

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 052**

51 Int. Cl.:

C07D 245/02 (2006.01)

C07D 255/02 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2006 E 06846746 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **24.09.2008 EP 1971582**

54 Título: **Inhibidores del factor VIIA macrocíclicos útiles como anticoagulantes**

30 Prioridad:

23.12.2005 US 753786 P

13.11.2006 US 865475 P

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

07.02.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 05843-4000, US**

72 Inventor/es:

**PRIESTLEY, E. SCOTT;
CHENEY, DANIEL L.;
WURTZ, NICHOLAS R. y
GLUNZ, PETER W.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 052 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del factor VIIa macrocíclicos útiles como anticoagulantes

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona nuevos macrociclos, y análogos de los mismos, que son inhibidores selectivos de la serin proteasa factor VIIa de la coagulación. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a los mismos para su uso terapéutico.

Antecedentes de la invención

10 El factor VII es una serin proteasa del plasma involucrada en el inicio de la cascada de la coagulación. Está presente en la sangre humana a una concentración de aproximadamente 500 ng/ml, estando aproximadamente un 1 % de la cantidad total en forma de factor VIIa proteolíticamente activo (Morrissey, J.H. y col. Blood 1993, 81, 734-744). El factor VIIa se une con alta afinidad a su cofactor, el factor tisular, que en presencia de iones de calcio forma un complejo con mayor actividad proteolítica (Carson, S. D. y Brozna, J. P. Blood Coag. Fibrinol. 1993, 4, 281-292). Normalmente, el factor tisular lo expresan las células circundantes al sistema vascular, y se expone al factor VIIa de la sangre por medio de una herida en los vasos o por la ruptura de una placa aterosclerótica. Una vez formado, el complejo factor tisular/factor VIIa inicia la coagulación de la sangre por escisión proteolítica del factor X a factor Xa, del factor IX a factor IXa y la autoactivación del factor adicional VII a VIIa. El factor Xa, generado directamente por el complejo factor tisular/factor VIIa o indirectamente por la acción del factor IXa, cataliza la conversión de protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que se polimeriza para formar el armazón estructural de un coágulo sanguíneo, y activa las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M. Blood Reviews 2003, 17, S1-S5). Además, hay evidencias de que el factor tisular está presente en la sangre, probablemente en una forma encriptada que se desencripta durante la formación del coágulo. (Giesen, P. L. A. y col. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 2311-2315; Himber, J. y col. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 889-895). El complejo factor tisular/factor VIIa derivado del factor tisular que está en la sangre puede desempeñar un papel importante en la propagación de la cascada de la coagulación (el crecimiento del coágulo) y en la formación de trombos en ausencia de una herida de la pared de los vasos (es decir, en la estasis inducida por trombosis venosa profunda o sepsis). La fuente del factor tisular que se encuentra en la sangre es un área de investigación activa (Morrissey, J. H. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 878-880).

15 Aunque la coagulación de la sangre es esencial para la regulación de la hemostasia de un organismo, participa también en muchos procesos patológicos. En la trombosis, puede formarse un coágulo sanguíneo, o trombo, y obstruir la circulación localmente, causando isquemia y daños en los órganos. Como alternativa, en un proceso denominado embolia, el coágulo puede desplazarse y posteriormente quedar atrapado en un vaso distal, donde de nuevo causa isquemia y daños en los órganos. Las enfermedades resultantes de la formación patológica de trombos se denominan colectivamente trastornos tromboticos o tromboembolicos e incluyen el síndrome coronario agudo, la angina inestable, el infarto de miocardio, el ictus isquémico, la trombosis venosa profunda, la enfermedad arterial periférica oclusiva, el ataque isquémico transitorio y la embolia pulmonar. También se produce trombosis sobre superficies artificiales en contacto con la sangre, incluyendo los catéteres y las válvulas cardíacas artificiales. Por lo tanto, los fármacos que inhiben la coagulación sanguínea, o anticoagulantes, son "agentes fundamentales para la prevención y el tratamiento de los trastornos tromboembolicos" (Hirsh, J. y col. Blood 2005, 105, 453-463).

