con la condición de que no haya átomos de oxígeno o azufre presentes en el grupo heteroaromático, donde un nitrógeno del anillo puede formar un N-óxido o un grupo cuaternario con un grupo alquilo, donde Het está unido a B por un átomo de carbono miembro del anillo y donde el grupo Het está sustituido con 1 a 4 por clones, W, donde cada W es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo o alquenilo, alquenilo, R^{21} -arilalquilo, R^{21} -aril-alquenilo, heteroarilo; heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,

hidroxialquilo, dihidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, di-(alquil)-aminoalquilo, tioalquilo, alcoxi; alqueniloxi; halógeno; $-NR^4R^5$; $-CN$; $-OH$; $-C(O)OR^{17}$; $-COR^{16}$; $-OS(O_2)CF_3$; $-CH_2OCH_2CF_3$; alquiltio; $-C(O)NR^4R^5$; $-OCHR^6$ -fenilo; fenoxialquilo, $-NHCOR^{16}$; $-NHSO_2R^{16}$; bifenilo; $-OC(R^6)_2COOR^7$; $-OC(R^6)_2C(O)NR^4R^5$; alcoxi sustituido con alquilo, amino o $-NHC(O)OR^{17}$; arilo; arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, halógeno, alcoxi, metilendioxi, ácido carboxílico, carboxamida, amina, urea, amida, sulfonamida, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, alquilamino-, di-(alquil)amino-, $-NR^{25}R^{26}$ alquilo-, hidroxialquilo-, $-C(O)OR^{17}$, $-COR^{17}$, $-NHCOR^{16}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-NHS(O)_2CH_2CF_3$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}-C(O)-NR^{25}R^{26}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$ y $-SR^{13}$; o bien alquilo optativamente sustituido con $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ heteroarilo, hidroxialquilo, alquilo o $-S(O)_2$ -alquilo, $-C(O)NR^4R^5$ o heteroarilo, donde los carbonos adyacentes en el anillo de Het pueden formar, optativamente, un anillo con un grupo metilendioxi;

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo and tioalquilo, o bien

R^1 y R^2 , cuando están unidos a nitrógeno, juntos forman un anillo

heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, con 1-3 heteroátomos

seleccionados entre $-O-$, $-N-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y , con la condición de que los átomos de S y O del anillo no estén adyacentes entre sí, donde dicho anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, halógeno, hidroxil, alcoxi, ariloxi y arilalcoxi;

R^3 es aralcoxi, ariloxi, heteroarilo, heteroaralcoxi, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O-aryl}$, $-\text{O-heteroarilo}$, N_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{19}$, $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}=(\text{NR}^1)\text{NR}^1\text{R}^2$; $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^1)\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NHN}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ o $-\text{alquili-NR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^6 es hidrógeno, alquilo o fenilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada R^{13} es Independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halógeno, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{16b}$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16b}$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ y $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, donde n_6 es 0-4;

cada R^{14} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, $-\text{OH}$, alcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, halógeno, haloalquilo, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{16b}$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16b}$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, y $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ donde n_6 es 0-4; donde R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, fenilo, bencilo y cicloalquilo, o R^4 y R^5 pueden formar, juntos, un anillo con el nitrógeno al cual están unidos, donde dicho anillo formado por R^4 y R^5 está optativamente sustituido con hidrógeno, alquilo, fenilo, bencilo y cicloalquilo, o bien R^4 y R^5 juntos forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos, donde dicho anillo formado por R^4 y R^5 está optativamente sustituido con $=\text{O}$, OH , OR^1 o $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; o bien

R^{13} y R^{14} juntos forman un anillo espirocíclico o heteroespirocíclico de 3-6 átomos de anillo, donde dicho anillo heteroespirocíclico contiene de 2 a 5 átomos de carbono de anillo y 1 o 2 heteroátomo seleccionados del grupo constituido por O, S y N;

R^{16} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, fenilo y bencilo;

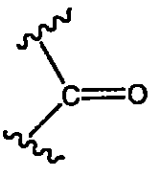
R^{16a} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo fenilo y bencilo;

R^{16b} es hidrógeno, alcoxi, alquilo, alcoxialquilo, R^{22} -O-C(O)-alquilo-, cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -arilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido con halo, alquinilo, alquinilo sustituido con halo, R^{21} -heteroarilo, (R^{21} -heteroaril)-alquilo-, (R^{21} -heterocicloalquil)-alquilo-, $R^{28}R^{29}$ N-alquilo-, $R^{28}R^{29}$ N-C(O)-alquilo-, $R^{28}R^{29}$ N-C(O)O-alquilo-, R^{28} OC(O)N(R^{29})-alquilo-, R^{28} S(O)₂N(R^{29})-alquilo-, $R^{28}R^{29}$ N-C(O)-N(R^{29})-alquilo-, $R^{28}R^{29}$ N-S(O)₂N(R^{29})-alquilo-, R^{28} -C(O)N(R^{29})-alquilo-, $R^{28}R^{29}$ N-S(O)₂-alquilo-, HOS(O)₂-alquilo-, (OH)₂P(O)₂-alquilo-, R^{28} -S-alquilo-, R^{28} -S(O)₂-alquilo- o hidroxialquilo,

R^{17} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo fenilo y bencilo;

R^{18} y R^{19} son hidrógeno, alquilo, arilo, R^{21} -arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, arilalcoxialquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilalcoxialquilo, cicloalquiloxialquilo, (heterociclil)alquiloxialquilo, alcoxialquiloxialquilo, -S(O)₂-alquilo, -C(NH)NR¹R² o alquilo sustituido con una o dos porciones seleccionadas del grupo constituido por cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, -NR¹R², -NR¹C(O)R², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹ y -C(O)NR¹R²; o bien

R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, que tiene de 1-3 heteroátomos

del anillo seleccionados entre -O-, -N-, -S-, -S(O)₂- y , con la

condición de que los átomos de S y O no estén adyacentes entre sí, donde el anillo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, arilo, arilalcoxi, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ y alquilo sustituido con $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$ o $-CONR^1R^2$;

R^{21} representa de 1 a 3 porciones y cada R^{21} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, halógeno, $-NO_2$, alquilo, $-OH$, alcoxi, alquilamino-, di-(alquil)amino-, $-NR^{25}R^{26}$ alquilo-, hidroxialquilo-, $-C(O)OR^{17}$, $-COR^{17}$, $-NHCOR^{16}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-C(NH)-NH_2$, $-NHS(O)_2CH_2CF_3$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}-C(O)-NR^{25}R^{26}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-SR^{13}$, $-SO_2NR^4R^5$ y $-CONR^4R^5$; o dos porciones R^{21} adyacentes pueden formar un grupo metilendioxi;

R^{22} es hidrógeno, alquilo, fenilo, bencilo, $-COR^{16}$, $-CONR^{18}R^{19}$, $-COR^{23}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-S(O)_2NR^{24}R^{25}$ o $-C(O)OR^{27}$;

R^{23} es $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ -\text{C}-R^{35} \\ | \\ R^{36} \end{array}$, donde R^{35} y R^{36} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido con R^{37} ,

donde R^{37} es seleccionado del grupo constituido por $HO-$, $HS-$, CH_2S- , $-NH_2$, fenilo, p-hidroxifenilo e indolilo; o R^{23} es alquilo; haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo; cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo sustituido con 1 to 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alcoxialquilo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, arilo, arilalcoxi, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ y $-CONR^1R^2$; arilo; aralquilo, heteroarilo; heterocicloalquilo, alquilo

sustituido con $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{COR}^2$, $-\text{NR}^1\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ y $-\text{SO}_3\text{H}$;

R^{24} , R^{25} y R^{26} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxi y alcoxi;

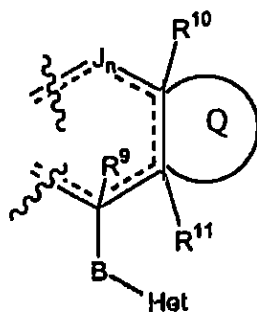
R^{27} representa de 1 to 3 porciones, y cada R^{27} es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, donde R^{27} está optativamente sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, halógeno y alcoxi;

R^{28} y R^{29} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y haloalquilo, o

R^{28} y R^{29} juntos, forman un anillo espirocíclico o un anillo heteroespirocíclico con 3-6 átomos en el anillo;

R^{32} y R^{33} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, R^{34} -alquilo, R^{34} -alquenilo, R^{34} -alquinilo, R^{40} -heterocicloalquilo, R^{38} -arilo, R^{38} -aralquilo, R^{42} -cicloalquilo, R^{42} -cicloalquenilo, $-\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{43}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{43}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{43}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$, $-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$, $-\text{NR}^{43}\text{C}(\text{O})\text{R}^{44}$, $-\text{NR}^{43}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{43}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$, R^{37} -alcoxi, R^{37} -alqueniloxi, R^{37} -alquiniloxi, R^{40} -heterocicloalquilo, R^{42} -cicloalquilo, R^{42} -cicloalqueniloxi, R^{42} -cicloalquil-NH-, $-\text{NHSO}_2\text{NHR}^{16}$ y $-\text{CH}(=\text{NOR}^{17})$;

o R^{32} y R^{33} se pueden combinar para formar una estructura anular Q, expuesta a continuación

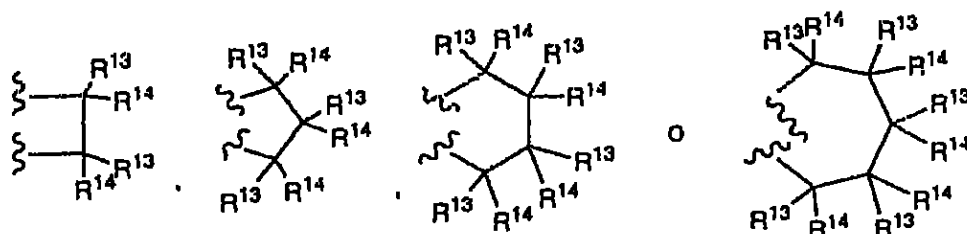


en la cual

R^9 es hidrógeno, OH, alcoxi, halógeno o haloalquilo,

Q es arilo R-sustituido fusionado, heteroarilo R-sustituido, un anillo heterocíclico R-sustituido de 4-8 átomos que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S, S(O), S(O)₂ y NR²² con la salvedad de que S y O no pueden estar adyacentes entre sí; o

Q es



donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados del grupo constituido por R^1 y $-OR^1$, siempre que, cuando el anillo Q es aromático y los átomos de carbono que acarrean R^{10} y R^{11} están conectados por un enlace doble, R^{10} y R^{11} estén ausentes;

R es 1 a 5 porciones y cada R es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, $-COR^{16}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^4R^5$, $-SOR^{16}$, $-S(O_2)R^{16}$, $-NR^{16}COR^{16a}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{16}CONR^4R^5$, $-NR^{16}S(O_2)NR^4R^5$, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilo y tioalquilo,

R^{34} es 1 a 3 porciones y cada R^{34} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, $-OH$, alcoxi, R^{47} -arilo, alquil-C(O)-; alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)-, heterocicloalquilo, R^{39} -cicloalquilo, R^{39} -cicloalquenilo, $-OC(O)R^{43}$, $-C(O)OR^{43}$, $-C(O)R^{43}$, $-C(O)NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}C(O)R^{44}$, $-NR^{43}C(O)NR^{44}R^{45}$, $-NHSO_2R^{43}$, $-OC(O)NR^{43}R^{44}$, R^{34} -alqueniloxi,

~~138~~
137

R^{34} -alquiniilo, R^{40} -heterocicloalquilo, R^{42} -cicloalquilo, R^{42} -cicloalqueniilo, R^{42} -cicloalquil-NH-, $-NHSO_2NHR^{16}$ y $-CH(=NOR^{17})$;

R^{38} es 1 a 3 porciones y cada R^{38} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, heterocicloalquilo, halógeno, $-C(O)OR^{48}$, $-CN$, $-C(O)NR^{49}R^{50}$, $-NR^{51}C(O)R^{52}$, $-OR^{48}$, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, haloalquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, and R^{52} -heteroarilo; o bien dos R^{38} grupos de átomos adyacentes del anillo forman un grupo metilenedioxi fusionado;

R^{39} es 1 a 3 porciones y cada R^{39} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alcoxi;

R^{40} es 1 a 3 porciones y cada R^{40} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, R^{41} -alquilo, R^{41} -alqueniilo y R^{41} -alquiniilo;

R^{41} es hidrógeno, $-OH$ o alcoxi;

R^{42} es 1 a 3 porciones y cada R^{42} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, $-OH$, alcoxi y halógeno;

R^{43} , R^{44} y R^{45} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, R^{38} -arilalquilo, R^{46} -cicloalquilo, R^{53} -cicloalquilalquilo, R^{38} -arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalquilo y heteroarilalquilo,

R^{46} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxi;

R^{47} es 1 a 3 porciones y cada R^{47} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, $-OH$, halógeno, $-CN$, alcoxi, trihaloalcoxi, alquilamino, di(alquil)amino, $-OCF_3$, hidroxialquilo, $-CHO$, $-C(O)$ alquilamino, $-C(O)$ di(alquil)amino, $-NH_2$, $-NHC(O)$ alquilo y N (alquil) $C(O)$ alquilo,

R^{48} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo o trifluoralquilo,

R^{49} y R^{50} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, aralquilo, fenilo y cicloalquilo, o bien R^{49} y R^{50} juntos son $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ o $-(CH_2)_2-NR^{39}-(CH_2)_2-$ y forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R^{51} y R^{52} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, aralquilo, fenilo y cicloalquilo, o R^{51} y R^{52} del grupo $-NR^{39}C(O)R^{40}$, junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, forman una lactama cíclica con 5-8 miembros en el anillo;

R^{53} es hidrógeno, alcoxi, $-SOR^{16}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, alquilo, halógeno, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, alquenilo, aralquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilo, tioalquilo, alcoxialquilo o alquilaminoalquilo,

y

R^{54} es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alcoxialquilo, alquilo, halógen, hidroxi, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1Co(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ y $-CONR^1R^2$; alquenilo, alcoxi; arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, hidroxi; alcoxi; hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo; heteroarilo; tioalquilo y alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por urea, sulfonamida, carboxamida, ácido carboxílico, éster carboxílico y sulfonilurea;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se presentan composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención pueden ser de utilizar

como antagonistas del receptor de Trombina o antagonistas de PAR-1 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular o circulatorio, una enfermedad o trastorno inflamatorio, una enfermedad o trastorno respiratorio, cáncer, insuficiencia renal aguda, astrogliosis, un trastorno fibrótico del hígado, riñón, pulmón o tracto intestinal, la enfermedad de Alzheimer, diabetes, neuropatía diabética, artritis reumatoidea, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad neurotóxica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, osteoporosis, glaucoma, degeneración macular, psoriasis, fibrosis por radiación, disfunción endotelial, una herida o lesión de la médula espinal o un síntoma o resultado de la misma.

Los compuestos antagonistas del receptor de trombina de la presente invención pueden tener actividad antitrombótica, anti-agregación de plaquetas, antiaterosclerótica, antirrestenoica y anticoagulante. Las enfermedades relacionadas con la trombosis tratadas por los compuestos de la presente invención son trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica y tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, otras enfermedades cardiovasculares, isquemia cerebral, trastornos inflamatorios y cáncer, así como otros trastornos en los cuales la trombina y su receptor desempeñan una función patológica.

Ciertas realizaciones de la presente invención se relacionan asimismo con un método para usar por lo menos un compuesto de la fórmula I en combinación con uno o más agentes cardiovasculares adicionales. Dichas combinaciones pueden ser ventajosas para el tratamiento de la trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, trastornos relacionados con la angiogénesis, arritmia, una enfermedad o trastorno cardiovascular o circulatorio, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio,

glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, isquemia cerebral, artritis reumatoidea, reuma, astrogliosis, esclerosis múltiple, astrogliosis, un trastorno fibrótico del hígado, riñón, pulmón o tracto intestinal, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, osteoporosis, glomerulonefritis, enfermedad renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, homeostasis vascular renal, isquemia renal, inflamación vesical, diabetes, neuropatía diabética, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, cáncer, melanoma, carcinoma de células renales, neuropatía y/o tumores malignos, enfermedades, trastornos o lesiones neurodegenerativas y/o neurotóxicas, inflamación, asma, glaucoma, degeneración macular, psoriasis, trastornos de disfunción endotelial del hígado, riñón o pulmón, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal, enfermedad o trastorno del aparato respiratorio, fibrosis por radiación, disfunción endotelial, enfermedades o heridas periodontales o lesión de la médula espinal, o un síntoma o resultado de las mismas.

También se presentan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de una combinación de por lo menos un compuesto de la fórmula I y por lo menos un agente cardiovascular adicional en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la presente invención se relaciona con el uso de un antagonista del receptor de trombina descrito en US 6,063,847, US 6,326,380, US 6,645,987 o U.S. Acta No. 10/271715, todas las cuales se incorporan a la presente como referencia, en combinación con uno o más agentes cardiovascularles adicionales, para el tratamiento de la trombosis, agregación plaquetaria, coagulación, cáncer, enfermedades inflamatorias o enfermedades respiratorias. Específicamente, la presente invención se relaciona con un método para usar dicha combinación en el tratamiento de la trombosis,

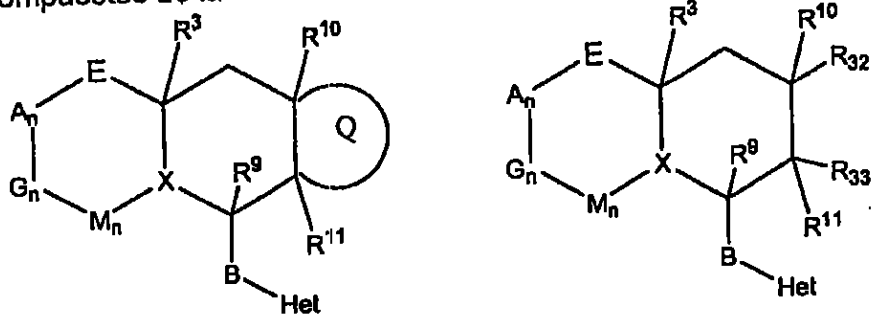
aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, trastornos relacionados con la angiogénesis, una enfermedad o trastorno cardiovascular o circulatorio, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, isquemia cerebral, artritis reumatoidea, reuma, astrogliosis, un trastorno fibrótico del hígado, riñón, pulmón o tracto intestinal, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, osteoporosis, glomerulonefritis, enfermedad renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, homeostasis vascular renal, isquemia renal, inflamación vesical, diabetes, neuropatía diabética, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, cáncer, melanoma, carcinoma de células renales, neuropatía y/o tumores malignos, enfermedades, trastornos o lesiones neurodegenerativas y/o neurotóxicas, inflamación, asma, glaucoma, degeneración macular, psoriasis, trastornos de disfunción endotelial del hígado, riñón o pulmón, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal, enfermedad o trastorno del aparato respiratorio, fibrosis por radiación, disfunción endotelial, enfermedades o heridas periodontales o lesión de la médula espinal, o un síntoma o resultado de las mismas.. Se presentan composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista del receptor de trombina según lo descrito en US 6,063,847, US 6,326,380, US 6,645,987, U.S. Acta No. 10/271715 y un agente cardiovascular con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se contempla la presentación de la combinación de acuerdo con la presente invención en forma de kit, que comprende un solo envase de por lo menos un compuesto de la fórmula I en una composición farmacéutica, y por lo menos una composición farmacéutica separada que comprende un agente cardiovascular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

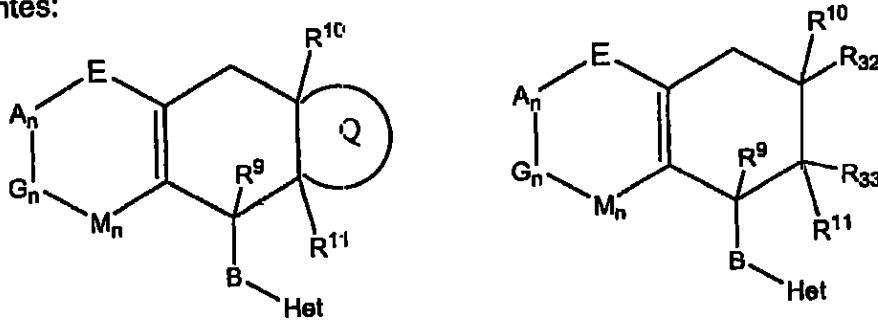
En una realización, la presente invención presenta los compuestos representados por la fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde las diversas porciones son como se las describiera anteriormente.

En cuanto a los compuestos de la fórmula I, las realizaciones preferidas de los compuestos de la fórmula I son las siguientes:

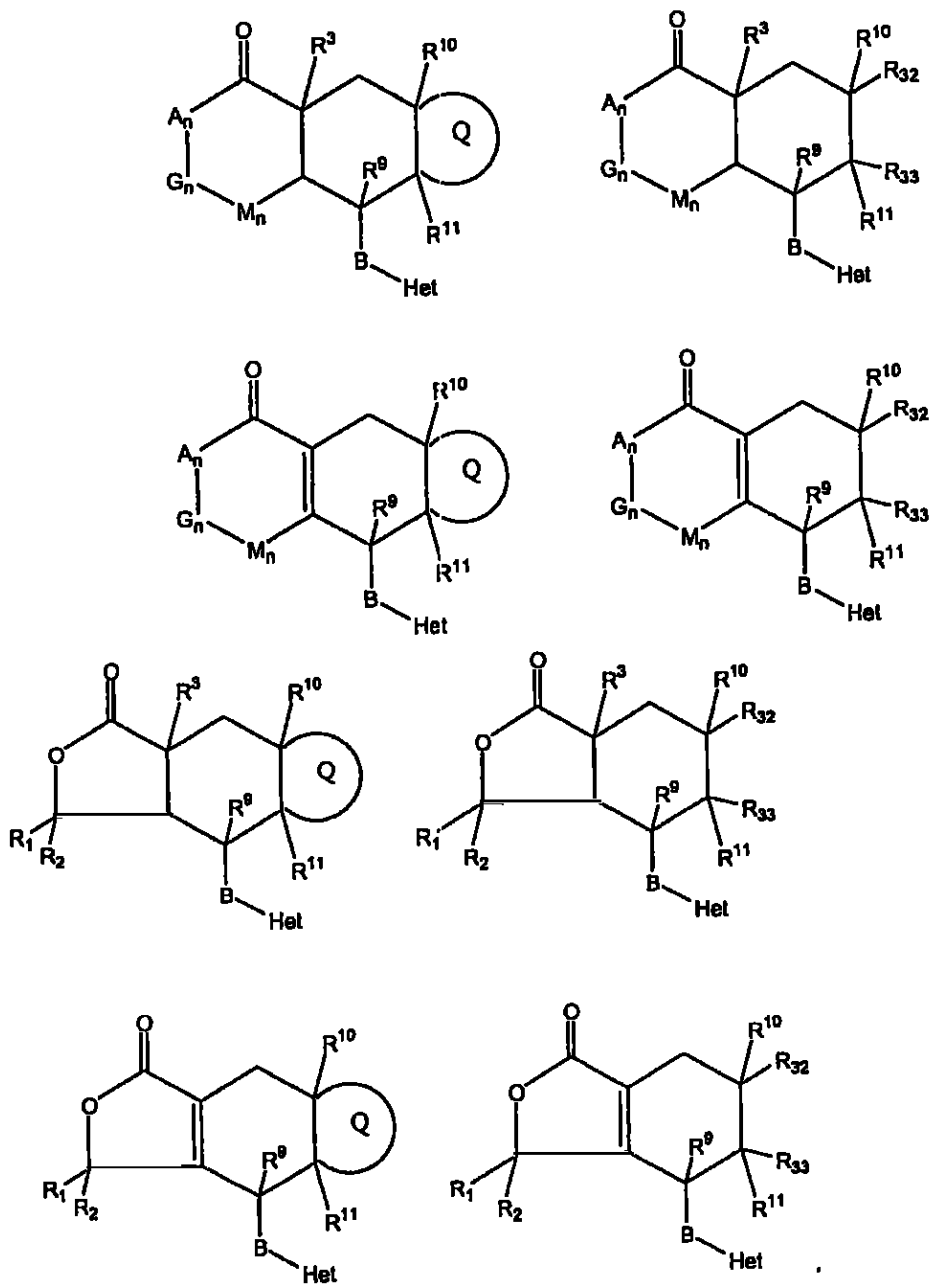


donde X es $-\text{CH}$ o $-\text{N}-$.