20 Debido a su papel clave en la cascada de la coagulación, los investigadores han postulado que la inhibición del factor VIIa podría usarse para el tratamiento o la prevención de enfermedades tromboticas o tromboembolicas. (Girard, T. J.; Nicholson, N. S. Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 159-163; Lazarus, R. A., y col. Curr. Med. Chem. 2004, 11, 2275-2290; Frederick, R. y col. Curr. Med. Chem. 2005, 12, 397-417). Varios estudios han confirmado que diversos inhibidores biológicos y de molécula pequeña del factor VIIa son eficaces antitromboticos *in vivo*, con pocos efectos de sangrado secundario. Por ejemplo, se ha demostrado que el XK1, un inhibidor biológico del factor VIIa, que comprende un híbrido de cadena ligera del Factor X y el primer dominio de kunitz del inhibidor de la ruta del factor tisular, previene la formación de trombos en un modelo de rata de trombosis arterial, sin alterar el tiempo de sangrado o de la exanguinación total. (Szalony, J. A. y col. J. Thrombosis and Thrombolysis 2002, 14, 113-121). Además, los inhibidores de molécula pequeña dirigidos al sitio activo del factor VIIa han demostrado tener eficacia antitrombotica en modelos animales de trombosis arterial (Suleymanov, O., y col. J Pharmacology and Experimental Therapeutics 2003, 306, 1115-1121; Olivero, A. G. y col. J. Biol. Chem. 2005, 280, 9160-9169; Young, W. B., y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2037-2041; Zbinden, K. G. y col. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 5357-5369) y trombosis venosa (Szalony, J. A., y col. Thrombosis Research 2003, 112, 167-174; Arnold, C. S., y col. Thrombosis Research 2006, 117, 343-349), con poco impacto sobre el tiempo de sangrado o la pérdida de sangre. Además, está bajo investigación clínica en este momento la proteína recombinante c2 de nematodo (rNAPc2), un inhibidor biológico del factor VIIa, para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Los resultados de los ensayos clínicos iniciales demuestran que la proteína rNAPc2 previene la trombosis venosa profunda en los pacientes sometidos a sustitución total de rodilla (Lee, A., y col. Circulation 2001, 104, 74-78), reduce la producción sistémica de trombina en pacientes sometidos a angioplastia coronaria (Moons, A. H. M. J. Am. Coll. Cardiol. 2003, 41, 2147-2153), y reduce la magnitud y la duración de los eventos isquémicos en pacientes con síndromes coronarios agudos (Giuliano, R. P. y col. World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, Poster nº 3897).

Por consiguiente, se han llevado a cabo trabajos con el fin de identificar y optimizar los inhibidores del factor VIIa. Por ejemplo, en el documento US 5.866.542 se describen proteínas anticoagulantes recombinantes de nematodos que inhiben el factor VIIa. El documento US 5.843.442 desvela anticuerpos monoclonales o fragmentos de anticuerpo que tienen una actividad inhibidora sobre el factor VIIa, y el documento US 5.023.236 presenta tripéptidos y derivados de tripéptidos que inhiben el factor VIIa.

Aunque se han tratado en la técnica varios inhibidores del factor VIIa, para el tratamiento de trastornos tromboembólicos siempre son deseables inhibidores mejorados, especialmente inhibidores no peptídicos, de las serin proteasas. La presente invención desvela nuevos derivados macrocíclicos y análogos de los mismos, como inhibidores del Factor de coagulación VIIa y, como tales, su utilidad en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

Además, también es deseable encontrar nuevos compuestos con mejores características farmacológicas en comparación con los inhibidores conocidos de las serin proteasas. Por ejemplo, se prefiere encontrar nuevos compuestos que tengan mayor actividad inhibidora y mayor selectividad para el factor VIIa frente a otras serin proteasas. También se prefiere encontrar nuevos compuestos con mayor actividad en ensayos de coagulación *in vitro*, tales como el ensayo del tiempo de protrombina (TP). (Para una descripción del ensayo del TP véase, Goodnight, S. H.; Hathaway, W. E. Screening Tests of Hemostasis. Disorders of Thrombosis and Hemostasis: a clinical guide, 2ª Edición, McGraw-Hill: New York, 2001 pp. 41-51). También es deseable y preferible encontrar compuestos con características mejores y ventajosas en una o más de las siguientes categorías, que se dan como ejemplos y sin intención de limitarse a ellos: (a) las propiedades farmacocinéticas, incluyendo la biodisponibilidad oral, la vida media y la eliminación; (b) las propiedades farmacéuticas; (c) los requisitos de dosificación; (d) los factores que reducen las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas en la sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen el inconveniente de las interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que disminuyen el potencial para causar efectos secundarios adversos, incluyendo la selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costes de producción o la viabilidad.

El documento WO 03/011222 desvela compuestos macrocíclicos que pueden usarse en el tratamiento de la trombosis y trastornos relacionados.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos macrocíclicos, y análogos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de las enzimas serin proteasas, especialmente del factor VIIa, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

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

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

La presente invención también proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en la modulación de la cascada de la coagulación.

La presente invención también proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos para su uso en el tratamiento de trastornos trombóticos o tromboembólicos.

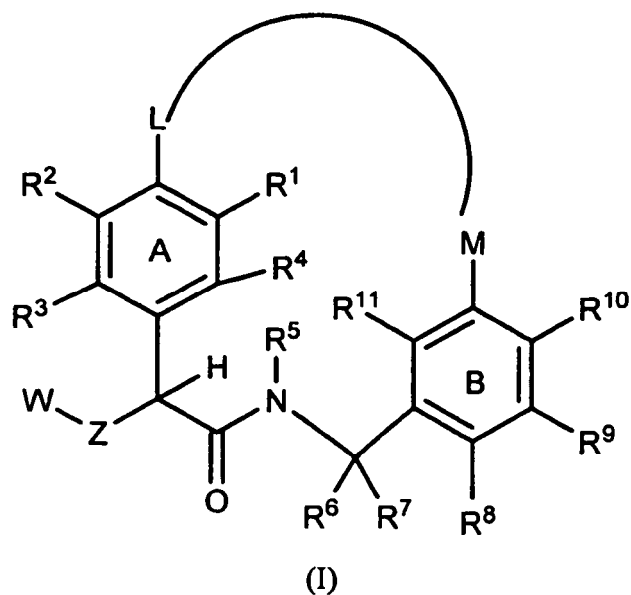
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso terapéutico.

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

Estas y otras características de la invención se describirán de manera ampliada según continúe la divulgación.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula (I):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en la que:

el anillo A es fenilo;

el anillo B es fenilo;

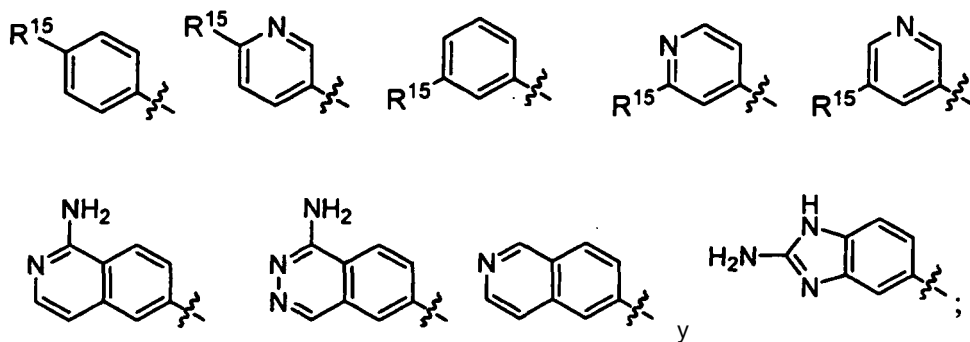
5 para las definiciones de M y L, como se escriben de izquierda a derecha, la conectividad del átomo está en el orden (anillo A)-L-M-(anillo B);