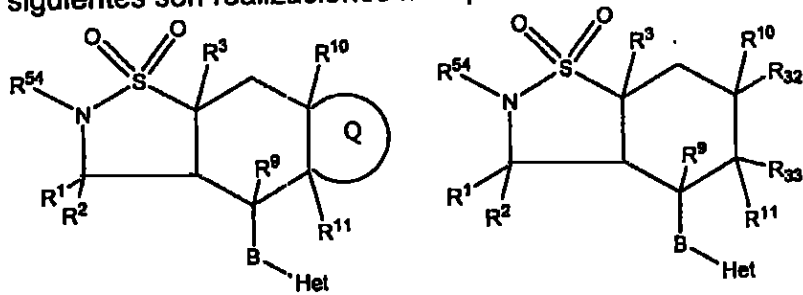
Otras realizaciones preferidas de los compuestos de la fórmula I son las siguientes:



Las siguientes son realizaciones más preferidas de la fórmula I:



Las siguientes son realizaciones más preferidas de la fórmula I:



En una realización de un compuesto de la fórmula I, R^3 está ausente y hay un doble enlace presente entre X y el carbono al que de lo contrario R^3 está unido.

En una realización de un compuesto de la fórmula I, R^{32} y R^{33} se combinan para formar el anillo Q.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, A es O.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, en el caso de A_n , n es 1.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, en el caso de M_n , n es 0.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, G es $-CR^1R^2-$.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, J es $-CR^1R^2-$.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, en el caso de J_n , n es 1.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, X es CH.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, B es $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$, donde n_4 y n_5 son 0.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, R^3 es heteroarilo, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)OR^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ o $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, R^{18} y R^{19} representan hidrógeno, alquilo, heteroarilo, $-C(NH)-NH_2$, arilo, R^{21} -arilo o alquilo sustituido con una o dos porciones seleccionadas entre cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, -

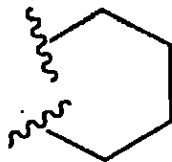
$\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$; donde R^1 y R^2 son hidrógeno, alquilo o alcoxi, o bien

R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, con 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ y $\text{C}=\text{O}$, con la condición de que los átomos de S y O no estén adyacentes entre sí, no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, arilo, arilalcoxi, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{COR}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ y alquilo optativamente sustituido con $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{COR}^2$, $-\text{NR}^1\text{CONR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ o $-\text{CONR}^1\text{R}^2$.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, Het es heteroarilo.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, W es arilo, heteroarilo o arilo sustituido con halógeno o $-\text{CN}$.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, R^{32} y R^{33} son hidrógeno o alquilo, o bien R^{32} y R^{33} se combinan para formar una estructura anular Q, donde Q es



En otra realización más de un compuesto de la fórmula I, B es cis o trans- $-(\text{CH}_2)_{n4}\text{CR}^{12}=\text{CR}^{12a}(\text{CH}_2)_{n5}-$, donde n_4 y n_5 son 0;

A_n es O, donde n es 1;

G_n es CH_2 , $\text{CH}(\text{alquilo})$ o $\text{C}(\text{alquilo})_2$;

X es $-\text{CH}-$

J_n es CH_2 donde n es 1;

R^3 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{10} y R^{11} son hidrógeno;

R^{18} y R^{19} son hidrógeno, alquilo, heteroarilo, $-C(NH)-NH_2$, arilo, R^{21} -arilo, o alquilo sustituido con una o dos porciones seleccionadas entre cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ o $-C(O)NR^1R^2$; donde R^1 y R^2 son hidrógeno, alquilo o alcoxi, o bien

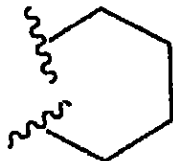
R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, con 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$ y $C=O$, con la condición de que los átomos de S u O no estén adyacentes entre sí, sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, arilo, arilalcoxi, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ y alquilo optativamente sustituido con $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ o $-CONR^1R^2$;

Het es heteroarilo,

W es arilo, heteroarilo o arilo sustituido con halógeno o $-CN$;

y

R^{32} y R^{33} son hidrógeno o alquilo, u optativamente R^{32} y R^{33} se combinan para formar una estructura anular Q, donde Q es

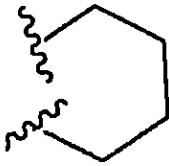


En otra realización de un compuesto de la fórmula I, B es $-CH=CH-$;

Het es heteroarilo sustituido con W;

W es arilo sustituido con halógeno o CN;

R^{32} y R^{33} se combinan para formar Q y Q es



y R^3 se define de la siguiente manera:

R^3

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, B es cis o trans - $(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$, donde n_4 y n_5 son 0;

A_n es O, donde n es 1;

G_n es CH_2 , CH (alquilo) o C (alquilo)₂;

X es $-CH-$

J_n es CH_2 donde n es 1;

R^3 es heteroarilo, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ o $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$;

R^{10} y R^{11} son hidrógeno;

R^{18} y R^{19} son hidrógeno, alquilo, heteroarilo, heterociclilo $-C(NH)-NH_2$, arilo, R^{21} -arilo, o alquilo sustituido con una o dos porciones seleccionadas entre cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ o $-C(O)NR^1R^2$; donde R^1 y R^2 son hidrógeno, alquilo o alcoxi, o bien

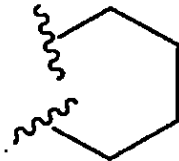
R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, con 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, $S(O)$, $S(O)_2$ y $C=O$, con la condición de que los

átomos de S u O no estén adyacentes entre sí, sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, arilo, arilalcoxi, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ y alquilo optativamente sustituido con $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ o $-CONR^1R^2$;

Het es heteroarilo;

W es arilo, heteroarilo o arilo sustituido con halógeno o $-CN$; y

R^{32} y R^{33} son hidrógeno o alquilo, o bien R^{32} y R^{33} se combinan optativamente para formar una estructura de anillos Q, donde Q es

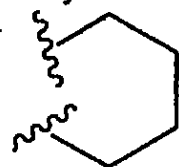


En otra realización de un compuesto de la fórmula I, B es $-CH=CH-$,

Het es heteroarilo sustituido con W;

W es arilo sustituido con halógeno;

R^{32} y R^{33} se combinan para formar Q, y Q es



y R^3 se define de la siguiente manera:

R^3

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, B es cis o trans - $(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$, donde n_4 y n_5 son 0;

A_n es O, donde n es 1;

G_n es CR^1R^2 donde n es 1 y R^1 y R^2 son alquilo o hidrógeno;

X es $-CH-$,

J_n es CR^1R^2 donde n es 1 y R^1 y R^2 son alquilo o hidrógeno;

R^3 es heteroarilo, heteroarilalquilo, -O-arilo, N_3 , $-NR^{18}C(O)OR^{19}$, $-NR^{18}COR^{19}$, $-NHNH^{18}R^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ o $-NR^{18}NR^{18}R^{19}$,

R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno,

R^{18} es hidrógeno,

R^{19} es O-alquilo o NH_2 ;

Het es heteroarilo,

W es arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, $-CF_3$, CN, alquilo, alcoxi y $-C(O)OR^{17}$; y

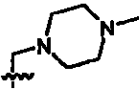
R^{32} y R^{33} son alquilo o R^{32} y R^{33} , junto con los carbonos a los cuales están unidos, se combinan para formar Q.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, Q es cicloalquilo, preferentemente Q es ciclohexilo.

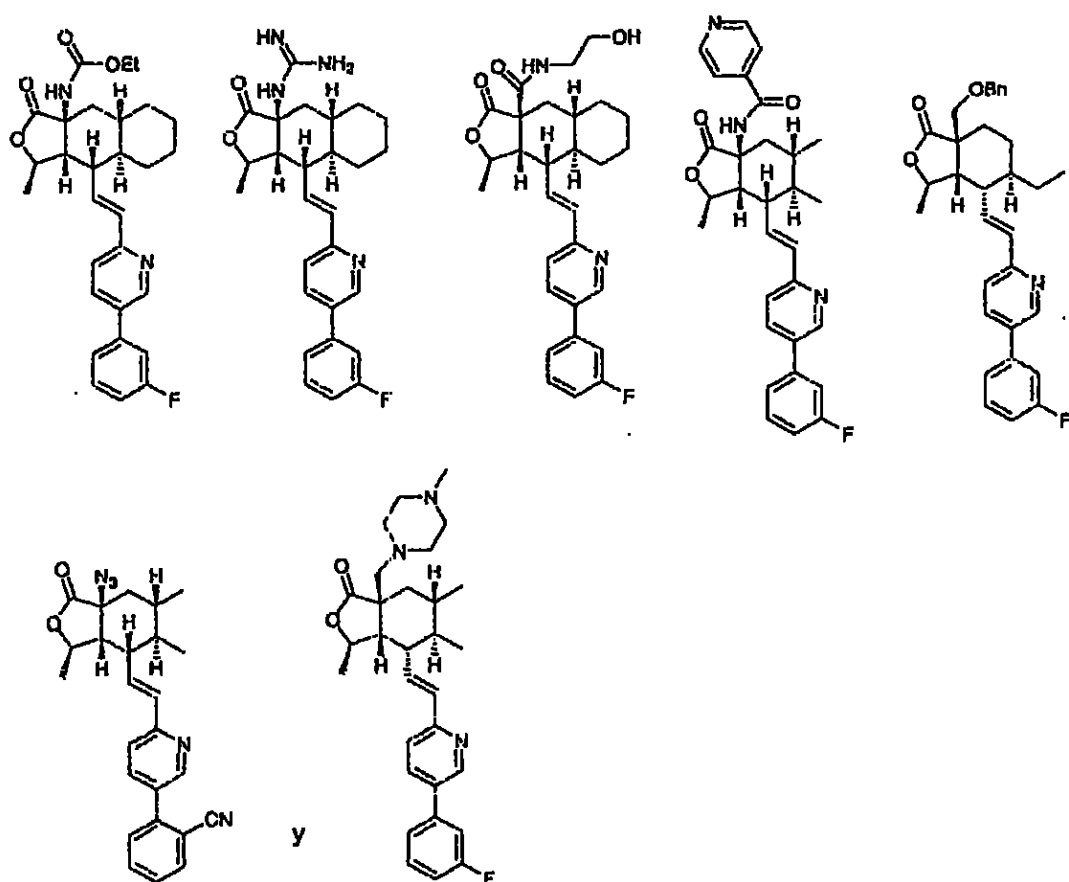
En otra realización de un compuesto de la fórmula I, W es fenilo sustituido con halógeno o CN.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, dicho halógeno es F.

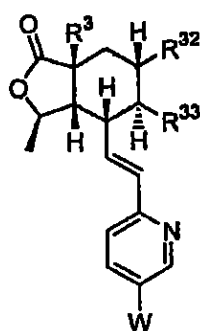
En otra realización de un compuesto de la fórmula I, R^3 es R^3 is - $NHC(O)O$ -etilo,

$-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-NHC(NH)-NH_2$, N_3 , -O-fenilo o .

Un grupo de compuestos de la presente invención es seleccionado del grupo constituido por:

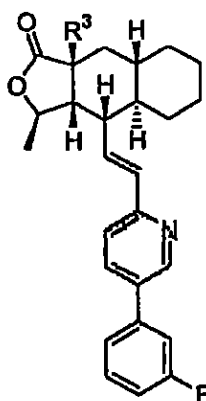


En otra realización de un compuesto de la fórmula I, un compuesto de la siguiente estructura



en la cual R^3 , R^2 y R^{33} son como se los define en la presente.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, un compuesto de la siguiente estructura



en la cual R^3 es como se define en la presente.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, B es cis o trans - $(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$, donde n_4 y n_5 son 0;

A_n es O, donde n es 1;

G_n es CR^1R^2 donde n es 1 y R^1 y R^2 son alquilo o hidrógeno;

J_n es CR^1R^2 donde n es 1 y R^1 y R^2 son hidrógeno;

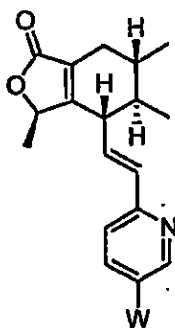
R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno,

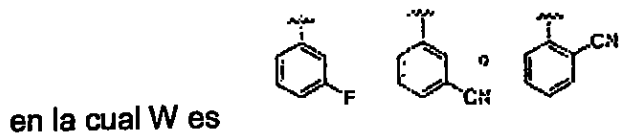
Het es heteroarilo,

W es arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes Independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, $-CF_3$, CN, alquilo, alcoxi y $-C(O)OR^{17}$; y

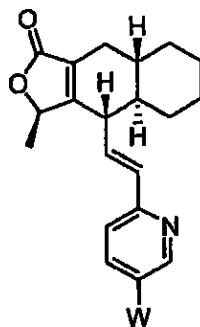
R^{32} y R^{33} son alquilo o R^{32} y R^{33} , junto con los carbonos a los cuales están unidos, se combinan para formar Q.

En otra realización de un compuesto de la fórmula I, un compuesto de la siguiente estructura

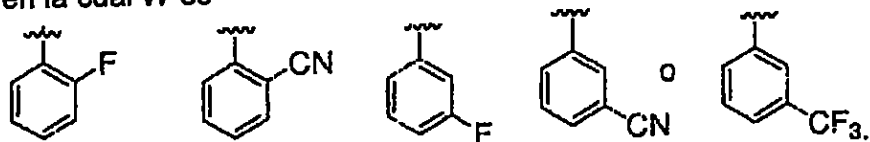




En otra realización de un compuesto de la fórmula I, un compuesto de la siguiente estructura



en la cual W es



En contexto de lo expuesto anteriormente y en toda la presente memoria, a los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario se les habrá de asignar los siguientes significados:

"Paciente" incluye tanto humanos como animales.

"Sujeto" incluye animales tanto mamíferos como no mamíferos.

"Mamífero" se refiere a humanos y otros animales mamíferos.

Las siguientes definiciones se aplican independientemente de si el término se utiliza solo o en combinación con otros términos, a menos que se

Indique lo contrario. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi", etc.

"alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que puede ser recto o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquílica lineal. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta o ramificada. El término "alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está independientemente seleccionado del grupo constituido por halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Entre los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados se cuentan metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluormetilo, trifluormetilo y ciclopropilmetilo.

"Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo aril-alquilo en el cual el arilo y el alquilo son como se los definiera anteriormente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Entre los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados se incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con la porción madre es a través del alquilo.

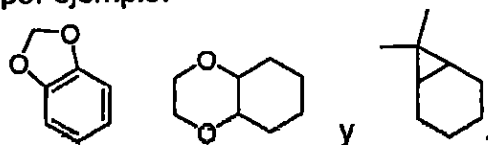
"Alquilarilo" se refiere a un grupo alquil-arilo en el cual el alquilo y el arilo son como se los definiera anteriormente. Los alquilarilos preferidos comprenden

Independientemente seleccionado del grupo constituido por alquilo, arilo y cicloalquilo.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar optativamente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en la presente. Entre los ejemplos no limitantes de grupos arilo se incluyen fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. "Arileno" se refiere a un grupo fenilo bivalente, que incluye una sustitución en orto, meta y para.

"Sustituyente en el sistema de anillos" se refiere a un sustituyente unido a un sistema de anillos aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno libre del sistema de anillos. Los sustituyentes del sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, y cada uno es independientemente seleccionado del grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, arloxi, aralcoxi, aroilo, halo, nitró, cloro, carboxi, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(\text{alquil})$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N\text{-alquil-}$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes y son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo. "Sustituyente en el sistema de anillos" se puede referir asimismo a una sola porción que reemplaza simultáneamente a dos hidrógenos libres en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada

carbono) de un sistema de anillos. Entre los ejemplos de dicha porción se cuenta metilen dioxi, etilendioxo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ y demás, que forman porciones tales como por ejemplo:



El término "Boc" se refiere a N-terc-butoxicarbonilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar optativamente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se los definiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos se cuentan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y demás. Entre los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados se cuentan 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y demás, así como especies parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y demás.

"Cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos no aromático mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Los anillos de cicloalquenilo preferidos contienen de 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalquenilo puede estar optativamente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se los definiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de

cicloalquenos monocíclicos adecuados se cuentan ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y demás. Un ejemplo no limitante de cicloalqueno multicíclico adecuado es norbornenilo.

"Cicloalqueno" se refiere a un anillo bivalente correspondiente, donde los puntos de unión a otros grupos incluyen todos los isómeros poscicionales.

"Dihidroalquilo" se refiere a una cadena alquílica sustituida con dos grupos hidroxilo en dos átomos de carbono diferentes.

"Fluoralquilo", "difluoralquilo" y "trifluoralquilo" se refieren a cadenas alquílicas en las cuales el carbono terminal está sustituido con 1-, 2 o 3 átomos de flúor, respectivamente, por ejemplo $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$.

"Halo" se refiere a radicales flúor, cloro, bromo o yodo. Son preferibles flúor, cloro o bromo y más preferidos son flúor y cloro.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Son preferibles flúor, cloro y bromo.

"Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, en el cual uno o más de los átomos del anillo son elementos diferentes de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, siempre que los anillos no incluyan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes.. También se incluyen los N-óxidos de los nitrógenos de anillo, así como los compuestos en los cuales un nitrógeno del anillo está sustituido con un grupo alquilo para formar una amina cuaternaria. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El "heteroarilo" puede estar optativamente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillos que pueden ser iguales o diferentes y son como se los definiera anteriormente. El prefijo aza,

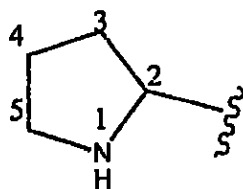
oxa o tia antepuesto al nombre raíz heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre está presente, respectivamente, como átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar oxidado optativamente al correspondiente N-óxido. Entre los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados se cuentan piridilo, pirazinilo, furanilo, thienilo, pirimidinilo, piridone (including N-substituted piridones), isoxazolilo, isothiazolilo, oxazolilo, thiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirimidilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, naftiridilo (e.g., 1, 5 or 1,7), pirido[2,3]imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]thiazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, thienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, piridopirimidinilo, 7-azaindolilo y demás. El término "heteroarilo" se refiere asimismo a porciones heteroarilo parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, tetraisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y demás. Se contemplan todos los isómeros posicionales, por ejemplo 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

El término "Het" está ejemplificado por los grupos heteroarilo bicíclicos y benzofusionados de un solo anillo definidos en el párrafo inmediato superior. Los grupos Het se unen con el grupo B por medio de un miembro del anillo de carbonos, por ejemplo, Het es 2-piridilo, 3-piridilo o 2-quinolilo. El anillo de Het puede estar sustituido en cualquier carbono libre del anillo con un grupo W; puede haber de 1 a 4 sustituyentes W en un anillo Het.

"Heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático saturado que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos por anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos por anillo, en el cual uno

o más de los átomos del sistema de anillos es un elemento que no es carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes en el sistema de anillos. Los heterociclos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antepuesto al nombre raíz del heterociclilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre está presente, respectivamente, como átomo del anillo. Cualquier -NH de un anillo de heterociclilo puede estar protegido, como por ejemplo en forma de grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y demás; dichas protecciones se consideran también parte de la presente invención. El heterociclilo puede estar optativamente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se los definiera anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar oxidado optativamente al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Entre los ejemplos no limitantes de anillos monocíclicos de heterociclilo se cuentan piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrothiopyranilo, tetrahydrothiophenilo, lactama, lactona y demás.

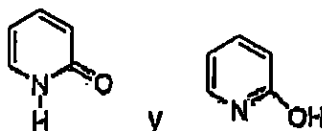
Se debe notar que, en los sistemas de anillo con contenido de heteroátomos de la presente invención, no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes al N, O o S, como así tampoco hay grupos N o S en el carbono adyacente a otro heteroátomo. Así, por ejemplo, en el anillo:



no hay ningún -OH anexado directamente a los carbonos marcados 2 y

5.

Se debe notar asimismo que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, las porciones:



se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de la presente invención.

El término "heteroespirocíclico" se refiere a una estructura espirocíclica que contiene de 3 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O, siempre que los heteroátomos no estén adyacentes.

"Alquilamino" se refiere a un grupo alquil-amino en el cual el grupo alquilo es como se lo describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del amino.

"Alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquil-amino-alquilo en el cual los grupos alquilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del alquilo.

"Alquilocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquil-cicloalquil-alquilo en el cual los grupos alquilo y cicloalquilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del alquilo.

"Alquilheteroarilo" se refiere a un grupo alquil-heteroarilo en el cual los grupos alquilo y heteroarilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del heteroarilo.

"Alquilheterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquil-heterocicloalquilo en el cual los grupos alquilo y heterocicloalquilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del grupo heterocicloalquilo.

"Alcoxilalquioxialquilo" se refiere a un grupo alcoxi-alquil-O-alquilo en el cual los grupos alcoxi y alquilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

"Alquinilalquilo" se refiere a un grupo alquinil-alquilo en el cual el alquínilo y alquilo son como se los definiera anteriormente. Los alquinilalquilos preferidos contienen un grupo alquínilo inferior y un alquilo inferior. El enlace con la porción madre es a través del alquilo. Es un ejemplo no limitantes de grupos alquinilalquilo el propargilmetilo.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo halo-alquilo en el cual el grupo alquilo es como se lo describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del alquilo. Entre los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados se cuentan fluormetilo y difluormetilo.

"Heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroaril-alquilo en el cual el heteroarilo y alquilo son como se los definiera anteriormente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Entre los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados se cuentan piridilmetilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con la porción madre es a través del alquilo.

"Heteroarilalquenilo" se refiere a un grupo heteroaril-alquenilo en el cual los grupos heteroarilo y alquenilo son como se los describiera anteriormente. El heteroarilalquenilo preferido contiene un grupo alquenilo inferior. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquenilo.

"Heterociclilalquilo" o "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterociclil-alquilo en el cual los grupos heterociclilo y alquilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

"Heterocicloalquiloxi" se refiere a un grupo heterocicloalquil-O en el cual el grupo heterocicloalquilo es como se lo describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del átomo de éter.

"Heteroarilalcoxialquilo" se refiere a un grupo heteroaril-alcoxialquilo en el cual los grupos heteroarilo y alcoxialquilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

"Hidroalquilo" se refiere a un grupo HO-alquil- en el cual alquilo es como se lo describiera anteriormente. Los hidroalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Entre los ejemplos no limitantes de grupos hidroalquilo adecuados se cuentan hidroximetilo y 2-hidroxiethyl.

"Acilo" se refiere a un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)-, en el cual los diversos grupos son como se los definiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Entre los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados se cuentan formilo, acetilo y propanoilo.

"Aminoalquilo" se refiere a un grupo amino-alquilo en el cual el grupo alquilo es como se lo describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del alquilo.

"Aroilo" se refiere a un grupo aril-C(O)- en el cual el grupo arilo es como se lo describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del carbonilo. Entre los ejemplos no limitantes de grupos adecuados se incluyen benzilo y 1-naftilo.

"Alqueniloxi" se refiere a un grupo alquenil-O- en el cual el grupo alquenilo es como se lo describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del oxígeno del éter.

"Alquiniloxi" se refiere a un grupo alquinil-O- en el cual el grupo alquenilo es como se lo describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del oxígeno del éter.

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es como se lo describiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados se cuentan metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. . El enlace con la porción madre es a través del oxígeno del éter.

"Aralcoxi" o "arilalcoxi" se refiere a un grupo aralquil-O- en el cual el grupo aralquilo es como se lo describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del átomo de oxígeno.

"Alcoxialquilo" o "alquiloxialquilo" se refiere a un grupo alquil-O-alquilo en el cual los grupos alquilo y alquilo son como se los describiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de grupos alquiloxialquilo adecuados se cuentan metoximetilo y etoximetilo. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

"Arioxi" se refiere a un grupo aril-O- en el cual el grupo arilo es como se lo describiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados se cuentan fenoxi y naftoxi. El enlace con la porción madre es a través del oxígeno del éter.

"Ariloxialquilo" se refiere a un grupo aril-O-alquilo en el cual los grupos arilo y alquilo son como se los describiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de grupos ariloxialquilo adecuados se cuentan fenoximetilo y naftoximetilo. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

"Arilalcoxialquilo" se refiere a un grupo aril-alcoxialquilo en el cual los grupos arilo y alcoxialquilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

"Aralquiloxi" se refiere a un grupo aralkil-O- en el cual el grupo aralkilo es como se lo describiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de grupos ariloxi adecuados se cuentan benciloxi y 1- o 2-naftalenmetoxi. El enlace con la porción madre es a través del oxígeno del éter.

"Aralqueniilo" se refiere a un grupo aril- alqueniilo en el cual los grupos arilo y alqueniilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del alqueniilo.

"Alquiltio" se refiere a un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es como se lo describiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados se cuentan metiltio y etiltio. El enlace con la porción madre es a través del azufre.

"Arlitio" se refiere a un grupo aril-S- en el cual el grupo arilo es como se lo describiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de grupos ariltio adecuados se cuentan feniltio y naftiltio. El enlace con la porción madre es a través del azufre.

"Aralquiltio" se refiere a un grupo aralkil-S- en el cual el grupo aralkilo es como se lo describiera anteriormente. Entre los ejemplos no limitantes de grupos aralquiltio adecuados se cuenta benciltio. El enlace con la porción madre es a través del azufre.

"Alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alquil-O-CO-. Entre los ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados se cuenta metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace con la porción madre es a través del carbonilo.

"Arlloxycarbonilo" se refiere a un grupo alquil-O-C(O)-. Entre los ejemplos no limitantes de grupos arilloxycarbonilo adecuados se cuentan feniloxycarbonilo y naftiloxycarbonilo. El enlace con la porción madre es a través del carbonilo.

"Aralcoxicarbonilo" se refiere a un grupo aralquil-O-C(O)-. Entre los ejemplos no limitantes de grupos aralcoxicarbonilo adecuados se cuenta el benciloxycarbonilo. El enlace con la porción madre es a través del carbonilo.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con la porción madre es a través del sulfonilo.

"Arlsulfonilo" se refiere a un grupo aril-S(O₂)-. El enlace con la porción madre es a través del sulfonilo.

"Cicloalquenilo" se refiere a un grupo cicloalquenil-O- en el cual el grupo cicloalquenilo es como se describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del átomo de éter.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquil-alquilo en el cual los grupos cicloalquilo y alquilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

"Cicloalquilo" o "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquil-O- en el cual el grupo cicloalquilo es como se describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del átomo de éter.

"Cicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquil-O-alquilo en el cual los grupos cicloalquilo y alquilo son como se los describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

"Haloalcoxialquilo" se refiere a un grupo halo alcoxialquilo en el cual el grupo alcoxialquilo es como se describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

"Heterociclialcoxialquilo" se refiere a un grupo heterociclialcoxialquilo en el cual el grupo alcoxialquilo es como se describiera anteriormente. El enlace con la porción madre es a través del grupo alquilo.

El doble enlace optativo representado por $\equiv$ significa que por lo menos un solo enlace debe estar presente, aunque puede haber un doble enlace presente; cuando está presente el doble enlace, R^{10} está ausente.

Cuando R^4 y R^5 se unen para formar un anillo con el nitrógeno al cual están unidos, los anillos formados son 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo y 1-piperazinilo, donde el anillo de piperazinilo puede estar sustituido además en el nitrógeno de la posición 4 por un grupo R^7 .

Las afirmaciones precedentes, donde se dice, por ejemplo, que R^4 y R^5 son independientemente seleccionados entre un grupo de sustituyentes, significan que R^4 y R^5 son independientemente seleccionados cuando están unidos al mismo nitrógeno, pero también que, cuando una variable R^4 o R^5 se presenta más de una vez en una molécula, esos casos son independientemente seleccionados. De igual modo, cada aparición de R^{13} o R^{14} es independiente del otro R^{13} o R^{14} en el mismo anillo Q. Los expertos en la técnica reconocerán que el tamaño y la naturaleza del sustituyente o sustituyentes afectan el número de sustituyentes que pueden estar presentes.

El término "sustituido" significa que se reemplaza uno o más hidrógeno del átomo designado con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias reinantes, y que la sustitución dé lugar a un compuesto adecuado. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones dan origen a compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de purificación de una mezcla de reacción y la formulación con el mismo de un agente terapéutico eficaz.

El término "optativamente sustituido" se refiere a la sustitución optativa con los grupos, radicales o porciones especificados.

El término "aislado" o "en forma aislada" en el caso de un compuesto, se refiere al estado físico de dicho compuesto una vez aislado de un proceso de síntesis o fuente natural o combinación de los mismos. El término "purificado" o "en forma purificada" de un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto una vez obtenido de un proceso o procesos de purificación descritos en la presente o muy conocidos por los técnicos capacitados, con una pureza suficiente para que se lo pueda caracterizar por técnicas analíticas corrientes descritas en la presente o muy conocidas por los técnicos capacitados.

La estructura $\equiv$ en el compuesto de la fórmula I representa un enlace doble optativo, la línea de puntos es un enlace o falta de enlace, lo que da como resultado un enlace doble o un enlace simple, según lo permita el requerimiento de valencia, con la salvedad de que R^3 está ausente cuando el átomo de carbono al cual R^3 estaría unido forma parte de un enlace doble.

Se debe tener en cuenta asimismo que se presume que cualquier carbono, así como el heteroátomo con valencias insatisfechas del texto, los esquemas, los ejemplos y las Tablas de la presente tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional de un compuesto recibe la denominación "protegido", esto significa que el grupo se encuentra en forma modificada para prevenir reacciones secundarias nocivas en el sitio protegido cuando se somete al compuesto a una reacción. Los grupos protectores adecuados son reconocidos por las personas normalmente capacitadas en la técnica, así como por referencia a los textos corrientes como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando cualquier variable (por ejemplo anillo, heterocíclico, R^2 , etc.) se presenta más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I, su

definición en cada caso es independiente en la definición de todos los demás casos.

En el presente contexto, el término "composición" ha de abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades estipuladas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

También se contemplan en la presente invención los profármacos, solvatos y co-cristales de los compuestos de la misma. El término "profármaco" empleado en la presente indica un compuesto que es un precursor de un fármaco que, al ser administrado a un sujeto, sufre una conversión química por procesos metabólicos o químicos para dar un compuesto de la fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Se presenta una explicación de profármacos en el trabajo de T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de la Serie A.C.S. Symposium así como en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, ambas incorporadas a la presente a título de referencia.

"Solvato" se refiere a la asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física conlleva diversos grados de unión iónica y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es pasible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporan a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos en fase de solución como aislables. Entre los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados se incluyen los etanolatos, metanolatos y demás. Un "hidrato" es un solvato en el cual la molécula de solvente es H₂O.

Un co-cristal es una superestructura cristalina formada mediante la combinación de un Intermediario farmacéuticamente activo con una molécula inerte que confiere cristalinidad a la forma combinada. Los co-cristales se preparan con frecuencia entre un ácido dicarboxílico tal como ácido fumárico, ácido succínico, etc, y una amina básica tal como la representada por el compuesto I de la presente invención en diferentes proporciones, dependiendo de la naturaleza del co-cristal. (Rmenar, J. F. et. al. *J Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8456).

"Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" describe a una cantidad de un compuesto o composición de la presente invención eficaz como antagonistas del receptor de trombina y que, por consiguiente, produce el efecto terapéutico, mitigante, inhibitorio o preventivo pretendido.

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Con referencia a un compuesto de la fórmula I de la presente, se entiende que incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal (sales)" empleado en este contexto, indica sales ácidas formadas por ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como las sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la fórmula I contiene tanto una porción básica tal como una piridina o un imidazol, aunque sin limitarse a estos, y una porción ácida tal como, aunque no a modo de limitación, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y estos están incluidos dentro del término "sal (sales)" utilizado en la presente. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también pueden ser de utilidad otras sales. Se pueden formar sales de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal

como una cantidad equivalente en un medio tal como aquel en el cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Entre los ejemplos de sales de adición de ácido se cuentan los acetatos, ascorbatos, benzoatos, benzenesulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, iodhidratos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos) y demás. Además, Los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales de uso farmacéutico obtenidas a partir de compuestos básicos han sido descritas, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web). Estas descripciones se incorpora a la presente como referencia.

Las sales básicas ilustrativas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo aminas orgánicas) tales como dicitclohexilaminas, t-butilaminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y demás. Los grupos básicos con contenido de nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo cloruros, bromuros y ioduros de metilo, etilo y butilo), dialquil sulfatos (por ejemplo dimetil, dietil y dibutilsulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo cloruros, bromuros y ioduros de decilo,

laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas dichas sales ácidas y sales básicas han de ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la presente invención y todas las sales ácidas y básicas se considerarán equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondiente para los fines de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, solvatos, cocristales y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como amida o imino éter). Todas dichas formas tautoméricas están contempladas aquí como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo isómeros geométricos, isómeros ópticos y demás) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, co-cristales y profármacos de los compuestos, así como las sales y solvatos, cocristales de los profármacos), como así también los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, están contemplados en el alcance de la presente invención, al igual que los isómeros de posición (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo en forma de racematos o con todos los estereoisómeros o con estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R definida por las recomendaciones de IUPAC 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "profármaco" y demás, se ha de aplicar asimismo a la sal, solvato y profármaco

d los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros de posición, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

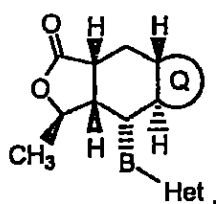
Se pretende que las formas polimórficas de los compuestos de la presente invención I, así como las sales, solvatos, cocristales y profármacos d los compuestos de la fórmula I estén incluidos en la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen propiedades farmacológicas; específicamente, los compuestos de la fórmula I pueden ser derivados de himbacina nor-seco útiles como antagonistas del receptor de trombina.

Los compuestos de la presente invención tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, todos los isómeros, incluyendo los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros y racematos de los compuestos de la fórmula (I) (en caso de existir) están contemplados como parte de la presente invención. La invención incluye los isómeros d y l tanto en forma pura como en mezclas, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros se pueden preparar utilizando técnicas convencionales, ya sea mediante la reacción de materiales de aptida ópticamente puros u ópticamente enriquecidos o mediante la separación de los isómeros de un compuesto de la fórmula I. Los isómeros pueden incluir asimismo isómeros geométricos, por ejemplo cuando está presente un enlace doble. Las formas polimorfas de los compuestos de la fórmula (I), ya sea cristalinos o amorfos, también están contempladas como partes de la invención.

Los expertos en la técnica apreciarán que, en el caso de algunos compuestos de la fórmula I, un isómero puede mostrar mayor actividad farmacológica que otros isómeros.

Los compuestos típicos preferidos de la presente invención tienen la siguiente estereoquímica:



siendo más preferidos los compuestos que tienen esa estereoquímica absoluta.

Los expertos en la técnica apreciarán que, en el caso de algunos compuestos de la fórmula I, un isómero puede mostrar mayor actividad farmacológica que otros isómeros.

Los compuestos de la presente invención se preparan, en general, mediante procesos que se ajustan a lo siguiente:

Algunos de los siguientes compuestos, intermediarios y procesos expuestos a continuación, pueden ser obtenidos mediante los métodos descritos en cualquiera de US 6,063,847, US 6,326,380, US 6,645,987, U.S. Acta No. 10/271715, que se incorporan a la presente como referencia.

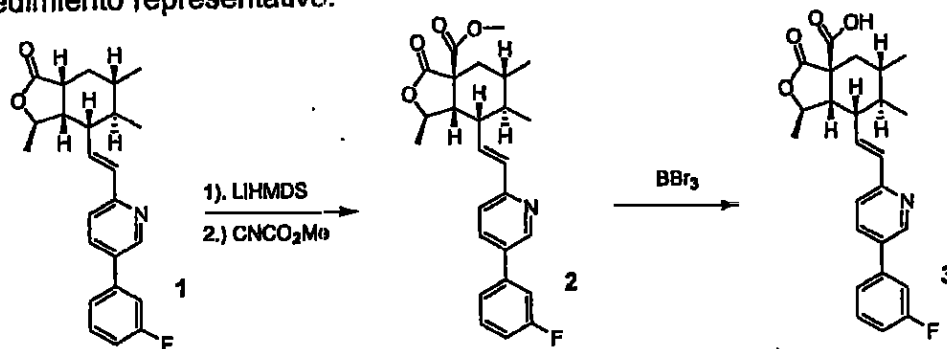
A continuación se presentan ejemplos de preparación de los materiales de partida y los compuestos de la fórmula I. En los procedimientos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

ta	temperatura ambiente
TF	tetrahidrofurano
Et ₂ O	éter etílico
Me	metilo
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
BnOCH ₂ Cl	bencilclorometil éter
BuLi	Butillitio
DBAD	azodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida

DMSO	Metil sulfóxido
HATU	hexafluorofosfato
HOBT o HOBt	Hidroxibezotriazol
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida potásica
LiHMDS o LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
$\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3\text{H}$	triacetoxiborohidruro de sodio
FSeBr	Bromuro de fenilo y selenio
PS	Con soporte polimérico
PS-EDC	dimetil aminopropilo etilcarbodiimida clorhidrato con soporte polimérico
PS-NCO	Isocianato con soporte polimérico
PS-Tris-NH ₂	Trisamina con soporte polimérico
TFA	Ácido trifluoracético
TF	Tetrahidrofurano
$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$	Isopropóxido de titanio;
TLC	Cromatografía de capa fina
TMSI	Trimetilsilil ioduro o iodotrimetilsilano

Ácido 7a-Carboxílico y Amidas

Los ácidos 7a-carboxílicos se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento representativo:

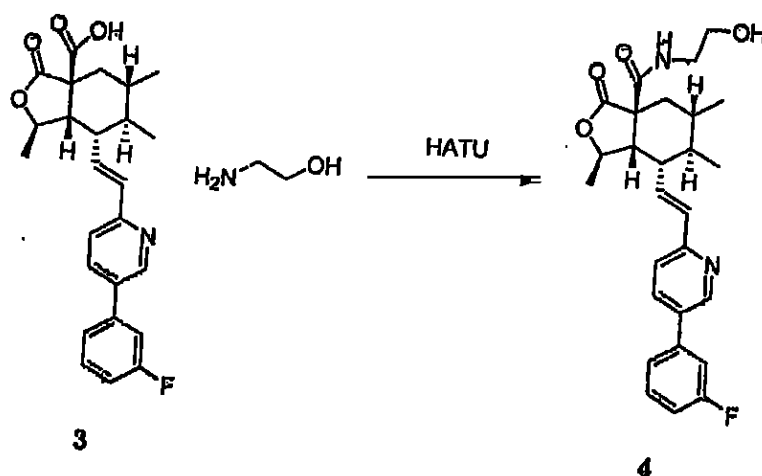


A una solución agitada de 2,5 g del compuesto 1 (6,59 mmol) en 50 ml de THF seco a 0°C bajo argón, se agregó LHMDS (9,88 mmol, 9,9 ml de una solución 1,0 M en THF) y se dejó agitar la mezcla durante 30 minutos. Se redujo la temperatura a -78°C y se agregaron 785 μl (9,88 mmol) de metilcianoformiato.

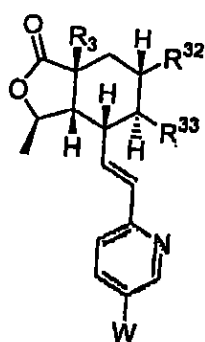
Al cabo de 2 horas, se agregaron aproximadamente 75 ml de una solución acuosa de sulfato de amonio y hierro (II) hexahidrato (10 % p/v) y luego se extrajo la mezcla con tres porciones de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salina, se los secó sobre sulfato de magnesio, se los filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea empleando acetato de etilo al 15 % en hexanos produjo 2,47 g del compuesto 2. MS (ESI) m/z 424 (MH^+).

A una solución agitada de 2,47 g del compuesto 2 (5,65 mmol) en 50 ml de THF seco a 0°C bajo N_2 , se agregó tribromuro de boro (11,3 mmol) y se dejó agitar la mezcla durante aproximadamente 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con aproximadamente 50 ml de diclorometano y se ajustó el pH con bicarbonato de sodio acuoso a aproximadamente pH= 4 y se extrajo la mezcla con tres porciones de diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salina, se los secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evaporó para dar 2,32 del compuesto 3. MS (ESI) m/z 424,1 (MH^+).

7g-Carboxamidas



Este ácido se puede convertir a la amida 4 empleando procedimientos de acoplamiento standard. Utilizando aminas disponibles en el comercio o baminas que se pueden preparar mediante síntesis, se preparó una amplia variedad de análogos amídicos. La siguiente tabla resume algunos de estos análogos.



EJ.	R ³	R ³²	R ³³	W	Datos Analíticos
A		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 518,1
B		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 490,1
C		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 463,1
D		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 539,1674
E		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 466,2512
F		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 493,2507
G		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 467,2343
H		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 492,2655
I		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 520,2980
J		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 520,2979

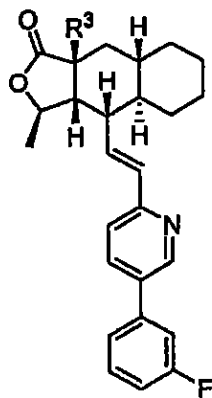
EJ.	R ³	R ³²	R ³³	W	Datos Analíticos
K		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 500,1
L		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 493,2510
M		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474,2397
N		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 537,1
O		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481,2135
P		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 474,3
Q		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 524,2569
R		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 538,2713
S		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481,2503
T		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481,2503
U		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 558,2434
V		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 495,2651
W		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481,2498

178

EJ.	R ³	R ³²	R ³³	W	Datos Analíticos
X		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 481,2498
I		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 493,2503
Z		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 480,2299,
AA		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 544,2601
BB		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 500,1
CC		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 488,2549
DD		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 488,2549
EE		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 502,1
FF		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺)

Utilizando un procedimiento similar se prepararon los siguientes análogos

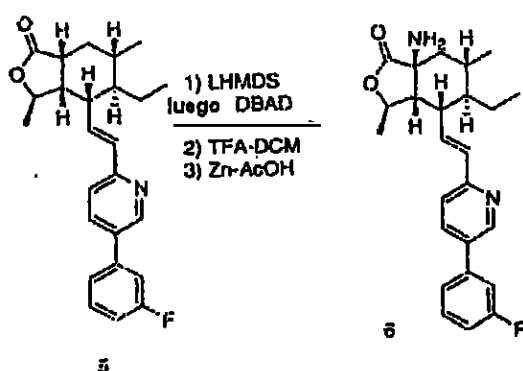
tricíclicos:



EJ	R ³	Datos Analíticos
GG		MS (MH ⁺) 493,1
HH		MS (MH ⁺) 527,1
JJ		MS (MH ⁺) 550,1
KK		MS (MH ⁺) 491,1
LL		MS (MH ⁺) 567,1

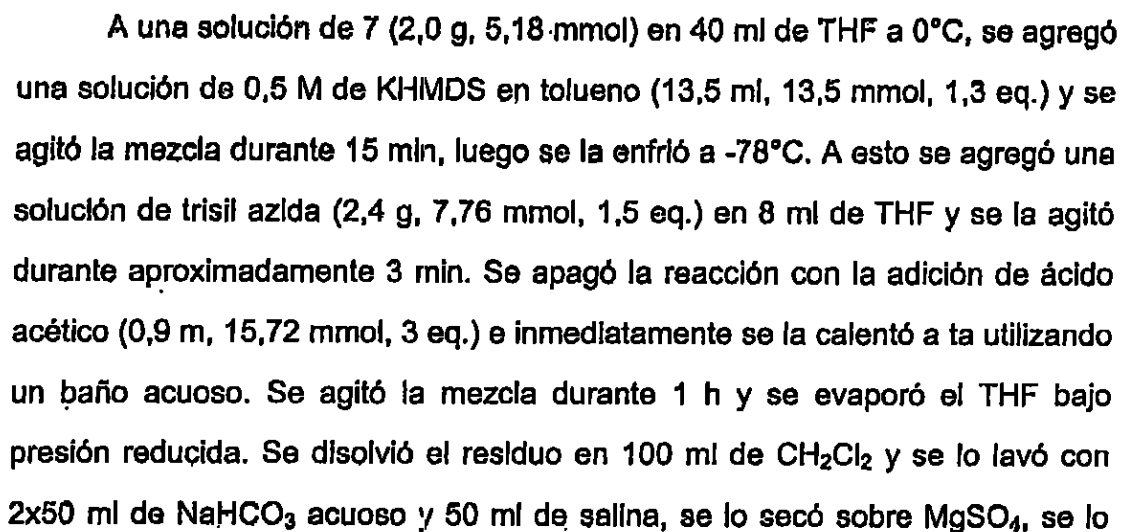
Derivados 7a-amino

Los compuestos 7a-amino se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento representativo:



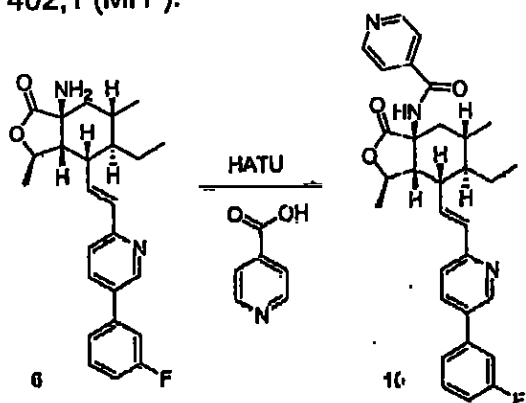
A una solución de 5 (1,01 g, 2,57 mmol) en 20 ml de THF a 0°C se agregó una solución de LHMDS 1M en THF (3,34 ml) y se la agitó por espacio de 20 minutos. Se la enfrió a -78°C y se agregó una solución de di-terc-butilazodicarboxilato (890 mg, 3,87 mmol) en 2,5 ml de THF. Se la agitó a -78°C por espacio de 2 h y a 0°C durante 1 h y se la apagó mediante la adición de NH₄Cl acuoso. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se la secó sobre MgSO₄ y concentró.

También se pueden preparar los compuestos 7a-amino por el siguiente método alternativo:

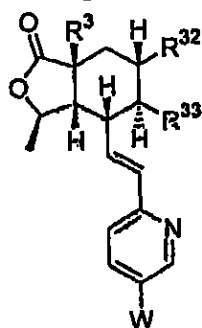


filtró, concentró y purificó por cromatografía instantánea para dar 1,8 g de 8 en forma de resina. EM: 428,2 (MH^+).

A una solución de 8 (3,6 g, 8,42 mmol) en 50 ml de EtOAc y 5 ml de H_2O se agregó una solución de Pme_3 1M en THF (12,6 ml, 12,6 mmol, 1,5 eq.) y se agitó la mezcla de un día para otro a ta. Se concentró la solución y se la purificó por cromatografía para producir 2,7 g de 9 en forma de espuma blanca., EM: 402,1 (MH^+).