M es -CONH- o -NHSO₂-;

cuando M es -CONH-, L se selecciona de entre -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-, -XC(R¹²R¹³), -C(R¹²R¹³)Y-, -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹²R¹³)XC(R¹²R¹³)- y -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)Y-;

10 cuando M es -NHSO₂-, L se selecciona de entre -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)- y -XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-;

W está sustituido con 0-2 R¹⁴ y se selecciona de entre:



15 X es O, S o NR¹⁶;

Y es O o NR^{16a};

Z es NH;

R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, propilo, isopropilo, vinilo, alilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propinilo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

20 R² es H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^b, CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, CN, NO₂, -NR^cR^d, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -NR^cC(O)R^a, -C(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^b, -NR^cC(O)NR^cR^d, -OC(O)NR^cR^d, -SO₂NR^cR^d, -NR^cSO₂NR^cR^d, -NR^cSO₂R^b, -NR^cSO₂CF₃, -SO₂CF₃, -S(O)₂R^b, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^f, -(CH₂)₅-(heterociclo de 5 a 6 miembros), -NR^c-(heterociclo de 5 a 6 miembros), o -O-(heterociclo de 5 a 6 miembros); en la que dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y S(O)_p y está sustituido con 0-2 R^g;

25 R³ es H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^b, CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, CN, NO₂, -NR^cR^d, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -NR^cC(O)R^a, -C(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^b, -NR^cC(O)NR^cR^d, -OC(O)NR^cR^d, -SO₂NR^cR^d, -NR^cSO₂NR^cR^d, -NR^cSO₂R^b, -NR^cSO₂CF₃, -SO₂CF₃, -S(O)₂R^b, -O(CH₂)_nCO₂R^a, -SO₂NHCO^b, -CONHSO₂R^b, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, -O(bencilo sustituido con CO₂R^a), o tetrazolilo;

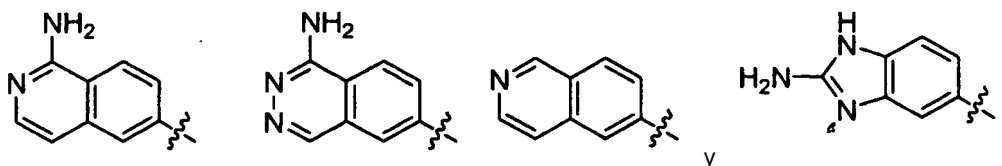
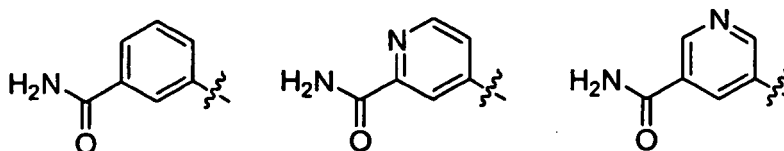
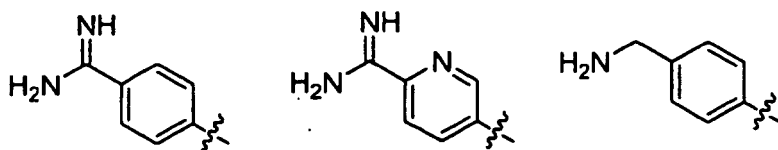
30