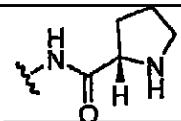
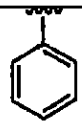
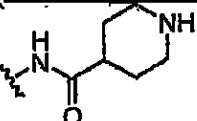
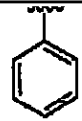
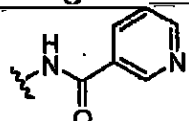
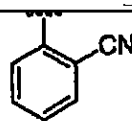
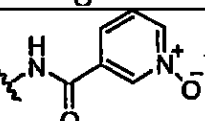
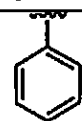
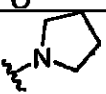
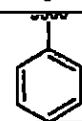
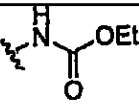
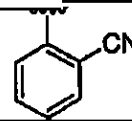
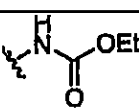
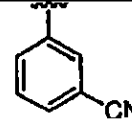
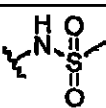
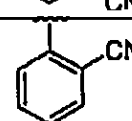
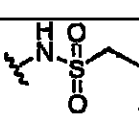
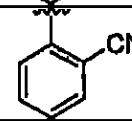
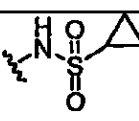
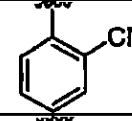
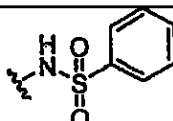
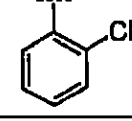


Las aminas tales como 6 se pueden convertir a la amida 10 mediante acoplamiento con ácido iso-nicotínico. Del mismo modo, se puede hacer reaccionar las amidas con reactivos tales como aldehídos, haluros de alquilo, ácidos o cloruros de ácido, cloroformatos, cloruros de sulfonilo e isocianatos para producir aminas secundarias y terciarias, amidas, carbamatos, sulfonamidas y ureas. En la siguiente tabla se presentan algunos de estos análogos.

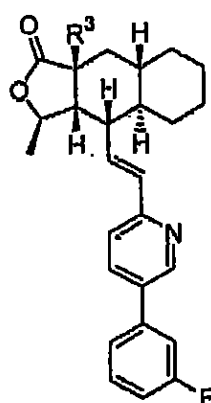


182

Ej.	R ³	R ³²	R ³³	W	Datos Analíticos
MM		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 491,1
NN		H	Et		MS (MH ⁺) 477,1
OO		H	Et		MS (MH ⁺) 449,1
PP		-CH ₃	Et		MS (MH ⁺) 463,1
QQ		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 481,2492
RR		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 467,2356
SS		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 514,2501
TT		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 514,2506
UU		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 500,2341
VV		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 500,2352
WW		-CH ₃	Et		HRMS (MH ⁺) 480,2658
XX		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 466,2512
YY		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 476,2924

Ej.	R ³	R ³²	R ³³	W	Datos Analíticos
ZZ		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474,2771
AAA		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 488,2904
BBB		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 507,2405
CCC		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 498,2389
DDD		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 431,1
EEE		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474,2387
FFF		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 474,2387
GGG		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 480,1
HHH		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 494,1
YYY		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 506,1
JJJ		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 542,1

Utilizando un procedimiento similar se prepararon los siguientes análogos tricíclicos.



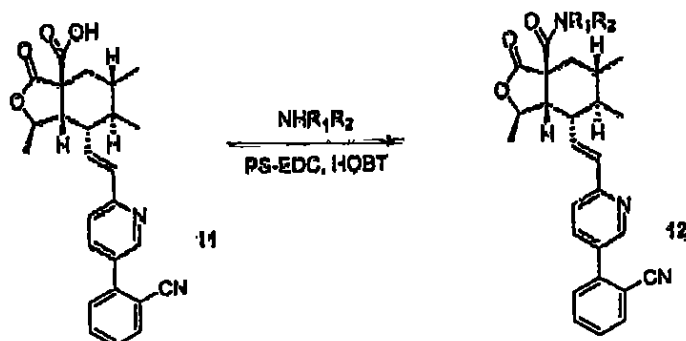
EJ	R ³	Datos Analíticos
KKL		MS (MH ⁺) 493,1
LLL		MS (MH ⁺) 479,1
MMM		MS (MH ⁺) 515,1
NNN		MS (MH ⁺) 463,1

Síntesis de Alto Rendimiento:

Se empleó una técnica de síntesis de alto rendimiento para acoplar un ácido 7a-carboxílico 11 con aminas para generar una colección de 128 7a-carboxamidas 12. De igual modo, se convirtió el análogo 7a-amino 9 a una colección de 48 ureas 13 y una colección de amidas 14.

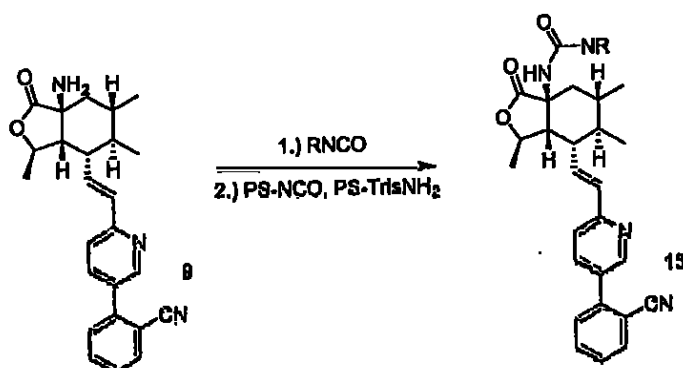
El compuesto 1 se puede preparar empleando un procedimiento similar utilizado para la preparación de 3.

Colección de 7a-carboxamidas



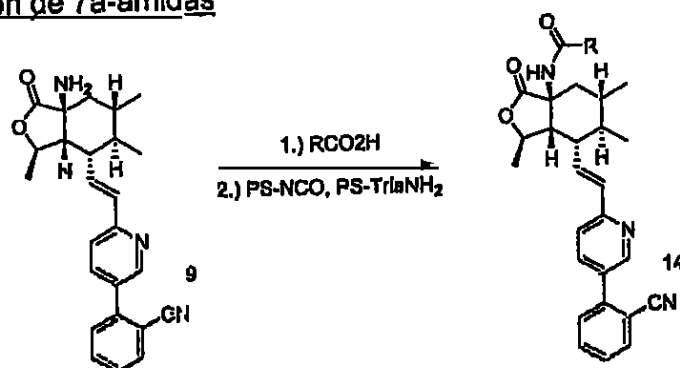
A 144 pocillos de dos placas microtituladoras de 96 pocillos profundos se agregaron aproximadamente 36 mg de PS-EDC (3 eq.) seguido por 1 ml de una solución base que contenía 1,2 g del núcleo de ácido carboxílico 9 y 565 mg de HOBT (1,5 eq.) disuelto en DMF (30 ml), MeCN (70 ml) y THF (5 ml). Se agregó 1,2 eq. de 144 aminas individuales (soluciones 1,0 M) a cada pocillo, una amina por pocillo, y a continuación las placas fueron selladas y agitadas por espacio de 20 horas. Se filtraron las soluciones a través de un filtro de partículas de polipropileno, para caer en una segunda serie de placas que contenían aproximadamente 36 mg de resina de Isocianato-PS (3 eq.) y 26 mg de resina de Trisamina-PS (6 eq.) en cada pocillo. Después de lavar cada pocillo de las primeras placas con 0,5 ml de MeCN, se sellaron las segundas placas y se las agitó durante 20 horas. Luego se filtraron las segundas placas a través de un filtro de partículas de polipropileno en placas de colección de 96 pocillos, se lavó cada pocillo con 0,5 ml de MeCN. Se transfirieron las soluciones desde las placas de colección a frascos de 2 drams y se las evaporó a sequedad en un evaporador SpeedVac para producir las carboxamidas.

Colección de 7a-ureas



A 48 pocillos de una placa microtituladora de polipropileno de 96 pocillos se agregó 1 ml de una solución que contenía el núcleo amínico 9 disuelto en 48 ml de DCE/MeCN (1:1). A continuación se agregaron 80 μ l de soluciones de 0,5 M (en DCE) de 48 isocianatos individuales a los pocillos, un isocianato por pocillo. Se selló la placa y se la agitó por espacio de 20 horas. Se retiró el cierre y se agregó a cada pocillo aproximadamente 33 mg de resina de isocianato_PS (3 eq.) y 30 mg de resina de Trisamina-PS (6 eq.). Se volvió a sellar la placa y se la agitó durante 20 horas. Se filtraron las soluciones a través de un filtro de partículas de polipropileno a una placa de colección, se lavó cada pocillo con 0,5 ml de MeCN. Se transfirieron las soluciones desde las placas de colección a frascos de 2 drams y se las evaporó a sequedad en un evaporador SpeedVac para producir las ureas.

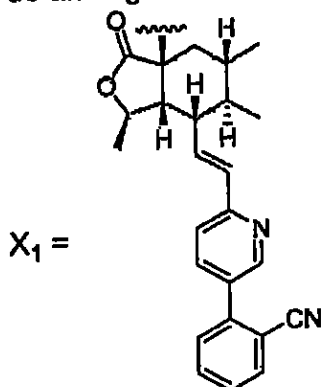
Colección de 7a-amidas



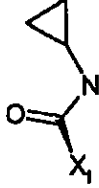
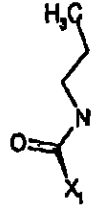
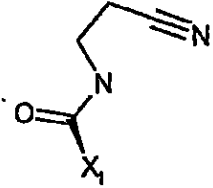
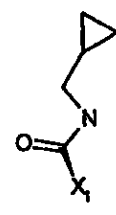
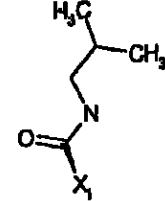
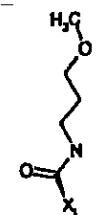
A cada pocillo de una placa microtituladora de pocillos profndos (donde dicha placa contiene 96 pocillos) se agregó aproximadamente 56 mg de EDC-

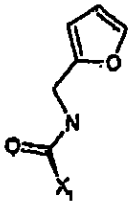
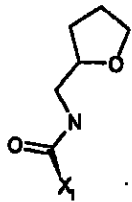
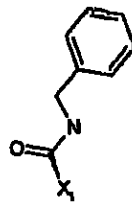
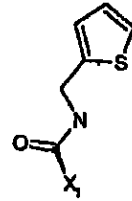
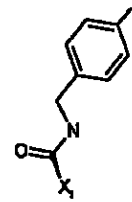
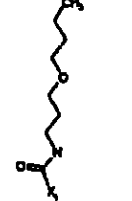
PS (3 eq.) seguido por 1 ml de una solución base que contenía 0,8 g del núcleo amínico 9 y 520 mg de HOBt (1,5 eq.) disuelto en MeCN (96 ml). Se agregó 1,3 eq. de 96 ácidos carboxílicos Individuales (soluciones 1,0M) a cada pocillo, un ácido carboxílico por pocillo, y se selló la placa y se la agitó por espacio de 20 horas. Se filtraron las soluciones a través de un filtro de partículas de polipropileno, para caer en una segunda serie de placas que contenían aproximadamente 44 mg de resina de isocianato-PS (3 eq.) y 42 mg de resina de Trisamina-PS (6 eq.) en cada pocillo. Después de lavar cada pocillo de las primeras placas con 0,5 ml de MeCN, se sellaron las segundas placas y se las agitó durante 20 horas. Luego se filtraron las segundas placas a través de un filtro de partículas de polipropileno en placas de colección de 96 pocillos, se lavó cada pocillo con 0,5 ml de MeCN. Se transfirieron las soluciones desde las placas de colección a frascos de 2 drams y se las evaporó a sequedad en un evaporador SpeedVac para producir las amidas.

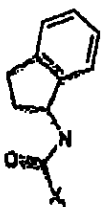
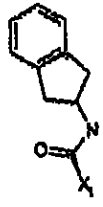
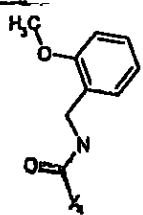
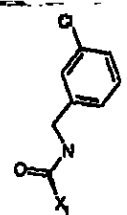
A continuación se presentan ejemplos representativos de esta colección de análogos.

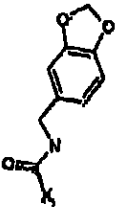
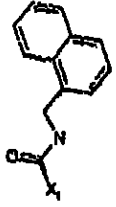
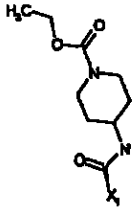
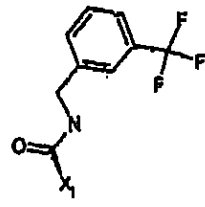
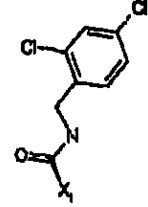
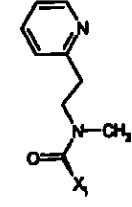


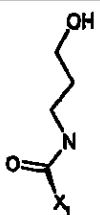
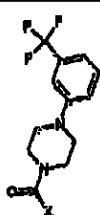
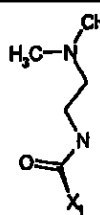
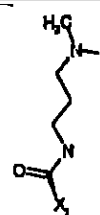
Compuesto	MS (MH+)
-----------	----------

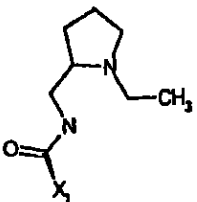
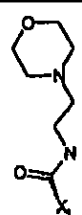
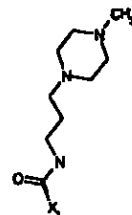
	470,26
	472,26
	483,27
	484,27
	486,27
	502,28

 <chem>O=C(NCc1ccoc1)X</chem>	510,28
 <chem>O=C(NCc1ccoc1)X</chem>	514,28
 <chem>O=C(NCc1ccccc1)X</chem>	520,29
 <chem>O=C(NCc1ccsc1)X</chem>	526,29
 <chem>O=C(NCc1ccc(F)cc1)X</chem>	538,3
 <chem>O=C(NCCOCCOCCO)X</chem>	544,3

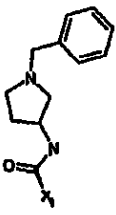
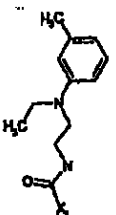
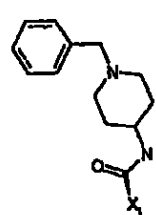
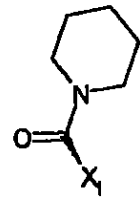
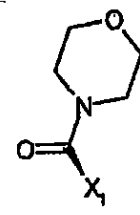
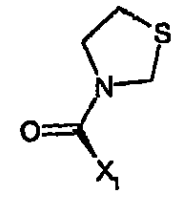
 <chem>CC(=O)Nc1cccc2c1CCCC2</chem>	540,3
 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)CCCC2</chem>	546,3
 <chem>CC(=O)NCOc1ccccc1</chem>	551,3
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(OC)cc1</chem>	551,3
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1</chem>	554,3
 <chem>CC(=O)NCCCO1CCCC1=O</chem>	555,31

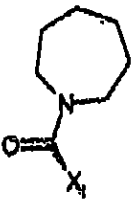
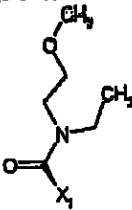
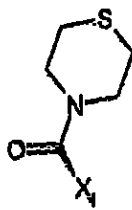
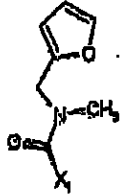
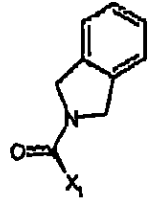
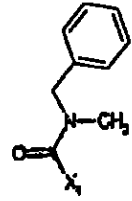
	564,31
	570,31
	586,32
	588,32
	588,32
	549,3

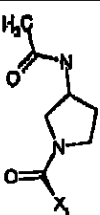
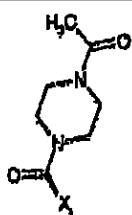
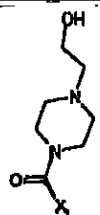
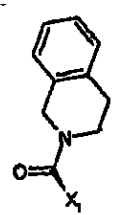
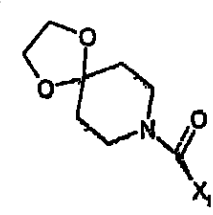
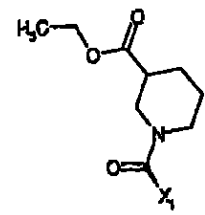
 <chem>OCN(C(=O)X)CC</chem>	488,27
 <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)CN(C(=O)X)CC</chem>	043,35
 <chem>CN(C)CCN(C(=O)X)CC</chem>	501,28
 <chem>CN(C)CCCN(C(=O)X)CC</chem>	515,28
 <chem>C1CCCN1CCN(C(=O)X)CC</chem>	537,3
 <chem>c1ccncc1CCN(C(=O)X)CC</chem>	538,3

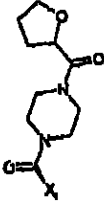
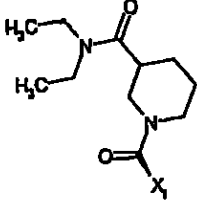
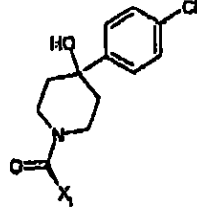
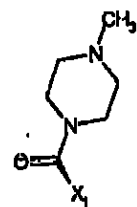
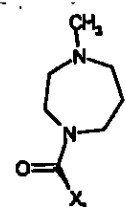
 <chem>CCN1CCCC1CC(=O)N</chem>	541,3
 <chem>C1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	542,3
 <chem>C1CCN(C1)CCNCC(=O)N</chem>	543,3
 <chem>CC1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	569,31
 <chem>CC1(C)CCN(C1)CC(=O)N</chem>	570,31
 <chem>C1CCN(C1)CCCCC(=O)N</chem>	584,32

~~194~~
194

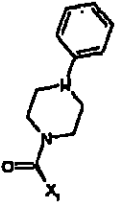
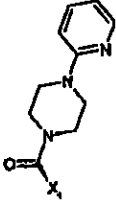
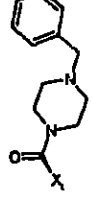
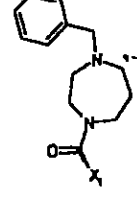
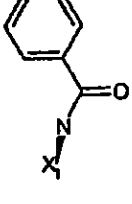
	589,32
	591,33
	604,33
	498,27
	500,27
	502,28

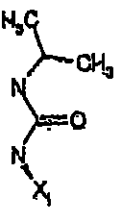
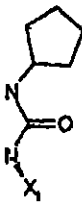
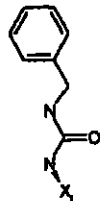
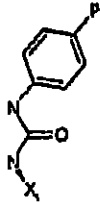
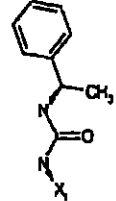
	512,28
	516,28
	516,28
	525,29
	532,29
	534,29

	541,3
	541,3
	543,3
	546,3
	556,31
	570,31

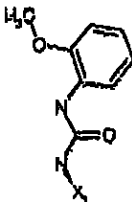
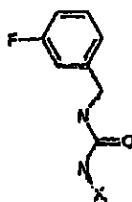
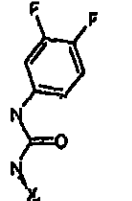
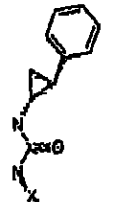
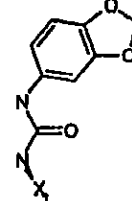
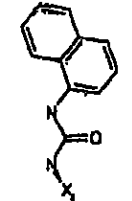
	589,32
	697,33
	597,33
	624,34
	513,28
	527,29

198

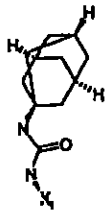
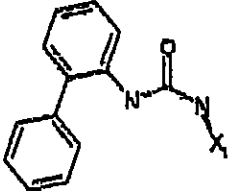
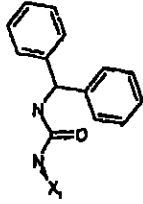
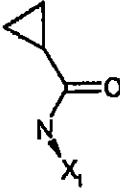
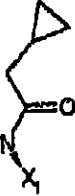
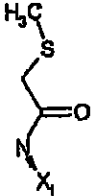
	575,32
	576,32
	585,32
	589,32
	604,33
	506,12

	487,27
	513,28
	535,29
	539,3
	550,3
	549,3

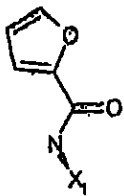
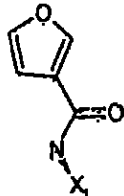
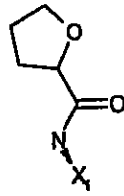
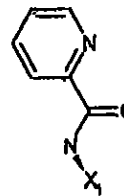
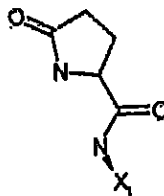
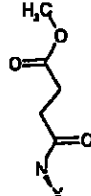
200
194

	551,3
	553,3
	557,31
	561,31
	565,31
	571,31

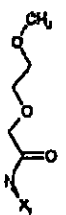
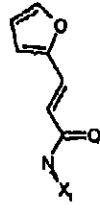
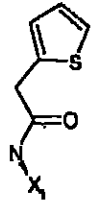
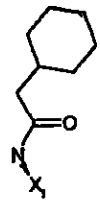
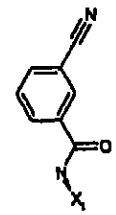
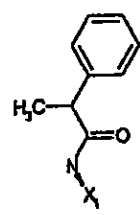
201
~~200~~

	580,32
	597,33
	611,34
	470,26
	484,27
	490,27

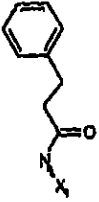
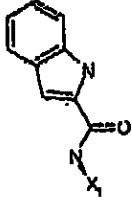
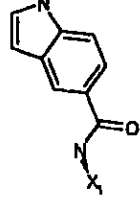
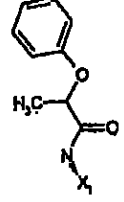
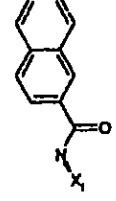
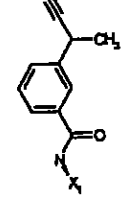
202
~~201~~

	497,27
	496,27
	500,27
	507,28
	513,28
	516,28

703
~~202~~

	518,28
	522,29
	526,29
	527,29
	531,29
	534,29

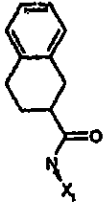
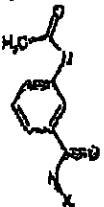
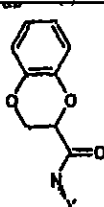
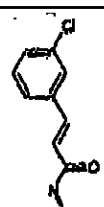
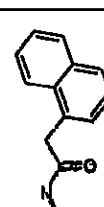
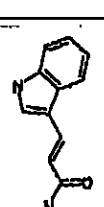
204
~~203~~

	534,29
	545,3
	545,3
	551,3
	556,31
	559,31

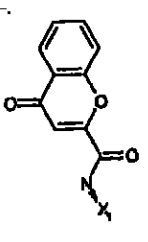
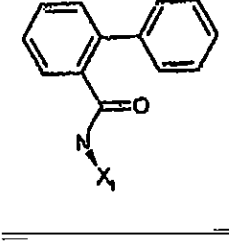
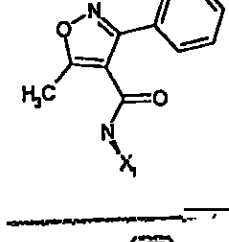
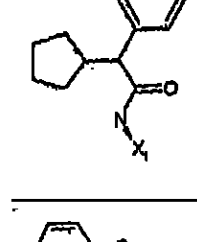
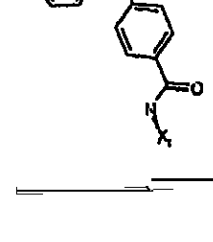
22

23

205
~~204~~

	560,31
	563,31
	564,31
	566,31
	570,31
	571,31

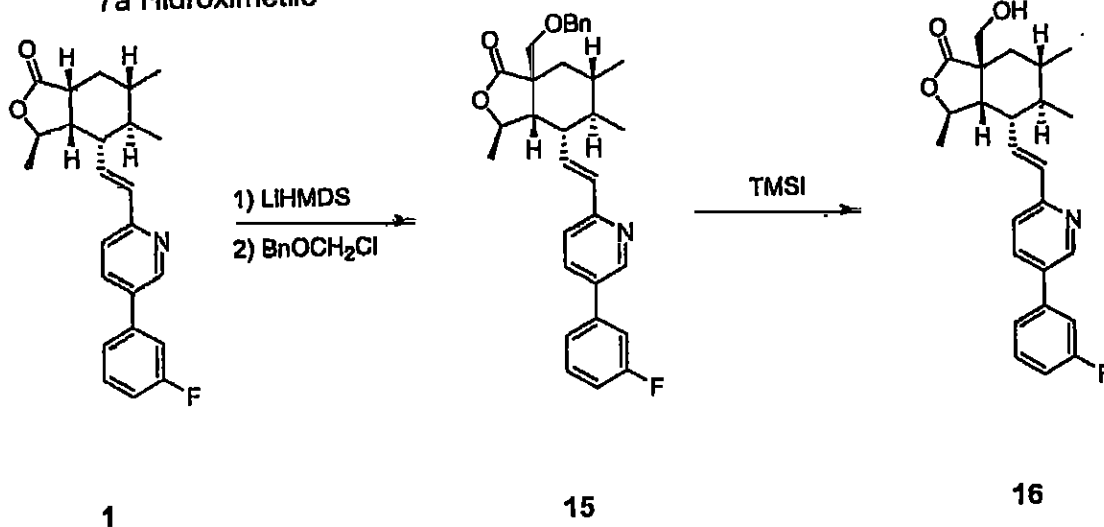
206
285

	574,32
	553,3
	582,32
	587,32
	588,32
	598,33

207
208

	598,33
	445,24
	507,28

7a Hidroximetilo



A 0,65 g (1,71 mmol) del compuesto **1** en THF seco a -10°C bajo argón, se agregó LHMDs (2,06 mmol) y se dejó agitar la mezcla durante 30 min. Seguidamente se agregó bencilclorometiléter (2,57 mmol) y al cabo de 60 min se vertió la mezcla sobre cloruro de amonio acuoso y se la extrajo con tres porciones de éter dietílico. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con

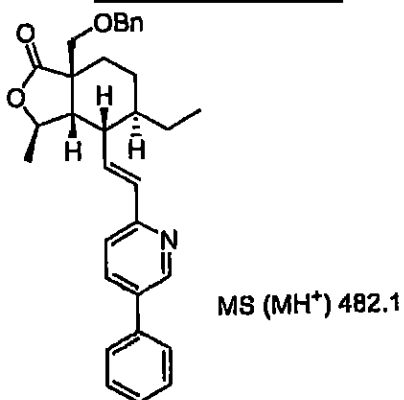
208
207

salina, se los secó con sulfato de magnesio, filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea dio 0,69 g del compuesto 15. MS (ESI) m/z 500 (MH^+).

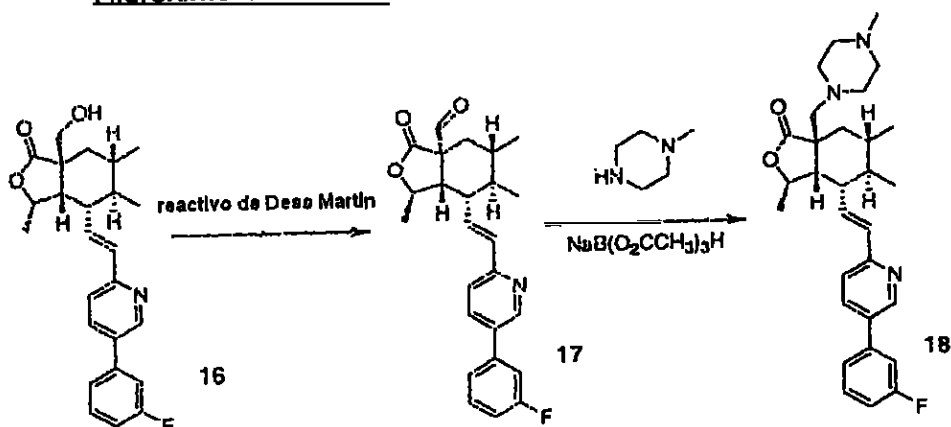
A 2,19 g (4,38 mmol) del compuesto 15 en diclorometano seco se agregó iodotrimetilsilano (87,6 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo bajo un balón de argón por espacio de 2,5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, vertida sobre una solución acuosa de bicarbonato de sodio y extraída con tres porciones de diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con sulfito de sodio acuoso, se los secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea dio el compuesto 16. MS (ESI) m/z 410,1 (MH^+).

Utilizando un procedimiento similar se preparó el siguiente compuesto:

7a-Benciloximetilo



Hidroximetilo a amina

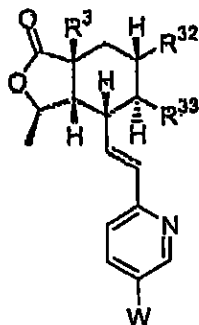


209
~~280~~

A 0,10 g (2,44 mmol) del compuesto 16 en diclorometano seco se agregaron 50 mg de bicarbonato de sodio y 0,155 g de periodinano de Dess-Martin (3,66 mmol) y se dejó agitar la mezcla bajo nitrógeno por espacio de una hora. Luego se vertió la mezcla sobre fosfato de sodio y se la extrajo con tres porciones de diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salina, se los secó con sulfato de magnesio, filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea dio 0,087 g del compuesto 17.

MS (ESI) m/z 408 (MH^+)

A 0,150 g (0,368 mmol) del compuesto 17 en diclorometano seco se agregó 0,074 g de N-metilpiperazina (0,736 mmol) y 0,117 g de triacetoxiborohidruro de sodio (0,552 mmol) y se dejó agitar la mezcla por espacio de 18 h bajo nitrógeno. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se la extrajo con tres porciones de diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, se los secó con sulfato de magnesio, filtró y evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea dio 0,099 g del compuesto 18. MS (ESI) m/z 492 (MH^+).

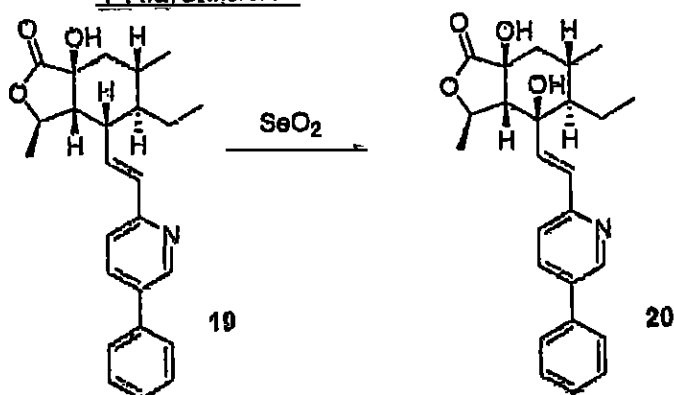


Se prepararon los siguientes compuestos utilizando un procedimiento similar.

Ej.	R^3	R^{32}	R^{33}	W	Datos Analíticos
000		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH^+) 463,1

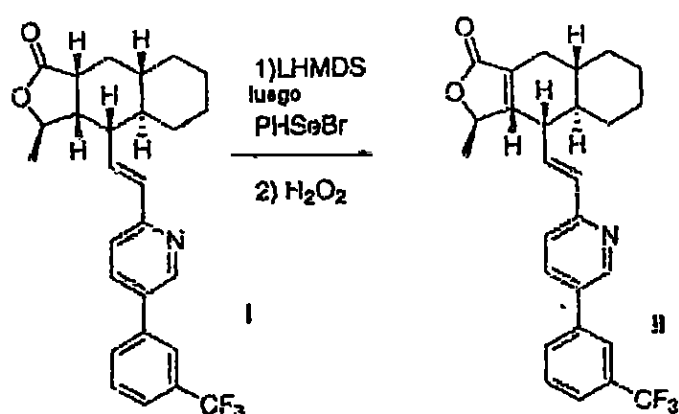
270
~~284~~

Ej.	R ³	R ³²	R ³³	W	Datos Analíticos
PPP		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 492,3026
QQQ		-CH ₃	-CH ₃		MS (MH ⁺) 477,1
RRR		-CH ₃	-CH ₃		HRMS (MH ⁺) 478,2865

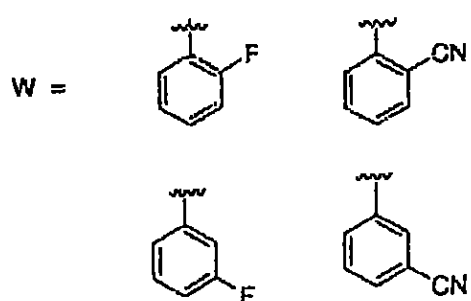
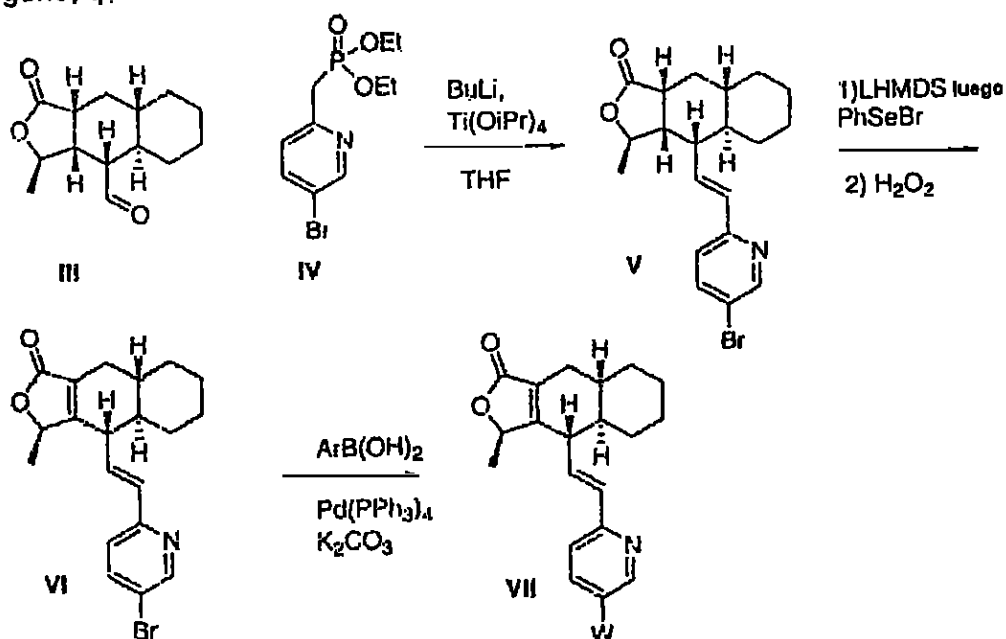
4-Hidroxiación

Se calentó una mezcla de 19 (200 mg, 0,51 mmol) y SeO₂ (225 mg, 2,03 mmol, 4 eq.) en 4 ml de dioxano en un tubo sellado a 120°C por espacio de 1,5 h. Se la filtró a través de una plancha de florisil y se la enjuagó con EtOAc. Se lavó el producto eluido con 2x H₂O, salina y se lo secó sobre MgSO₄. Se lo filtró, coconcentró y purificó por TLC de preparación, eluyendo con acetona al 10 % en CH₂Cl₂ para producir 190 mg de 20. HRMS: 408,2181 (MH⁺), calculado 408,2175.

PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE ALQUENO BICÍCLICO Y TRICÍCLICO

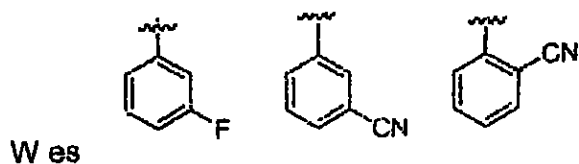
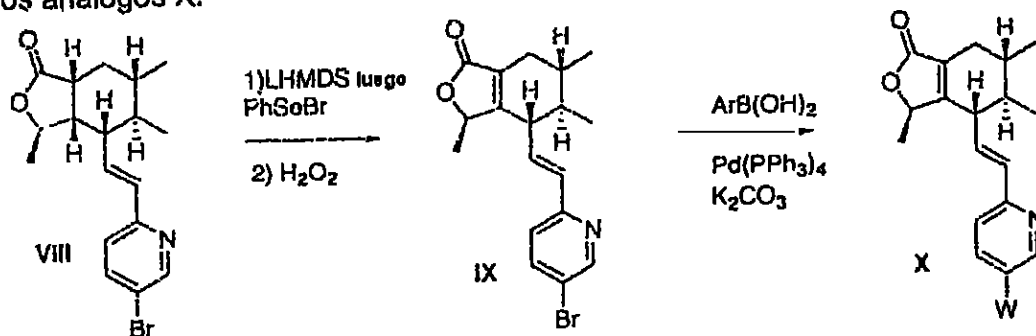
227
~~210~~

Se introduce el doble enlace a I, tratando un compuesto I con LHMDS seguido por PhSeBr. Se oxidó el selenuro así obtenido utilizando peróxido de hidrógeno, que tras su eliminación produjo el compuesto II.

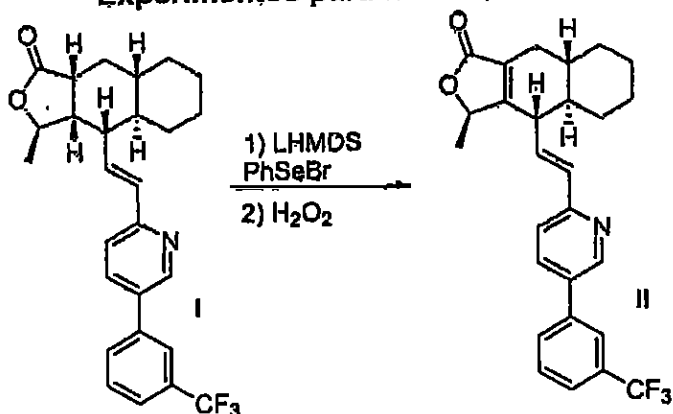


272
277

Por otro lado, los aldehídos III se pueden acoplar al fosfonato IV para producir el compuesto V. Este se puede convertir de igual modo a la lactona insaturada VI, a la que se puede acoplar a una variedad de ácidos bóricos para producir los análogos VII. De modo similar, se puede convertir el compuesto VIII a los análogos X.



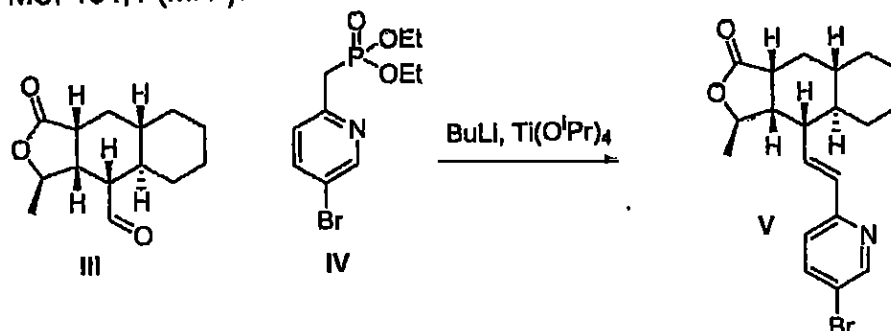
Experimentos para Lactonas Insaturadas



A una solución de I (2,0 g, 4,39 mmol) en 20 ml de THF a 0°C se agregó una solución 1M de LHMDS en THF (8,8 ml, 8,8 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 min a 0°C, se la enfrió a -78°C y se agregó una solución de PhSeBr (2,1 g, 8,9 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla fue agitada durante 30 min a -78°C, 1 h a 0°C, apagada mediante la adición de NH₄Cl ac. y extraída con EtOAc para producir el selenuro crudo.

Se disolvió el selenuro en 30 ml de CH_2Cl_2 y se agregaron 3,8 ml de H_2O_2 acuoso al 30 % a esta solución. Se agitó la mezcla por espacio de 1 h a ta, se la diluyó con EtOAc y se la lavó con NaHCO_3 acuoso y salina. Se la secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró y purificó por cromatografía para producir 1,59 g de II.

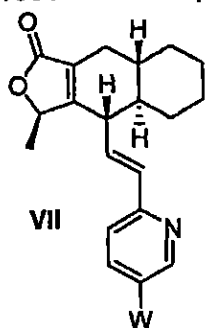
MS: 454,1 (MH^+).



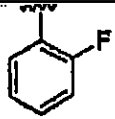
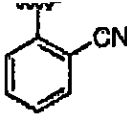
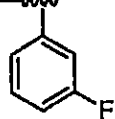
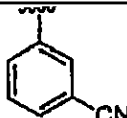
A una solución de IV (1,7 g, 5,52 mmol) en 20 ml de THF a 0°C se agregó una solución de LHMDS 1M en THF (5,5 ml, 5,5 mmol) y se agitó la mezcla por espacio de 30 min. A esto se agregó $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1,9 ml, 6,44 mmol) seguido por una solución de III (14,2 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla fue agitada durante 30 min a 0°C y apagada mediante la adición de tartrato de potasio y sodio y extraída con EtOAc para producir el producto crudo que fue purificado por cromatografía para dar 1,26 g de V.

MS: 390,1 (MH^+).

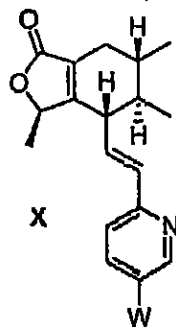
Utilizando un procedimiento similar para la preparación de II, se convirtió V a VI, que fue sometido a condiciones standard de acoplamiento de Suzuki para producir el compuesto VII

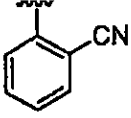
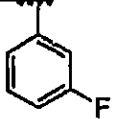
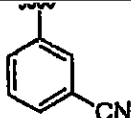


274
283

EJ.	W	Datos Analíticos
SSS		MS (MH ⁺) 404,1
TTT		MS (MH ⁺) 411,1
UUU		MS (MH ⁺) 404,1
VVV		MS (MH ⁺) 411,1

De manera similar, VIII se puede convertir al producto X utilizando procedimientos químicos idénticos a los descritos anteriormente.



EJ	W	Datos Analíticos
WWW		MS (MH ⁺) 385,1
XXX		MS (MH ⁺) 378,1
YYY		MS (MH ⁺) 385,1

225
24

Otras realizaciones de la presente invención abarcan la administración de los compuestos de la fórmula I junto con por lo menos un agente cardiovascular más. El agente cardiovascular adicional que se contempla es uno diferente, ya sea en su constitución atómica o en la disposición, de los compuestos de la fórmula I. Otros agentes cardiovasculares que se pueden emplear en combinación con los novedosos compuestos de la presente invención incluyen fármacos que tienen actividad antitrombótica, anti-agregación plaquetaria, antiaterosclerótica, antirestenótica y/o anticoagulante. Dichos fármacos son de utilidad en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la trombosis, incluyendo trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, trastornos relacionados con la angiogénesis, arritmia, una enfermedad o trastorno cardiovascular o circulatorio, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, isquemia cerebral, artritis reumatoidea, reuma, astrogliosis, un trastorno fibrótico del hígado, riñón, pulmón o tracto intestinal, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, osteoporosis, glomerulonefritis, enfermedad renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, homeostasis vascular renal, isquemia renal, inflamación vesical, diabetes, neuropatía diabética, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, cáncer, melanoma, carcinoma de células renales, neuropatía y/o tumores malignos, enfermedades, trastornos o lesiones neurodegenerativas y/o neurotóxicas, inflamación, asma, glaucoma, degeneración macular, psoriasis, trastornos de disfunción endotelial del hígado, riñón o pulmón, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal, enfermedad o trastorno del aparato respiratorio, fibrosis por radiación, disfunción endotelial, enfermedades o heridas periodontales o lesión de la médula espinal, o un síntoma o resultado de las mismas, así como otros trastornos en los cuales la

276
215

trombina y su receptor desempeñan una función patológica. Los agentes cardiovasculares adecuados son seleccionados del grupo formado por los inhibidores de la biosíntesis de tromboxano A₂ tales como la aspirina; antagonistas del tromboxano tales como seratrodist, picotamida y ramatroban; inhibidores de la adenosin difosfato (ADP) tales como clopidogrel, inhibidores de la ciclooxigenasa tales como aspirina, meloxicam, rofecoxib y celecoxib; antagonistas de la angiotensina tales como valsartán, telmisartán, candesartan, irbesartan, losartan y eprosartan; antagonistas de la endotelina tales como tezosentan, inhibidores de la fosfodiesterasa tales como milrinona y enoximona; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como captopril, enalapril, enalaprilat, spirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril, trandolapril, lisinopril, moexipril y benazapril; inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como candoxatril y ecadotril; anticoagulantes tales como ximelagatran, fondaparina y enoxaparina; diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, ácido etacrínico, furosemida y amilorida; inhibidores de la agregación plaquetaria tales como abciximab y eptifibatida y antagonistas de GP IIb/IIIa.

Los tipos de fármacos preferidos para usar en combinación con los novedosos compuestos de la presente invención son los inhibidores de la biosíntesis del tromboxano A₂, los antagonistas de GP IIb/IIIa, los antagonistas del tromboxano, los inhibidores de la adenosin difosfato, los inhibidores de la ciclooxigenasa, los antagonistas de angiotensina, antagonistas de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la endopeptidasa neutra, anticoagulantes, diuréticos e inhibidores de la agregación plaquetaria. Son especialmente preferidos para usar en las combinaciones la aspirina, el cangrelor y/o el clopidogrel bisulfato.

217
218

Cuando la invención comprende una combinación de un compuesto de la fórmula I y otro agente cardiovascular, los dos componentes activos pueden ser coadministrados en forma simultánea o consecutiva, o bien se puede administrar una sola composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la fórmula I y otro agente cardiovascular en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación pueden ser administrados individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación convencional tal como cápsula, comprimido, polvo, sello suspensión, solución, supositorio, rocío nasal, etc. La dosis del agente cardiovascular puede ser determinada según el material publicado y puede oscilar entre 1 y 1000 mg por dosis.

En esta memoria descriptiva, la expresión "por lo menos un compuesto de la fórmula I" significa que se pueden emplear de uno a tres compuestos diferentes de la fórmula I en una composición farmacéutica o método de tratamiento. De preferencia, se utiliza un compuesto de la fórmula I. Del mismo modo, el término "uno o más agentes cardiovasculares adicionales" se refiere a que se puede administrar de uno a tres fármacos adicionales en combinación con un compuesto de la fórmula I; preferentemente se administra un compuesto adicional en combinación con un compuesto de la fórmula I. Los agentes cardiovasculares adicionales se pueden administrar en forma sucesiva o simultánea con referencia al compuesto de la fórmula I.

Cuando se han de administrar compuestos separados de la fórmula I y los otros agentes cardiovasculares, se los puede presentar en un kit que comprenda, en un solo envase, un recipiente que contenga un compuesto de la fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable y un recipiente separado que comprenda otro agente cardiovascular en un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto de la fórmula I y el otro agente cardiovascular estén presentes en cantidades tales que la combinación sea terapéuticamente

218
217

efectiva. Un kit es ventajoso para la administración de una combinación cuando, por ejemplo, los componentes deben ser administrados a diferentes intervalos de tiempo o cuando se presentan en diferentes formas de dosificación.

Las siguientes formulaciones ejemplifican algunas de las formas de dosificación de la presente invención. En cada una de ellas, el término "compuesto activo" designa un compuesto de la fórmula I.

EJEMPLO A - Comprímidos

No.	Ingrediente	mg/compr.	mg/compr.
1	Compuesto Activo	100	500
2	Lactosa USP	122	113
3	Almidón de maíz, Grado alimentario, en forma de pasta al 10% en Agua Purificada	30	40
4	Almidón de maíz, grado alimentario	45	40
5	Estearato de magnesio	<u>3</u>	<u>7</u>
	Total	300	700

Método de Elaboración

Se mezclan los ítems No. 1 y 2 en una mezcladora adecuada durante 10-15 minutos. Se granula la mezcla con el Ítem 3. Se muelen los gránulos húmedos a través de una criba gruesa (por ejemplo, de ¼", 0,63 cm) en caso de ser necesario. Se secan los gránulos húmedos. Se tamizan los gránulos secos, si es necesario y se mezclan con el ítem No. 4 y se mezcla durante 10-15 minutos. Se agrega el Ítem No. 5 y se mezcla durante 1-3 minutos. Se comprime la mezcla a un tamaño apropiado y se la pesa en una máquina de comprimidos adecuada.