- como alternativa, R^2 y R^3 pueden combinarse para formar un carbociclo o un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c , O y $S(O)_p$; en la que dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^g ;
- R^4 es H;
- 5 R^5 es H, alquilo C_{1-4} , $-CH_2CO_2R^a$, $-CH_2C(O)NR^cR^d$, $-CH_2CH_2CO_2R^a$, $-CH_2CH_2C(O)NR^cR^d$, $-CH_2CH_2OR^a$ o $-CH_2CH_2CH_2OR^a$;
- R^6 es H, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, CN, alquilo C_{1-4} , $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-CH_2CO_2R^a$ o $-CH_2C(O)NR^cR^d$;
- R^7 es H;
- R^8 es H, F, Cl, Br, CN, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , NO_2 , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_n-OR^a$, $-(CH_2)_n-SR^b$, $-(CH_2)_n-NR^cR^d$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2R^b$, $-SO_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_n$ -fenilo, o $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$, en la que dicho fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^g ;
- 10 R^9 es H, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;
- cada uno de R^{10} y R^{11} es H;
- 15 R^{12} y R^{13} son, independientemente en cada caso, H, F, Cl, OR^a , SR^b , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , CN, NO_2 , $-NR^cR^d$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^cC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^b$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(O)OR^a$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^b$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_2R^b$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , $-(CH_2)_s$ -carbociclo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f , $-(CH_2)_s$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros), $-NR^c$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros), o $-O$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros); en la que dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c , O y $S(O)_p$ y está sustituido con 0-2 R^{g1} ;
- 20 como alternativa, cualesquiera dos R^{12} o R^{13} unidos al mismo carbono o a dos carbonos adyacentes pueden combinarse para formar un carbociclo o un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c , O y $S(O)_p$, en la que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^g ;
- 25 como alternativa, dos R^{12} o R^{13} en el mismo átomo de carbono puede reemplazarse por oxo; opcionalmente, dos R^{12} o R^{13} en átomos de carbono adyacentes en L pueden reemplazarse por un doble o triple enlace entre los dos átomos de carbono;
- R^{14} es, independientemente en cada caso, CN, F, Cl, Br, I, OH, $N(R^{17}R^{17})$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;
- 30 R^{15} es, independientemente en cada caso $-C(=NH)NH_2$, $N(R^{17}R^{17})$, $-C(R^{17}R^{17})N(R^{17}R^{17})$, o $-CONH_2$;
- R^{16} es, independientemente en cada caso, H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, bencilo, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(O)OR^b$, $-SO_2NR^cR^d$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_2R^b$, o $-(CH_2)_s$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros); en la que dicho alquilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^e , dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f y dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c , O y $S(O)_p$ y está sustituido con 0-2 R^g ;
- 35 R^{16a} es, independientemente en cada caso, H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, bencilo, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(O)OR^b$, $-SO_2NR^cR^d$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_2R^b$, o un heterociclo de 5 a 6 miembros; en la que dicho alquilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^e , dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f y dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c , O y $S(O)_p$ y está sustituido con 0-2 R^g ;
- 40 R^{17} es, independientemente en cada caso, H o Me;
- R^a es, independientemente en cada caso, H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o bencilo; en la que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^e , y dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;
- 45 R^b es, independientemente en cada caso, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o bencilo; en la que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^e , y dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;
- R^c y R^d son, independientemente en cada caso, H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o bencilo; como alternativa, R^c y R^d , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos más seleccionados entre N, O y $S(O)_p$; en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;
- 50 R^e es, independientemente en cada caso, F, CF_3 , OH o alcoxi C_{1-3} ;
- R^f es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CF_3 , OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;
- R^{f1} es, independientemente en cada caso, R^f , $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-CONHSO_2R^b$ o $-CH_2CONHSO_2R^b$;
- 55 R^g es, independientemente en cada caso, =O, F, Cl, Br, CF_3 , OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;
- R^{g1} es, independientemente en cada caso, R^g , $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-CONHSO_2R^b$ o $-CH_2CONHSO_2R^b$;
- n, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2; y
- s, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.

60 En un segundo aspecto, la presente invención incluye los compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

M es $-CONH-$;