EJEMPLO B – cápsulas

No.	Ingrediente	mg/compr	mg/compr.
1	Compuesto Activo	100	500
2	Lactosa USP	106	123
4	Almidón de maíz, grado alimentario	40	70
5	Estearato de magnesio NF	<u>4</u>	<u>7</u>
	Total	250	700

Método de elaboración

279
~~218~~

Se mezclan los ítems 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada por espacio de 10-15 minutos. Se agrega el ítem No. 4 y se mezcla durante 1-3 minutos. Se introduce la mezcla en cápsulas de gelatina dura de dos piezas en una máquina encapsuladora adecuada.

Se puede determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I mediante los siguientes procedimientos..

Procedimiento de Ensayo in Vitro para los Antagonistas del receptor de Trombina:

Preparación de [³H]haTRAP

Se suspendió A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ (1,03 mg) y Pd/C al 10 % (5,07 mg) en DMF (250 µl) y diisopropilietilamina (10 µl). Se conectó el recipiente a la línea de tritio, se congeló en nitrógeno líquido y evacuó. Luego se agregó gas tritio (342 mCi) al matraz, que fue agitado a temperatura ambiente por espacio de 2 horas. Al completarse la reacción, se eliminó el exceso de tritio y se diluyó el péptido que reaccionara con DMF (0,5 ml) y se lo filtró para eliminar el catalizador. La solución en DMF colectada del péptido crudo fue diluida con agua y secada por congelación para eliminar el lábil tritio. Se volvió a disolver en agua el péptido sólido y se repitió el proceso de secado por congelación. Se disolvió el péptido trillado ([³H]haTRAP) en 0,5 ml de ATF acuoso al 0,1 % y se lo purificó por HPLC utilizando las siguientes condiciones: columna, Vydac™ C18, 25 cm x 9.4 mm D.I.; fase móvil, (A) TFA en agua al 0,1%, (B) TFA en CH₃CN al 0,1%; gradiente, (A/B) de 100/0 a 40/60 en un lapso de 30 min; Índice de flujo, 5 ml /min; detección, UV a 215 nm. La pureza radioquímica de [³H]haTRAP era de 99 % según el análisis por HPLC. Se obtuvo un lote de 14,9 mCi a una actividad específica de 18,4 Ci/mmol.

Preparación de las membranas plaquetarias.

no
27

Se prepararon membranas de plaquetas utilizando una modificación del método de Natarajan y otros (Natarajan y otros, Int. J. Peptide Protein Res. 45:145-151 (1995)) a partir de 20 unidades de concentrados de plaquetas obtenidos del North Jersey Blood Center (East Orange, NJ) dentro de las 48 horas de su recolección. Todos los pasos se llevaron a cabo a 4°C en condiciones de seguridad de riesgo biológico aprobadas. Las plaquetas fueron centrifugadas a 100 x g durante 20 minutos a 4°C para separar los glóbulos rojos. Los sobrenadantes fueron sometidos a decantación y centrifugados a 3000 x g durante 15 minutos para reducir las plaquetas a pellets. Las plaquetas fueron resuspendidas en Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 5 mM, a un volumen total de 200 ml y centrifugadas a 4400 x g durante 10 minutos. Se repitió este paso dos veces más. Se resuspendieron las plaquetas en Tris-HCl 5 mM, pH 7,5, EDTA 5 mM, hasta un volumen final de aproximadamente 30 ml y se las homogeneizó con 20 impactos en un homogeneizador Dounce™. Se redujeron a pellets las membranas a 41.000 x g, se las resuspendió en 40-50 ml de Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, ditioneitol 0,1 mM y se congelaron alícuotas de 10 ml en N₂ líquido y se las almacenó a -80°C. Para completar la preparación de las membranas, se descongelaron las membranas, se las agrupó y homogeneizó con 5 impactos de un homogeneizador Dounce. Las membranas fueron reducidas a pellets y lavadas 3 veces con trietanolamina-HCl 10 mM, pH 7,4, EDTA 5 mM y se las resuspendió en 20-25 ml de Tris-HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM y 1 % de DMSO. Se congelaron alícuotas de las membranas en N₂ y se las almacenó a -80°C. Las membranas se mantuvieron estables durante por lo menos 3 meses. 20 Unidades de concentrados de plaquetas rindieron típicamente 250 mg de proteína de membrana. La concentración de proteína se determinó por medio de un análisis de Lowry (Lowry *et al.*, J. Biol. Chem., 193:265-275 (1951)).

222
220

Ensayo de Unión de Radioligandos al Receptor de Trombina de Alto Rendimiento

Se analizaron los antagonistas del receptor de trombina empleando una modificación del ensayo de unión de radioligandos al receptor de trombina de Ahn y otros (Ahn y otros, Mol. Pharmacol., 51:350-356 (1997)). El análisis se llevó a cabo en placas Nunc de 96 pocillos (No. Cat. 269629) a un volumen de ensayo final de 200 μ l. Las membranas plaquetarias y [3 H]haTRAP fueron diluidas a razón de 0,5 mg/ml y 22,2 nM, respectivamente, en buffer de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, BSA al 0,1 %). También se diluyeron soluciones base (10 mM en DMSO al 100 %) de los compuestos de ensayo en DMSO al 100 %. A menos que se indique lo contrario, se agregaron 10 μ l de soluciones del compuesto diluido y 90 μ l de radioligando (una concentración final de 10 nM en DMSO al 5 %) a cada pocillo y se dio comienzo a la reacción mediante la adición de 100 μ l de membranas (40 μ g de proteína/pocillo). La unión no fue significativamente inhibida por el DMSO al 5 %. Los compuestos fueron analizados en tres concentraciones (0,1, 1 y 10 μ M). Las placas fueron cubiertas y mezcladas sometiéndolas suavemente a vórtice en un Agitador de Placas Tituladoras Lab-Line™ durante 1 hora a temperatura ambiente. Se remojaron placas de filtro Packard UniFilter™ GF/C durante por lo menos 1 hora en polietilénimina al 0,1 %. Las membranas incubadas fueron cosechadas utilizando una Cosechadora FilterMate™ Universal y fueron lavadas rápidamente cuatro veces con 300 μ l de Tris-HCl pH 7,5 50 mM, MgCl₂ mM, EGTA 1 mM helado. SE agregó un cocktail de centelleo MicroScint™ 20 (25 μ l) a cada pocillo y se hizo el recuento de las placas en un Contador de Microplacas de Centelleo Packard TopCount™. Se define la unión específica como la unión total menos la unión no específica observada en presencia de un exceso (50 μ M) de haTRAP sin marcar. Se calculó el % de inhibición por un compuesto de

222
227

unión de [^3H]haTRAP a los receptores de trombina a partir de la siguiente relación:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{\text{Unión total} - \text{Unión en presencia de un compuesto de ensayo}}{\text{Unión total} - \text{Unión no específica}} \times 100$$

Materiales

Se sintetizó especialmente $\text{A}(\text{pF-F})\text{R}(\text{ChA})(\text{hR})\text{Y-NH}_2$ y $\text{A}(\text{pF-F})\text{R}(\text{ChA})(\text{hR})(\text{I}_2\text{-Y})\text{-NH}_2$ en AnaSpec Inc. (San Jose, CA). La pureza de estos péptidos era >95 %. Se adquirió gas tritio (97 %) a EG&G Mound, Miamisburg, Ohio. Seguidamente se cargó el gas y se lo almacenó en un Trisorber IN/US Systems Inc. Se obtuvo cocktail de centelleo MicroScint™ 20 de Packard Instrument Co.

Protocolo para la Agregación de Plaquetas Ex vivo en Sangre Entera de Cynomolgus

Administración del fármaco y recolección de sangre:

Se deja equilibrar a monos cynomolgus concientes en silla por espacio de 30 min. Se inserta un catéter con aguja en una vena braquial para la infusión de los fármacos de ensayo. Se inserta otro catéter con aguja en la otra vena braquial o safena y se lo utiliza para la extracción de muestras de sangre. En los experimentos en los que se administra el compuesto por vía oral sólo se utiliza un catéter. Se colecta una muestra de sangre para línea de base (1-2 ml) en tubos vacutainer que contienen un inhibidor de la trombina CVS 2130 (100 $\mu\text{g}/0,1$ ml de salina) como anticoagulante. Luego se infunde el fármaco por vía intravenosa durante un período de 30 min. Se recogen muestras de sangre (1 ml) a los 5, 10, 20, 30 min, durante y 30, 60, 90 min después de concluir la infusión del fármaco. En los experimentos por vía PO se administra a los animales la dosis utilizando una cánula de gavaje. Se recogen muestras de sangre a 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 min después de la dosificación.

Se utiliza 0,5 ml de sangre para la agregación de sangre entera y el otro 0,5 ml se utiliza para determinar la concentración plasmática del fármaco o sus metabolitos. La agregación se realiza inmediatamente después de la colección de la muestra de sangre de acuerdo con lo descrito a continuación.

Agregación de Sangre Entera:

Se agrega una muestra de sangre de 0,5 ml a 0,5 ml de salina y se la calienta a 37°C en un agregómetro de sangre entera Chronolog. Simultáneamente, se calienta el electrodo de impedancia en salina a 37°C. Se coloca la muestra de sangre con una barra agitadora en el pocillo del bloque calefactor, se coloca el electrodo de impedancia en la muestra de sangre y se inicia el software de colección. Se deja ejecutar el software hasta que la línea de base se estabilice y luego se lleva a cabo un control de calibración a 20Ω. 20 Ω es igual a 4 bloques en el gráfico producido por el software de computación. Se agrega el agonista (haTRAP) por medio de una pipeta de volumen ajustable (5-25 μl) y se registra la curva de agregación durante 10 minutos. El valor registrado es la agregación máxima en 6 minutos después del agonista.

Procedimiento de Agregación de Plaquetas in vitro:

Se llevaron a cabo estudios de agregación plaquetaria de acuerdo con el método de Bednar y otros (Bednar, B., Condra, C., Gould, R.J., y Connolly, T.M., Throm. Res., 77:453-463 (1995)). Se obtuvo sangre de sujetos humanos sanos que no habían tomado aspirina durante por lo menos 7 días por medio de venopuntura utilizando ACD como anticoagulante. Se preparó plasma rico en plaquetas mediante centrifugación a 100xg durante 15 minutos a 15 grados C. Se redujeron las plaquetas a pellets a 3000xg y se las lavó dos veces en salina con buffer que contenía EGTA 1 mM y 20 μg/ml de apirasa para inhibir la agregación. Se ejecutó la agregación a temperatura ambiente en salina con buffer suplementada con 0,2 mg/ml de fibrinógeno humano. Se preincubó el

compuesto de ensayo y las plaquetas en placas de fondo plano de 96 pocillos por espacio de 60 minutos. Se dio comienzo a la agregación adicionando haTRAP 0,3 μ M o 0,1 U/ml de trombina y sometiendo rápidamente a vórtice a la mezcla utilizando un Agitador de PLacas Tituladoras Lab Line™ (velocidad 7). Se monitoreó el porcentaje de agregación como transmitancia de luz en aumento a 405 nm en un Lector de PLacas Spectromax™.

Procedimiento Antitumoral In vivo:

Se llevan a cabo las pruebas en el modelo de carcinoma mamario humano en ratón desnudo de acuerdo con el procedimiento dado a conocer por S. Even-Ram y otros, Nature Medicine, 4, 8 (1988), p. 909-914.

Ensayo de Unión al Receptor Cannabinoide CB₂

Se llevó a cabo la unión al receptor cannabinoide CB₂ utilizando el procedimiento de Showalter y otros (1996, J. Pharmacol Exp Ther. 278(3), 989-99), con modificaciones menores. Todos los ensayos se llevaron a cabo en un volumen final de 100 μ l. Los compuestos de ensayo fueron resuspendidos en DMSO 10 mM, luego diluidos en serie en Tris 50 mM, pH 7,1, MgCl₂ 3 mM, EDTA 1 mM, 50 % de DMSO. Luego se transfirieron alícuotas (10 μ l) de cada muestra diluida a pocillos individuales de una placa microtituladora de 96 pocillos. Se resuspendieron membranas de células CHO/Ki transfectadas con CB₂ (Receptor Biology, Inc) en buffer de unión (Tris 50 mM, pH 7,1, MgCl₂ 3 mM, EDTA 1 mM, seroalbúmina bovina libre de ácidos grasos al 0,1 %), luego se las agrega a la reacción de unión (~15 μ g en 50 μ l por ensayo). Se dio comienzo a las reacciones mediante la adición de [³H] CP-55, 940 diluido en buffer de unión actividad específica = 180 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, Mass). La concentración final del ligando en la reacción de unión fue de 0,48 nM. Después de la incubación a temperatura ambiente por espacio de 2 horas, las membranas fueron cosechadas por filtración a través de placas filtro

225
227

GF-C previamente tratadas (polietilénmina al 0,5 %; Sigma P-3143) (Unifilter-96, Packard) utilizando un cosechador de células TomTech™ Mach 3U (Hamden, Ct). Se lavaron las placas 10 veces en 100 ul de buffer de unión y se dejó que las membranas secaran al aire. Se cuantificó la radiactividad en las membranas después de la adición de fluido de centelleo Packard Omniscint™ utilizando un Contador de Centelleo y Luminiscencia en Microplacas TopCount™ NXT (Packard, Meriden, Ct). Se realizó el análisis de regresión no lineal utilizando Prism™ 20b (GraphPad Software, San Diego, Ca).

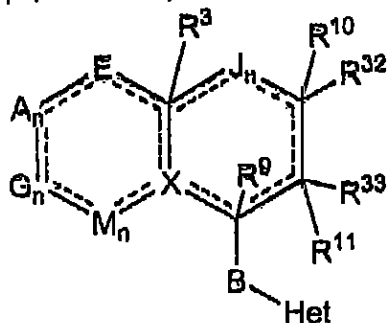
Utilizando los procedimientos de ensayo precedentemente descritos, se encontró que los compuestos representativos de la fórmula I tienen valores de IC_{50} del receptor de trombina (es decir, la concentración a la cual se observa el 50 % de inhibición de la trombina) de 1 a 1000 nM, preferentemente de 1-100 nM, más preferentemente de 1-20 nM. Los valores de KI de CB_2 oscilan entre 1 y 1000 nM, preferentemente de 1-200 nM, más preferentemente de 1-100 nM..

226
225

REIVINDICACIONES

Hablando así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

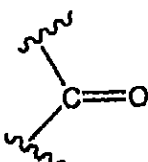
1. Un compuesto representado por la fórmula estructural I:



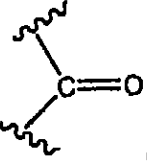
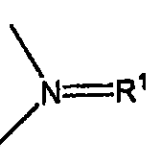
fórmula I

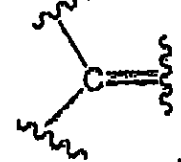
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, donde $\equiv$ representa un enlace doble o un enlace simple, según lo permita lo que demanda la valencia; con la condición de que R^3 esté ausente cuando el carbono al cual se uniría R^3 es parte de un doble enlace; B es $-(CH_2)n_3-$, $-(CH_2)-O-$, $-(CH_2)S-$, $-(CH_2)-NR^6-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$,

$\triangle$, $-(CH_2)n_4CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)n_5-$ o $-(CH_2)n_4C\equiv C(CH_2)n_5-$, donde n_3 es 0-5, n_4 y n_5 son independientemente 0-2 y R^{12} y R^{12a} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y halógeno;

E es  o $-S(O)_m-$, donde m es 0, 1 o 2;

A, G, M y J son independientemente seleccionados del grupo constituido por

$-N(R^{54})-$, $-(CR^1R^2)-$, $-O-$, , $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y ;

X es , $-CH-$ o $-N-$, con la condición de que la selección de A, G, M y

22
22

X no dé lugar a átomos de oxígeno o azufre adyacentes;

cada n es 0, 1 o 2, con la salvedad de que todas las variables n no pueden ser 0;

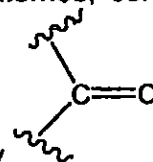
Het es un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico de 5 a 14 átomos, compuesto por 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo constituido por N, O y S, con la condición de que no haya átomos de oxígeno o azufre presentes en el grupo heteroaromático, donde un nitrógeno del anillo puede formar un N-óxido o un grupo cuaternario con un grupo alquilo, donde Het está unido a B por un átomo de carbono miembro del anillo y donde el grupo Het está sustituido con 1 a 4 porciones, W, donde cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo o alquenilo, alquenilo, R²¹-arilalquilo, R²¹-aril-alquenilo, heteroarilo; heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, di-(alquil)-aminoalquilo, tioalquilo, alcoxi; alqueniloxi; halógeno; -NR⁴R⁵; -CN; -OH; -C(O)OR¹⁷; -COR¹⁶; -OS(O₂)CF₃; -CH₂OCH₂CF₃; alquiltio; -C(O)NR⁴R⁵; -OCHR⁶-fenilo; fenoxialquilo, -NHCOR¹⁶; -NHSO₂R¹⁶; bifenilo; -OC(R⁶)₂COOR⁷; -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵; alcoxi sustituido con alquilo, amino o -NHC(O)OR¹⁷; arilo; arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, halógeno, alcoxi, metilendioxi, ácido carboxílico, carboxamida, amina, urea, amida, sulfonamida, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OH, alquilamino-, di-(alquil)amino-, -NR²⁵R²⁶alquilo-, hidroxialquilo-, -C(O)OR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁶, -NHS(O)₂R¹⁶, -NHS(O)₂CH₂CF₃, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²⁵-C(O)-NR²⁵R²⁶, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³ y -SR¹³; o bien alquilo optativamente sustituido con -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹, -CONR¹R²heteroarilo, hidroxialquilo, alquilo o -S(O)₂-alquilo,-

227
228

$C(O)NR^4R^5$ o heteroarilo, donde los carbonos adyacentes en el anillo de Het pueden formar, optativamente, un anillo con un grupo metilendioxi;

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo and tioalquilo, o bien

R^1 y R^2 , cuando están unidos a nitrógeno, juntos forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, con 1-3 heteroátomos



seleccionados entre $-O-$, $-N-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ y $-$, con la condición de que los átomos de S y O del anillo no estén adyacentes entre sí, donde dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, halógeno, hidroxil, alcoxi, ariloxil y arilalcoxi;

R^3 es aralcoxi, ariloxil, heteroarilo, heteroaralcoxi, $-CN$, $-NO_2$, $-O$ -aril, $-O$ -heteroarilo, N_3 , $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-C(=NR^1)NR^1R^2$, $-N(R^1)C(=NR^1)NR^1R^2$, $-N=C(R^1)NR^1R^2$, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}C(O)OR^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2NR^{18}R^{19}$, $-NHN R^{18}R^{19}$, $-NR^{18}NR^{18}R^{19}$ o $-alquil-NR^{18}R^{19}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo o fenilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo;

cada R^{13} es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halógeno, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_{n6}NH SO_2R^{16}$, $-(CH_2)_{n6}NH SO_2NR^4R^5$ y $-(CH_2)_{n6}C(O)NR^{28}R^{29}$, donde n_6 es 0-4;

cada R^{14} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, $-OH$, alcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halogen, haloalquilo, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_{n6}NH SO_2R^{16}$, $-$

$(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, y $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ donde n_6 es 0-4; donde R^4 y R^5 son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, fenilo, bencilo y cicloalquilo, o R^4 y R^5 pueden formar, juntos, un anillo con el nitrógeno al cual están unidos, donde dicho anillo formado por R^4 y R^5 está optativamente sustituido con $=\text{O}$, OH , OR^1 o $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; o bien

R^{13} y R^{14} juntos forman un anillo espirocíclico o heteroespirocíclico de 3-6 átomos de anillo, donde dicho anillo heteroespirocíclico contiene de 2 a 5 átomos de carbono de anillo y 1 o 2 heteroátomo seleccionados del grupo constituido por O, S y N;

R^{16} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, fenilo y bencilo;

R^{16a} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo fenilo y bencilo;

R^{16b} es hidrógeno, alcoxi, alquilo, alcoxi alquilo, $\text{R}^{22}-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -alquilo-, cicloalquilo, R^{21} -arilo, R^{21} -aril alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido con halo, alquinilo, alquinilo sustituido con halo, R^{21} -heteroarilo, (R^{21} -heteroaril)-alquilo-, (R^{21} -heterocicloalquil)-alquilo-, $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N}$ -alquilo-, $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N}-\text{C}(\text{O})$ -alquilo-, $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo-, $\text{R}^{28}\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{29})$ -alquilo-, $\text{R}^{28}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{29})$ -alquilo-, $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{29})$ -alquilo-, $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N}-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{29})$ -alquilo-, $\text{R}^{28}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{29})$ -alquilo-, $\text{R}^{28}\text{R}^{29}\text{N}-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo-, $\text{HOS}(\text{O})_2$ -alquilo-, $(\text{OH})_2\text{P}(\text{O})_2$ -alquilo-, $\text{R}^{28}-\text{S}$ -alquilo-, $\text{R}^{28}-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo- o hidroxialquilo,

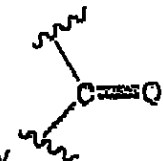
R^{17} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo fenilo y bencilo;

R^{18} y R^{19} son hidrógeno, alquilo, arilo, R^{21} -arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, arilalcoxialquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilalcoxialquilo, cicloalquiloxialquilo, (heterociclil)alquiloxialquilo, alcoxialquiloxialquilo, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^1\text{R}^2$ o

229
230

alquilo sustituido con una o dos porciones seleccionadas del grupo constituido por cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ y $-C(O)NR^1R^2$; o bien

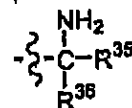
R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, que tiene de 1-3 heteroátomos

del anillo seleccionados entre $-O-$, $-N-$, $-S-$, $-S(O)_2$, y , con la

condición de que los átomos de S y O no estén adyacentes entre sí, donde el anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, arilo, arilalcoxi, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ y alquilo sustituido con $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$ o $-CONR^1R^2$;

R^{21} representa de 1 a 3 porciones y cada R^{21} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, halógeno, $-NO_2$, alquilo, $-OH$, alcoxi, alquilamino-, di-(alquil)amino-, $-NR^{25}R^{26}$ alquilo-, hidroxialquilo-, $-C(O)OR^{17}$, $-COR^{17}$, $-NHCOR^{18}$, $-NHS(O)_2R^{16}$, $-C(NH)NH_2$, $-NHS(O)_2CH_2CF_3$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}-C(O)-NR^{25}R^{26}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-SR^{13}$, $-SO_2NR^4R^5$ y $-CONR^4R^5$; o dos porciones R^{21} adyacentes pueden formar un grupo metilendioxi;

R^{22} es hidrógeno, alquilo, fenilo, bencilo, $-COR^{16}$, $-CONR^{18}R^{19}$, $-COR^{23}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-S(O)_2NR^{24}R^{25}$ o $-C(O)OR^{27}$;

R^{23} es , donde R^{35} y R^{36} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido con R^{37} , donde

238
237

R^{37} es seleccionado del grupo constituido por HO-, HS-, CH_2S -, $-NH_2$, fenilo, p-hidroxifenilo e indolilo; o R^{23} es alquilo; haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo; cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo sustituido con 1 to 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alcoxialquilo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ y $-CONR^1R^2$; arilo; aralquilo, heteroarilo; heterocicloalquilo, alquilo sustituido con $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ y $-SO_3H$;

R^{24} , R^{25} y R^{26} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxilo y alcoxi;

R^{27} representa de 1 to 3 porciones, y cada R^{27} es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, donde R^{27} está optativamente sustituido con $-OH$, $-C(O)OH$, halógeno y alcoxi;

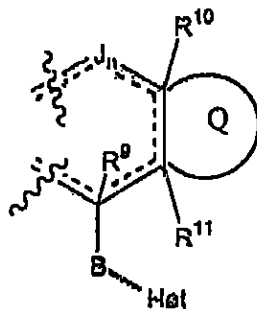
R^{28} y R^{29} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo y haloalquilo, o

R^{28} y R^{29} juntos, forman un anillo espirocíclico o un anillo heteroespirocíclico con 3-6 átomos en el anillo;

R^{32} y R^{33} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, R^{34} -alquilo, R^{34} -alquenilo, R^{34} -alquinilo, R^{40} -heterocicloalquilo, R^{38} -arilo, R^{38} -aralquilo, R^{42} -cicloalquilo, R^{42} -cicloalquenilo, $-OH$, $-OC(O)R^{43}$, $-C(O)OR^{43}$, $-C(O)R^{43}$, $-C(O)NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}C(O)R^{44}$, $-NR^{43}C(O)NR^{44}R^{45}$, $-NHS(O)_2R^{43}$, $-OC(O)NR^{43}R^{44}$, R^{37} -alcoxi, R^{37} -alqueniloxi, R^{37} -alquiniloxi, R^{40} -heterocicloalquilo, R^{42} -cicloalquilo, R^{42} -cicloalqueniloxi, R^{42} -cicloalquil-NH-, $-NH_2SO_2NHR^{16}$ y $-CH(=NOR^{17})$;

23
132

o R^{32} y R^{33} se pueden combinar para formar una estructura anular Q, expuesta a continuación

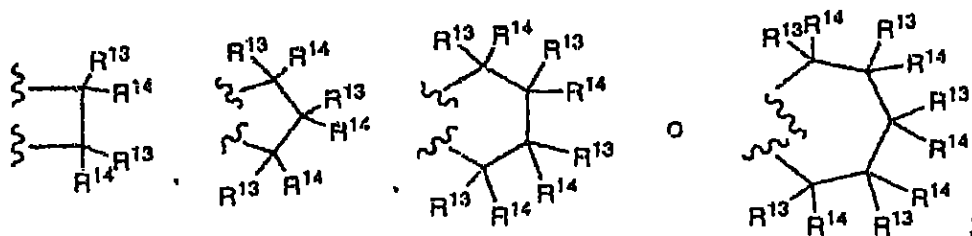


en la cual

R^9 es hidrógeno, OH, alcoxi, halógeno o haloalquilo,

Q es anillo R-sustituido fusionado, heteroanillo R-sustituido, un anillo heterocíclico R-sustituido de 4-8 átomos que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S, S(O), S(O)₂ y NR²² con la salvedad de que S y O no pueden estar adyacentes entre sí; o

Q es



donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados del grupo constituido por R^1 y $-OR^1$, siempre que, cuando el anillo Q es aromático y los átomos de carbono que acarrean R^{10} y R^{11} están conectados por un enlace doble, R^{10} y R^{11} estén ausentes;

R es 1 a 5 porciones y cada R es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, $-COR^{16}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^4R^5$, $-SOR^{16}$, $-S(O_2)R^{16}$, $-NR^{16}COR^{16a}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16a}$, $-NR^{16}CONR^4R^5$, $-NR^{16}S(O_2)NR^4R^5$, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilalquilo,

252
33

arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilo y tioalquilo,

R^{34} es 1 a 3 porciones y cada R^{34} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, -OH, alcoxi, R^{47} -arilo, alquil-C(O)-; alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)-, heterocicloalquilo, R^{39} -cicloalquilo, R^{38} -cicloalquenilo, -OC(O) R^{43} , -C(O)OR⁴³, -C(O) R^{43} , -C(O)NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴³C(O)R⁴⁴, -NR⁴³C(O)NR⁴⁴R⁴⁵, -NHSO₂R⁴³, -OC(O)NR⁴³R⁴⁴, R^{34} -alqueniloxi, R^{34} -alquiniloxi, R^{40} -heterocicloalquilo, R^{42} -cicloalquilo, R^{42} -cicloalqueniloxi, R^{42} -cicloalquil-NH-, -NHSO₂NHR¹⁶ y -CH(=NOR¹⁷);

R^{38} es 1 a 3 porciones y cada R^{38} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, heterocicloalquilo, halógeno, -C(O)OR⁴⁸, -CN, -C(O)NR⁴⁹R⁵⁰, -NR⁵¹C(O)R⁵², -OR⁴⁸, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, haloalquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, and R^{52} -heteroarilo; o bien dos R^{38} grupos de átomos adyacentes del anillo forman un grupo metilenedioxi fusionado;

R^{39} es 1 a 3 porciones y cada R^{39} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, halógeno y alcoxi;

R^{40} es 1 a 3 porciones y cada R^{40} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, R^{41} -alquilo, R^{41} -alquenilo y R^{41} -alquinilo;

R^{41} es hidrógeno, -OH o alcoxi;

R^{42} es 1 a 3 porciones y cada R^{42} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, -OH, alcoxi y halógeno;

R^{43} , R^{44} y R^{45} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, R^{38} -arilalquilo, R^{46} -cicloalquilo, R^{53} -cicloalquilalquilo, R^{38} -arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalquilo y heteroarilalquilo,

R^{46} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxi;

223
234

R^{47} es 1 a 3 porciones y cada R^{47} es independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, -OH, halógeno, -CN, alcoxi, trihaloalcoxi, alquilamino, di(alquil)amino, -OCF₃, hidroxialquilo, -CHO, -C(O)alquilamino, -C(O)di(alquil)amino, -NH₂, -NHC(O)alquilo y -N(alquil)C(O)alquilo,

R^{48} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo o trifluoralquilo,

R^{49} y R^{50} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, aralquilo, fenilo y cicloalquilo, o bien R^{49} y R^{50} juntos son -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- o -(CH₂)₂-NR³⁹-(CH₂)₂- y forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R^{51} y R^{52} son independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, aralquilo, fenilo y cicloalquilo, o R^{51} y R^{52} del grupo -NR³⁹C(O)R⁴⁰, junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, forman una lactama cíclica con 5-8 miembros en el anillo;

R^{53} es hidrógeno, alcoxi, -SOR¹⁶, -SO₂R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, alquilo, halógeno, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, alquenilo, aralquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilo, tioalquilo, alcoxialquilo o alquilaminoalquilo,

y

R^{54} es seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, fluoralquilo, difluoralquilo, trifluoralquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alcoxialquilo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, -NR¹R², -NR¹C(O)R², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹ y -CONR¹R²; alquenilo, alcoxi; arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, hidroxilo; alcoxi; hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo; heteroarilo; tioalquilo y alquilo sustituido con 1 a 3

235

sustituyentes seleccionados del grupo constituido por urea, sulfonamida, carboxamida, ácido carboxílico, éster carboxílico y sulfonilurea;

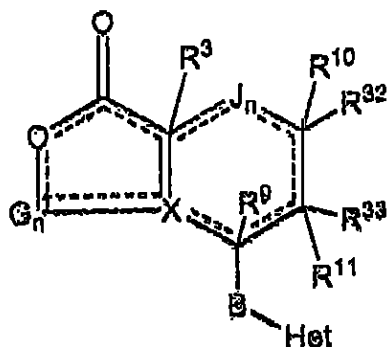
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^3 está ausente y hay un doble enlace presente entre X y el carbono al cual R^3 está unido de otro modo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual R^{32} y R^{33} se combinan para formar el anillo Q.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual A es O.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual, para A_n , n es 1 y M_n está ausente, donde un compuesto de la fórmula I tiene la siguiente estructura:



fórmula I

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual G es $-CR^1R^2-$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 y R^2 son hidrógeno.

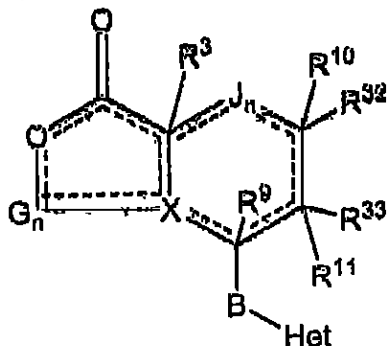
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual J es $-CR^1R^2-$.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo.

235
236

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual, para J_n , n es 1

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual A_n es oxígeno, G es $-\text{CH}(\text{Me})$ y M_n está ausente, donde un compuesto de la fórmula I tiene la siguiente estructura:



fórmula I

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual X es CH .

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual B es $-(\text{CH}_2)_{n_4}\text{CR}^{12}=\text{CR}^{12a}(\text{CH}_2)_{n_5}-$, donde n_4 y n_5 son 0.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^3 es heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ o $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^{18} y R^{19} son hidrógeno, alquilo, heteroarilo, $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, arilo, R^{21} -arilo, o alquilo sustituido con una o dos porciones seleccionadas del grupo constituido por cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$; donde R^1 y R^2 son hidrógeno, alquilo o alcoxi;

o

R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, que tiene de 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ y $\text{C}=\text{O}$, con la condición de que los

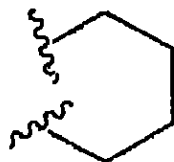
238
237

átomos de S y Q no estén adyacentes entre sí, donde el anillo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ y alquilo optativamente sustituido con $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ o $-CONR^1R^2$.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Het es piridilo anexado a B por un carbono del anillo y está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre R^{21} -fenilo y R^{21} -piridilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual W es arilo, heteroarilo o arilo sustituido con halógeno o $-CN$.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^{32} y R^{33} son hidrógeno o alquilo, o donde R^{32} y R^{33} se combinan para formar una estructura de anillo Q, donde Q es



19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual B es cis o trans- $(CH_2)_{n4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n5}$, donde n_4 y n_5 son 0;

A_n es O, donde n es 1;

G_n es CH_2 , $CH(\text{alquilo})$ o $C(\text{alquilo})_2$;

X es $-CH-$

J_n es CH_2 donde n es 1;

R^3 es $-C(O)NR^{18}R^{19}$;

R^{10} y R^{11} son hidrógeno;

R^{18} y R^{19} son hidrógeno, alquilo, heteroarilo, $-C(NH)-NH_2$, arilo, R^{21} -arilo, o alquilo sustituido con una o dos porciones seleccionadas entre cicloalquilo,

238
237

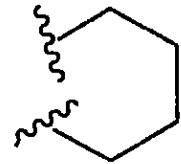
halógeno, hidroxí, -NR¹R², -NR¹C(O)R², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹ o -C(O)NR¹R²; donde R¹ y R² son hidrógeno, alquilo o alcoxi, o bien

R¹⁸ y R¹⁹, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, con 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, S(O), S(O)₂ y C=O, con la condición de que los átomos de S u O no estén adyacentes entre sí, sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre alquilo, halógeno, hidroxí, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹C(O)NR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹, -CONR¹R² y alquilo optativamente sustituido sustituido con -NR¹R², -NR¹COR², -NR¹CONR¹R², -NR¹C(O)OR², -NR¹S(O)₂R², -NR¹S(O)₂NR¹R², -C(O)OH, -C(O)OR¹ o -CONR¹R²;

Het es piridilo,

W es fenilo o heteroarilo, donde dicho fenilo o heteroarilo está sustituido con las siguientes porciones: halógeno, -CN, -CF₃, OH, O-alquilo, -SO₂NR⁴ R⁵ o -CONR⁴ R⁵, o dos porciones adyacentes forman un anillo de metilendioxi fusionado con los carbonos a los cuales están unidos y

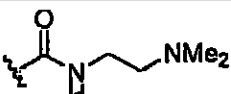
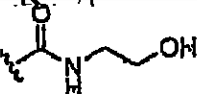
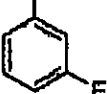
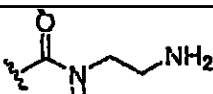
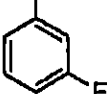
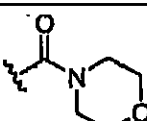
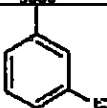
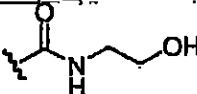
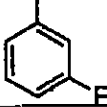
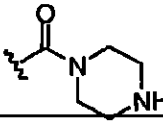
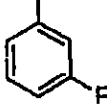
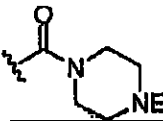
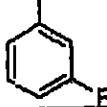
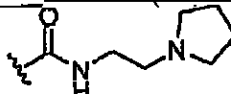
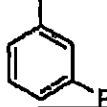
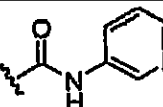
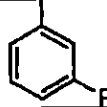
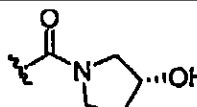
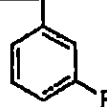
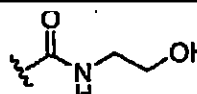
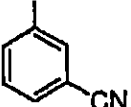
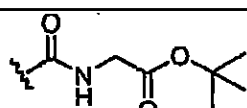
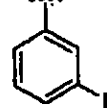
R³² y R³³ son hidrógeno o alquilo, o R³² y R³³ se combinan para formar una estructura de anillo Q, donde Q es

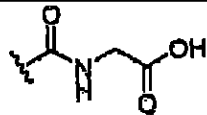
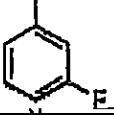
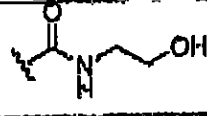
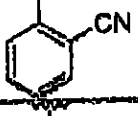
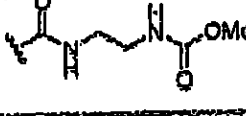
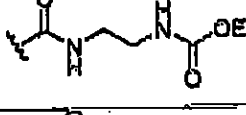
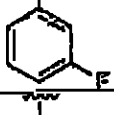
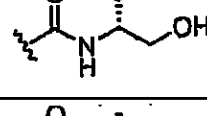
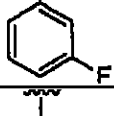
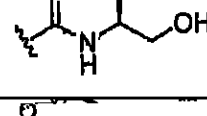
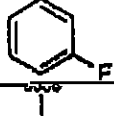
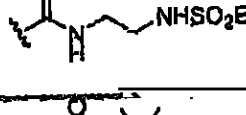
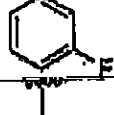
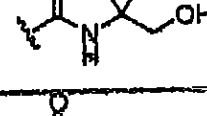
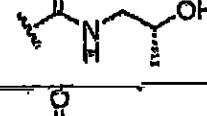
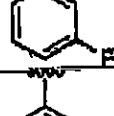
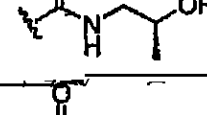
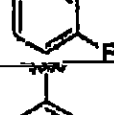
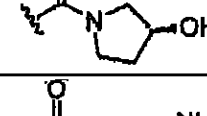
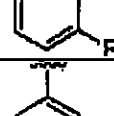
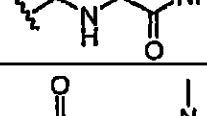
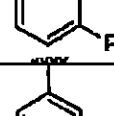
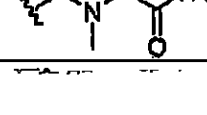
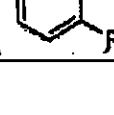


20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual R³, R³²,

R³³ y W son como se definen a continuación:

R ³	R ³²	R ³³	W
	-CH ₃	Et	

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

240
247

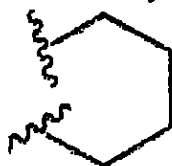
R^1	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el cual B es —
CH=CH—,

Het es piridilo unido a B por medio del carbono del anillo sustituido con W;

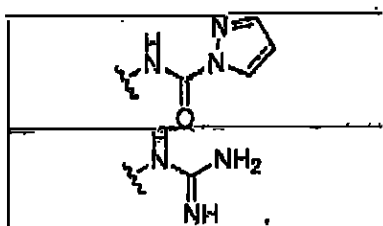
W es fenilo o heteroarilo, donde dicho fenilo o heteroarilo está sustituido con las siguientes porciones: halógeno, -CN, -CF₃, OH, O-alquilo, -SO₂NR⁴ R⁵ o -CONR⁴ R⁵, o dos porciones adyacentes forman un anillo de metilendioxi fusionado con los carbonos a los cuales están unidos y

R³² y R³³ se combinan para formar Q, y Q es



y R³ se define de la siguiente manera:

R^3



22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

B es cis o trans- $(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$, donde n_4 y n_5 son 0;

A_n es O, donde n es 1;

G_n es CH_2 , $CH(\text{alquilo})$ o $C(\text{alquilo})_2$;

X es $-CH-$

J_n es CH_2 donde n es 1;

R^3 es heteroarilo, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)OR^{19}$ o $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$;

R^{10} y R^{11} son hidrógeno;

R^{18} y R^{19} son hidrógeno, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-C(NH)-NH_2$, arilo, R^{21} -arilo, o alquilo sustituido con una o dos porciones seleccionadas entre cicloalquilo, halógeno, hidroxil, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ o $-C(O)NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 son hidrógeno, alquilo o alcoxi;

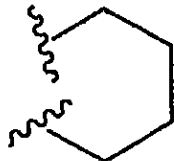
o bien R^{18} y R^{19} , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 átomos, que tiene de 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, $S(O)$, $-S(O)_2$ y $C=O$, con la condición de que los átomos de S y O no estén adyacentes entre sí, donde el anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo, halógeno, hidroxil, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1C(O)NR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$, $-CONR^1R^2$ y alquilo optativamente sustituido con $-NR^1R^2$, $-NR^1COR^2$, $-NR^1CONR^1R^2$, $-NR^1C(O)OR^2$, $-NR^1S(O)_2R^2$, $-NR^1S(O)_2NR^1R^2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^1$ o $-CONR^1R^2$;

Het es piridilo;

24
243

W es fenilo o heteroarilo, donde dicho fenilo o heteroarilo está sustituido con las siguientes porciones: halógeno, -CN, -CF₃, OH, O-alquilo, -SO₂NR⁴ R⁵ o -CONR⁴ R⁵, o dos porciones adyacentes forman un anillo de metilendioxi fusionado con los carbonos a los cuales están unidos y

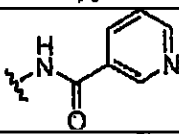
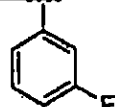
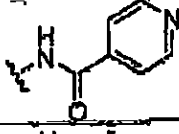
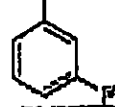
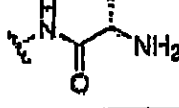
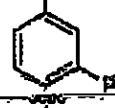
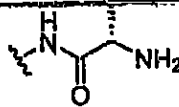
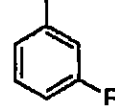
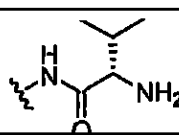
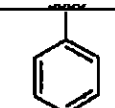
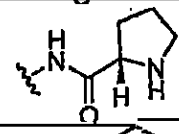
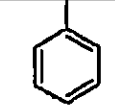
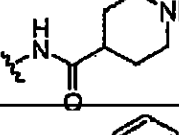
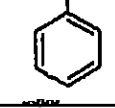
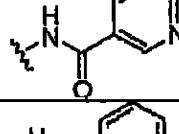
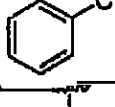
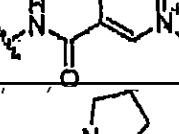
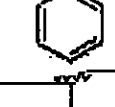
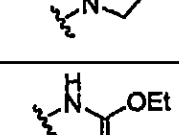
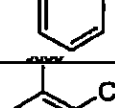
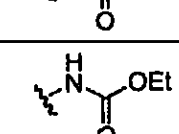
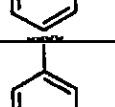
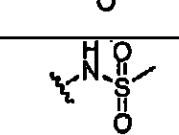
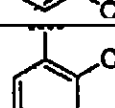
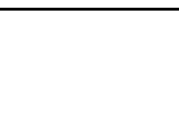
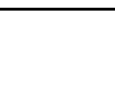
R³² y R³³ son hidrógeno o alquilo, o R³² y R³³ se combinan para formar una estructura de anillo Q, donde Q es



23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el cual R³, R³², R³³ y W son como se definen a continuación:

R ³	R ³²	R ³³	W
	-CH ₃	Et	
	H	Et	
	H	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	

243
244

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

245

R^1	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el cual

B es $-\text{CH}=\text{CH}-$,

Het es heteroarilo sustituido con W;

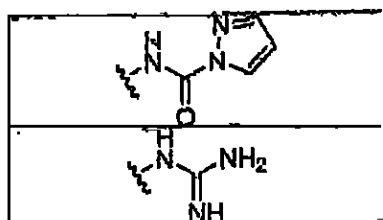
W es arilo sustituido con halógeno o CN;

R^{32} y R^{33} se combinan para formar Q y Q es



y R^3 es como se define a continuación:

R^3

225
246

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

B es cis o trans $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12b}(CH_2)_{n_5}-$, donde n_4 y n_5 son 0;

A_n es O, donde n es 1;

G_n es CR^1R^2 donde n es 1 y R^1 y R^2 son hidrógeno;

X es $-CH-$,

J_n es CR^1R^2 donde n es 1 y R^1 y R^2 son alquilo o hidrógeno;

R^3 es heteroarilo, heteroarilalquilo, -O-arilo, N_3 , $-NR^{18}C(O)OR^{19}$, $-NR^{18}COR^{19}$, $-NHN R^{18}R^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{19}$ o $-NR^{18}NR^{18}R^{19}$;

R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno,

R^{18} es hidrógeno,

R^{19} es O-alquilo o NH_2 ;

Het es heteroarilo,

W es arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, $-CF_3$, CN, alquilo, alcoxi y $-C(O)OR^{17}$; y

R^{32} y R^{33} son alquilo o R^{32} y R^{33} , junto con los carbonos a los cuales están unidos, se combinan para formar Q.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el cual Q es cicloalquilo.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual Q es ciclohexilo sustituido.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el cual W es fenilo sustituido con halógeno o CN.

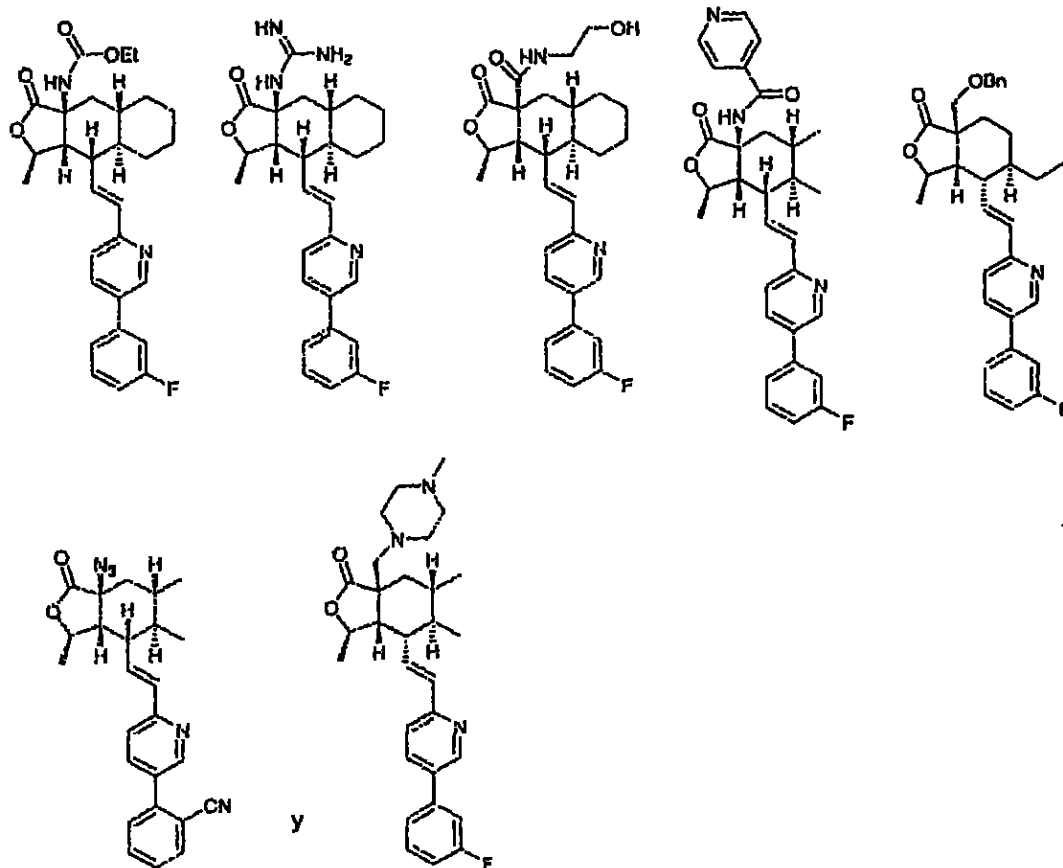
246
247

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en el cual dicho halógeno es F.

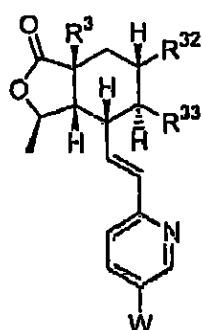
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el cual R^3 es $-NHC(O)O$ -etilo,

$-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-NHC(NH)-NH_2$, N_3 , $-O$ -fenilo o $-N(CH_2CH_2)_3$.

31. Un compuesto de la fórmula I seleccionado del grupo constituido por:



32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la siguiente estructura:

247
248

en la cual W, R³, R³² y R³³ se definen de la siguiente manera:

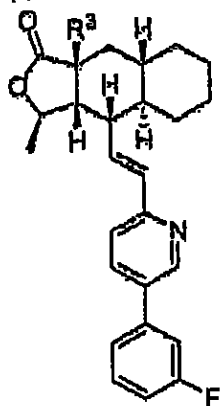
R ³	R ³²	R ³³	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

R^1	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

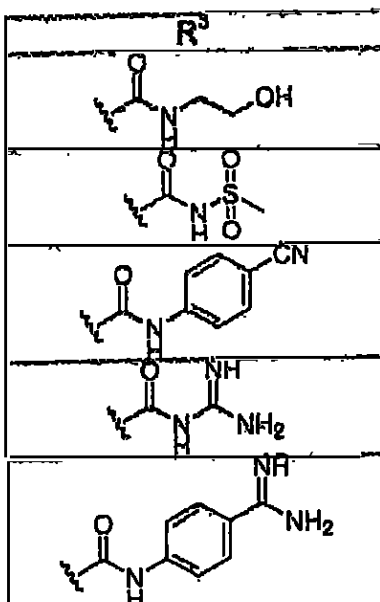
R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la siguiente

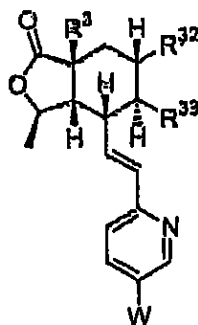
estructura:



en la cua R^3 se define de la siguiente manera:



34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la siguiente estructura:



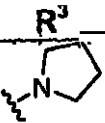
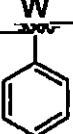
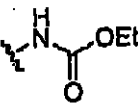
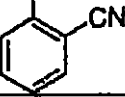
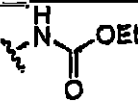
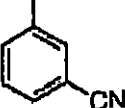
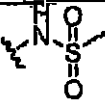
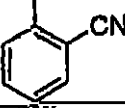
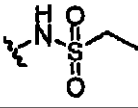
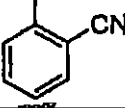
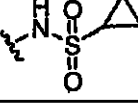
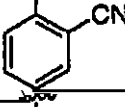
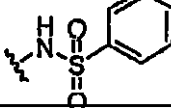
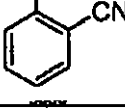
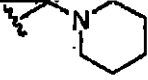
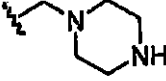
en la cual R^3 , R^{32} , R^{33} y W se definen de la siguiente manera:

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	H	Et	
	H	Et	
	-CH ₃	Et	

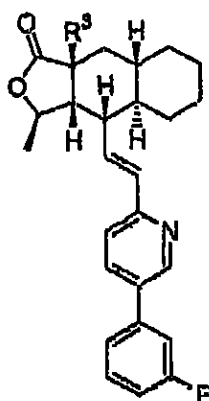
25x
252

R^3	R^{32}	R^{33}	W
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	Et	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

252
253

	R^{32} -CH ₃	R^{33} -CH ₃	W 
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	
	-CH ₃	-CH ₃	

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la siguiente estructura:

253
254

en la cual R^3 se define de la siguiente manera:

R^3

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^3 está ausente y donde hay un doble enlace presente en la unión del anillo entre X y el carbono, entre el grupo carbonilo y J_n :

B es cis o trans $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}-$, donde n_4 y n_5 son 0;

A_n es O, donde n es 1;

G_n es CR^1R^2 donde n es 1 y R^1 y R^2 son alquilo o hidrógeno;

J_n es CR^1R^2 donde n es 1 y R^1 y R^2 son hidrógeno;

R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno,

R^{18} es hidrógeno,

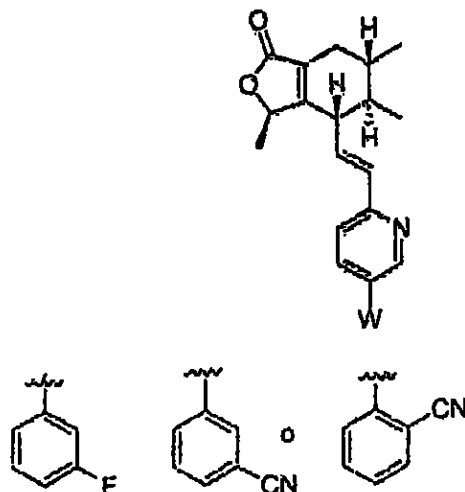
Het es heteroarilo,

25A
255

W es anillo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, $-\text{CF}_3$, CN, alquilo, alcoxi y $-\text{C(O)OR}^{17}$; y

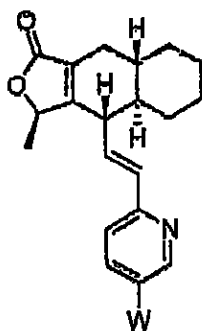
R^{32} y R^{33} son alquilo o R^{32} y R^{33} , junto con los carbonos a los cuales están unidos, se combinan para formar Q.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 con la siguiente fórmula

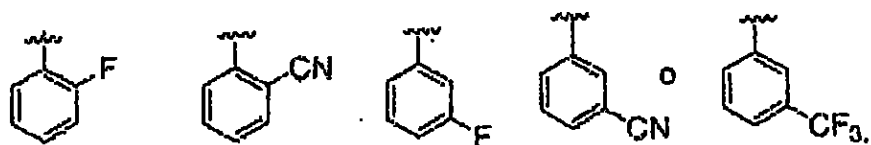


en la cual W es

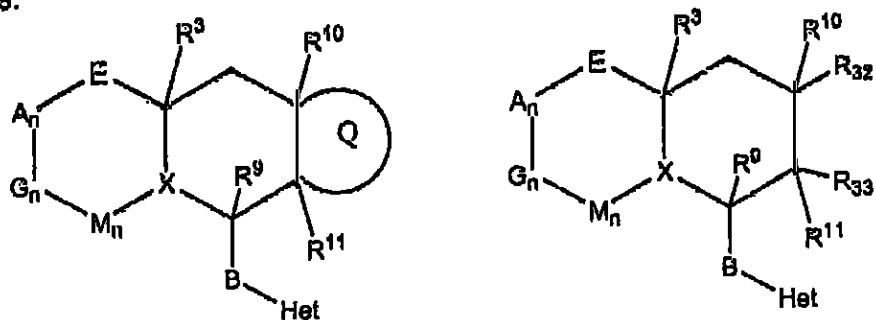
38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 con la siguiente fórmula



en la cual W es

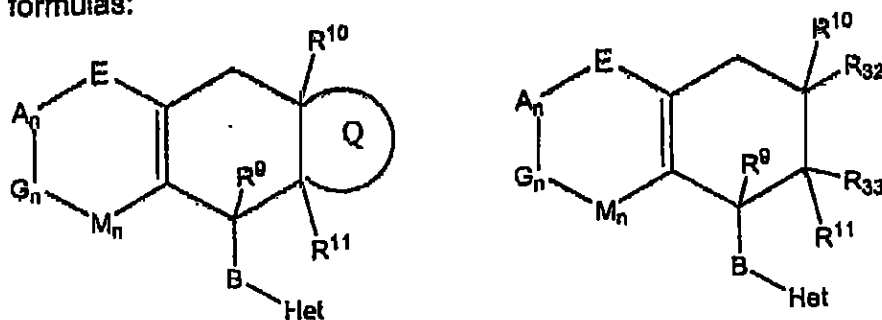
253
256

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con las siguientes fórmulas:

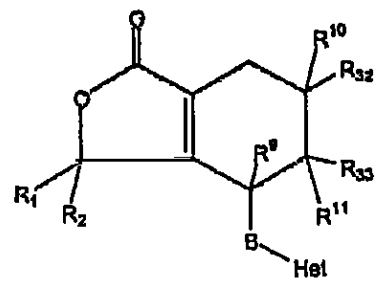
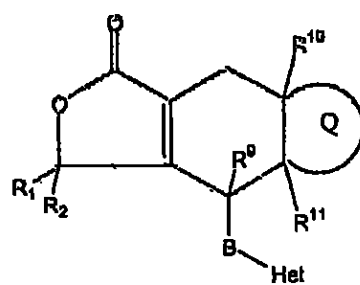
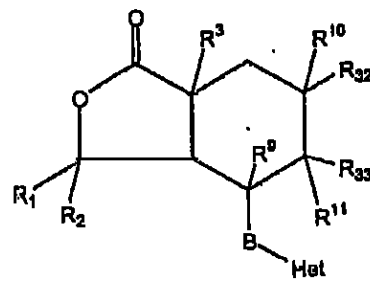
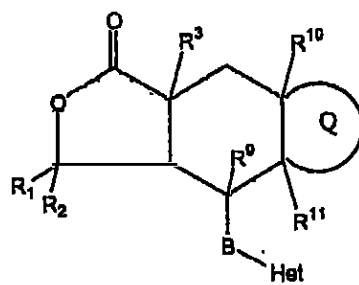
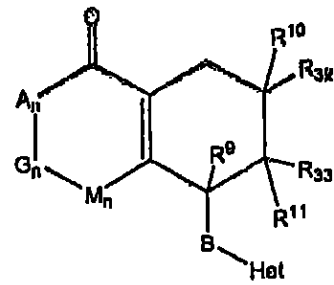
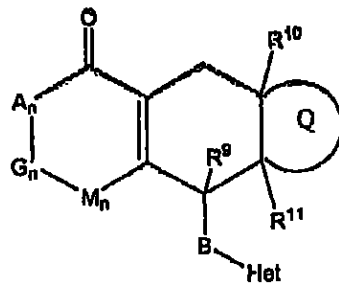
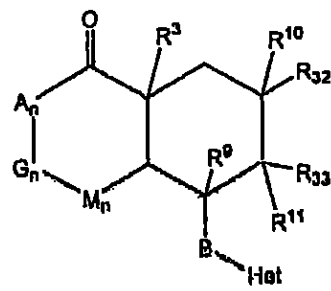
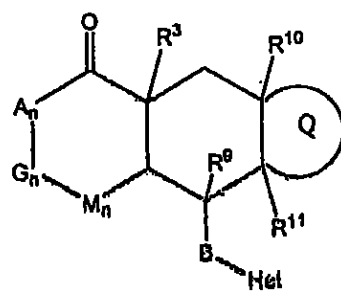


en las cuales X es -CH- o -N-.

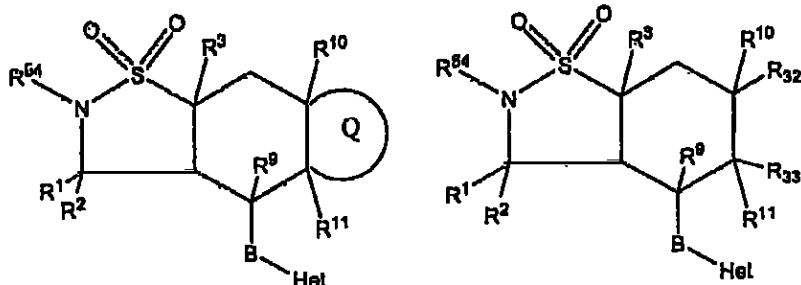
40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con las siguientes fórmulas:



41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con las siguientes fórmulas:

256
257

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con las siguientes fórmulas:

257
258

43. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

44. Un método para inhibir los receptores de trombina que comprende la administración a un mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

45. Un método para tratar la trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, trastornos relacionados con la angiogénesis, arritmia, una enfermedad o trastorno cardiovascular o circulatorio, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, isquemia cerebral, artritis reumatoidea, reuma, astrogliosis, un trastorno fibrótico del hígado, riñón, pulmón o tracto intestinal, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, osteoporosis, glomerulonefritis, enfermedad renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, homeostasis vascular renal, isquemia renal, inflamación vesical, diabetes, neuropatía diabética, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, cáncer, melanoma, carcinoma de células renales, neuropatía y/o tumores malignos, enfermedades, trastornos o lesiones neurodegenerativas y/o neurotóxicas, inflamación, asma, glaucoma, degeneración macular, psoriasis, trastornos de disfunción endotelial del hígado, riñón o pulmón, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal, enfermedad o trastorno del aparato respiratorio, fibrosis por radiación, disfunción endotelial, enfermedades o heridas periodontales o lesión de la médula espinal, o un

250
259

síntoma o resultado de las mismas, que comprende la administración a un mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en el cual la enfermedad o trastorno inflamatorio es síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, nefritis o un trastorno de proliferación o inflamatorio del tracto gastrointestinal, pulmón, vejiga urinaria, tracto gastrointestinal u otro órgano inducido por radiación o quimioterapia.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en el cual la enfermedad o trastorno del aparato respiratorio es la obstrucción reversible de las vías respiratorias, asma, asma crónica, bronquitis o enfermedad crónica de las vías respiratorias.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en el cual el cáncer es el carcinoma de células renales o un trastorno relacionado con la angiogénesis.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en el cual el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington o enfermedad de Wilson.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 45 que además comprende administrar por lo menos dos agentes terapéuticamente efectivos.

51. Un método para el tratamiento de la trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, trastornos relacionados con la angiogénesis, arritmia, una enfermedad o trastorno cardiovascular o circulatorio, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica, apoplejía tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, isquemia cerebral, artritis reumatoidea, reuma, astrogliosis, un trastorno fibrótico del hígado, riñón, pulmón o tracto intestinal, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, osteoporosis, glomerulonefritis, enfermedad renal,

insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, homeostasis vascular renal, isquemia renal, inflamación vesical, diabetes, neuropatía diabética, apoplejía cerebral, isquemia cerebral, nefritis, cáncer, melanoma, carcinoma de células renales, neuropatía y/o tumores malignos, enfermedades, trastornos o lesiones neurodegenerativas y/o neurotóxicas, inflamación, asma, glaucoma, degeneración macular, psoriasis, trastornos de disfunción endotelial del hígado, riñón o pulmón, trastornos inflamatorios de los pulmones y el tracto gastrointestinal, enfermedad o trastorno del aparato respiratorio, fibrosis por radiación, disfunción endotelial, enfermedades o heridas periodontales o lesión de la médula espinal, o un síntoma o resultado de las mismas, que comprende la administración a un mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con por lo menos un agente cardiovascular adicional.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 51, en el cual el agente o agentes cardiovasculares adicionales son seleccionados del grupo constituido por los inhibidores de la biosíntesis del tromboxano A₂, los antagonistas de GP IIB/IIIa, los antagonistas del tromboxano, los inhibidores de la adenosin difosfato, los inhibidores de la ciclooxigenasa, los antagonistas de angiotensina, antagonistas de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la endopeptidasa neutra, anticoagulantes, diuréticos e inhibidores de la agregación plaquetaria.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en el cual el agente o agentes cardiovasculares adicionales son aspirina, cangrelor o clopidogrel bisulfato.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 53, en el cual los agentes cardiovasculares adicionales son aspirina y clopidogrel bisulfato.

260
261

55. El método de acuerdo con la reivindicación 54, en el cual los agentes cardiovasculares adicionales son aspirina y cangrelor.

56. Un método para inhibir los receptores cannabinoides que comprende la administración a un mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

57. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en forma purificada.

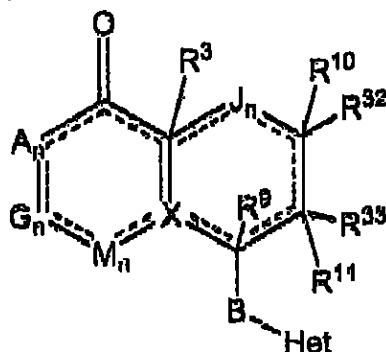
58. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en forma aislada.

p. SCHERING CORPORATION

261
262

RESUMEN

Se describen tricíclicos sustituidos con heterocíclicos de la fórmula



formula I

o una sal o solvato de dicho compuesto, isómero o mezcla racémica donde

----- representa un doble enlace optativo, la línea de puntos es optativamente un enlace o falta de enlace, para dar lugar a un doble enlace o un enlace simple, según lo permita el requerimiento de la valencia y donde A, B, G, M, X, J, n, Het, R³, R¹⁰, R¹¹, R³² y R³³ se definen en la presente y el resto de los sustituyentes son como se los definiera en la memoria descriptiva, así como composiciones farmacéuticas que los contienen y un método para el tratamiento de enfermedades asociadas con la trombosis, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca y cáncer mediante la administración de dichos compuestos. También se reivindica una terapia combinatoria con otros agentes cardiovasculares.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 April 2006 (20.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/041872 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 405/06 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/035745

(22) International Filing Date: 5 October 2005 (05.10.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/617,514 8 October 2004 (08.10.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; Patent Department K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHACKALA-MANNIL, Samuel [US/US]; 17 Windy Heights Road, Califon, New Jersey 07830 (US). CHELLIAH, Mariappan, V. [IN/US]; 56 Portland Street, Edison, New Jersey 08820 (US). XIA, Yan [US/US]; 66 Tower Road, Edison, New Jersey 08820 (US). EAGEN, Keith, A. [US/US]; 13 Virginia Avenue, West Orange, New Jersey 07052 (US).

(74) Agent: LEE, William, Y.; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department K-1-6 1990, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GI, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

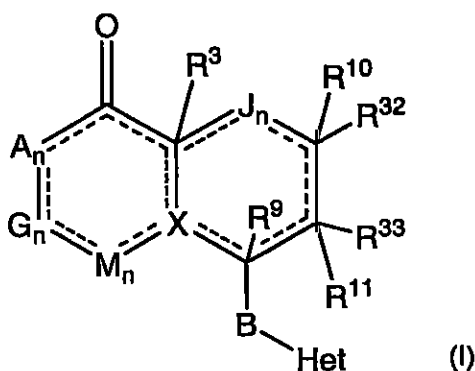
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the International search report:
4 January 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THROMBIN RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract: Heterocyclic-substituted tricyclics of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, isomer or racemic mixture wherein — represents an optional double bond, the dotted line is optionally a bond or no bond, resulting in a double bond or a single bond, as permitted by the valency requirement and wherein A, B, G, M, X, J, n, Het, R³, R¹⁰, R¹¹, R³² and R³³ are herein defined and the remaining substituents are as defined in the specification, are disclosed, as well as pharmaceutical compositions containing them and a method of treating diseases associated with thrombosis, atherosclerosis, restenosis, hypertension, angina pectoris, arrhythmia, heart failure, and cancer by administering said compounds. Combination therapy with other cardiovascular agents is also claimed.

WO 2006/041872 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/035745

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/06 C07D409/14 C07D491/10 C07D413/14 C07D405/14
A61K31/443 A61P7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/152736 A1 (CHACKALAMANNIL SAMUEL ET AL) 5 August 2004 (2004-08-05) pages 1-4,39	1,4-13, 16-19, 39,41, 43-58
Y	WO 01/96330 A (SCHERING CORPORATION) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application pages 1,2; claim 1	1,4-13, 16-19, 39,41, 43-58
Y	WERMUTH ET AL: "Molecular Variations Based on Isosteric Replacements" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1996, pages 203-237, XP002190259 page 209	1,4-13, 16-19, 39,41, 43-58

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2006

Date of mailing of the international search report

19. 07. 2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/035745

265
65

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004152736	A1	05-08-2004	NONE
WO 0196330	A	20-12-2001	AU 6690001 A 24-12-2001
			BR 0111991 A 01-04-2003
			CA 2410177 A1 20-12-2001
			CN 1436185 A 13-08-2003
			CZ 20024098 A3 14-05-2003
			EP 1294714 A2 26-03-2003
			HU 0303081 A2 29-12-2003
			JP 2004503551 T 05-02-2004
			MX PA02012447 A 25-04-2003
			NO 20025965 A 14-02-2003
			NZ 523075 A 28-05-2004
			PL 359822 A1 06-09-2004
			SK 17552002 A3 03-06-2003
			ZA 200210099 A 12-03-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/035745

265
266

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 4-13, 16-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 4-13, 16-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is aralkoxy.

2. claims: 1, 4-13, 16-18, 30, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is aryloxy (-O-aryl).

3. claims: 1, 4-14, 16-18, 22, 25-29, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is heteroaryl, heteroaralkoxy or -O-heteroaryl.

4. claims: 1, 4-13, 16-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is -CN.

5. claims: 1, 4-13, 16-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is NO2.

6. claims: 1, 4-13, 16-18, 25-31, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is N3.

7. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and R18/R19 are H.

8. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

268
267

267
268

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is alkyl.

9. claims: 1, 4-21, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is aryl.

10. claims: 1, 4-19, 33, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is R21-aryl.

11. claims: 1, 4-21, 32, 33, 34, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is heteroaryl, heterocyclyl, heteroaryloxyalkyl, heteroaryloxyalkoxyalkyl, heteroarylalkoxyalkyl or (heterocyclyl)alkyloxyalkyl.

12. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is cycloalkyl or cycloalkyloxyalkyl.

13. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl or alkoxyalkoxyalkyl.

14. claims: 1, 4-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is aryloxyalkyl or arylalkoxyalkyl.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

15. claims: 1, 4-18, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is S(O)2-alkyl.

16. claims: 1, 4-19, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is C(NH)NR1R2.

17. claims: 1, 4-21, 30-33, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and one of R18/R19 is substituted alkyl.

18. claims: 1, 4-21, 32, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is CONR18R19 and R18 and R19 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring.

19. claims: 1, 4-19, 30, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is C(=NR1)NR1R2, NR1C(NR1)NR1R2, -N=C(R1)NR1R2.

20. claims: 1, 4-18, 22-31, 34, 35, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is NR18C(O)R19, NR18C(O)NR18R19, NR18C(O)OR19, NR18S(O)2R19 or NR18S(O)2NR18R19.

21. claims: 1, 4-13, 25, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR1R2 or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R3 is NHNR18R19, NR18NR18R19.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

22. claims: 1, 4-13, 16-18, 30, 31, 34, 39, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which A is O (n=1), G is CR₁R₂ or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and R₃ is -alkyl-NR₁₈R₁₉.

23. claims: 1-3, 36-38, 40, 41, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which R₃ is absent, A is O (n=1), G is CR₁R₂ or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH, J is present (n=1) and B is CR₁₂=CR_{12a}.

24. claims: 1, 42, 43-58 (all part)

Compounds according to claim 1 in which R₃ is present, E is S(O)₀₋₂, A is N (n=1), G is CR₁R₂ or CO (n=1), M is absent (n=0), X is C or CH and J is present (n=1).

271



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

3 ABR. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

272

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	7 33682
	Solicitud internacional	PCT/US2005/035745
	Fecha inicio fase nacional	05/10/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10954

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 07 SET. 2007
adpal1