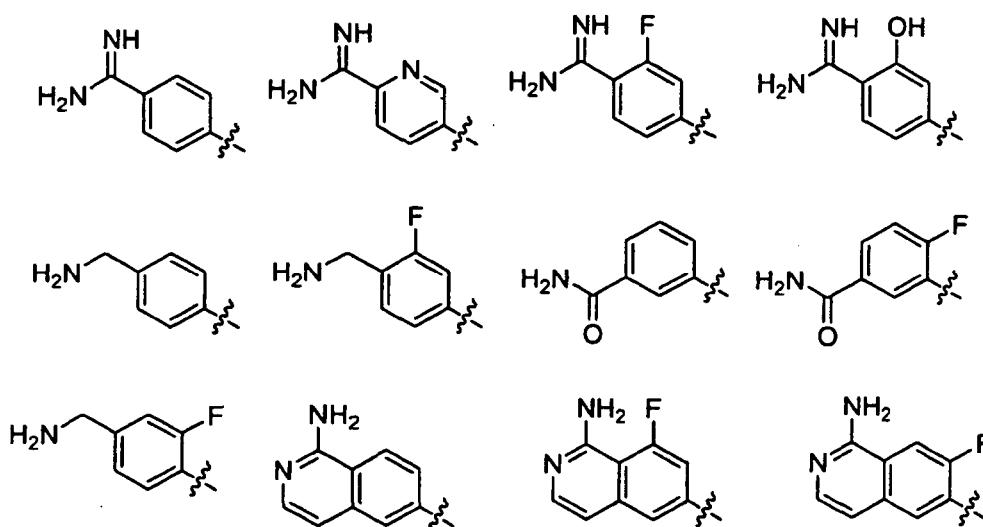
W está sustituido con 0-2 R¹⁴ y se selecciona de entre:

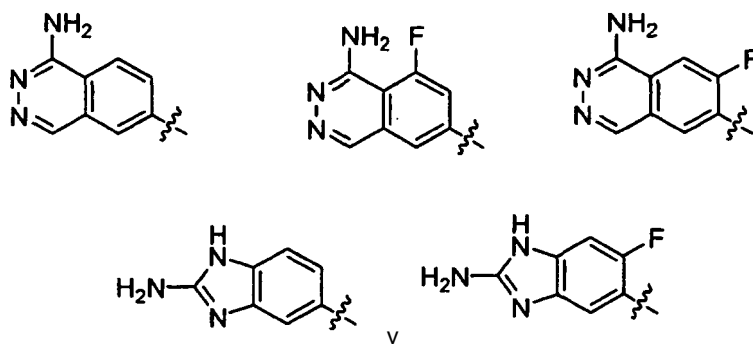


- 5 R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, vinilo, 2-propenilo, alilo, etinilo, 1-propinilo, metoxi, etoxi o ciclopropilo;
 R⁸ es H, alquilo C₁₋₆, OR^a, -CONR^cR^d, -SO₂R^b, -SO₂NR^cR^d, fenilo, o un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R⁹;
 R⁹ es H; y
 R¹⁴ es, independientemente en cada caso, F, Cl, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi.

- 10 En un tercer aspecto, la presente invención incluye los compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma de profármaco de los mismos, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

- 15 M es -CONH-;
 L se selecciona de entre -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹²R¹³)NR¹⁶C(R¹²R¹³)-, -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)Y-, C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-, -OC(R¹²R¹³)- o -C(R¹²R¹³)Y-;
 W se selecciona de entre:





Y es O o NMe,

R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, vinilo, 2-propenilo, etinilo, metoxi o etoxi;

R² es H, F, Cl, Br, -OR^a, -SR^b, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CN, NO₂, -NR^cR^d, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -NR^cC(O)R^a, -C(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^b, -OC(O)OR^b, -NR^cC(O)NR^cR^d, -OC(O)NR^cR^d, -SO₂NR^cR^d, -NR^cSO₂NR^cR^d, -NR^cSO₂R^b, -S(O)₂R^b, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alquenilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, alquinilo C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, -carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^f, -(heterociclo de 5 a 6 miembros), -NR^c-(heterociclo de 5 a 6 miembros), o -O-(heterociclo de 5 a 6 miembros); en la que dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y S(O)_p y está sustituido con 0-2 R^g;

R³ es H, F, Cl, Me, OCH₂CO₂H;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₄, -CH₂CO₂R^a o -CH₂C(O)NR^cR^d;

R⁶ es H, alquilo C₁₋₄, -CO₂R^a, -C(O)NR^cR^d, -CH₂CO₂R^a o -CH₂C(O)NR^cR^d;

R⁸ es -CONR^cR^d, -SO₂R^b, -SO₂NR^cR^d o 4-morfolino;

R⁹ es H;

R¹² y R¹³ son, independientemente en cada caso, H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o ciclopropoxi, con la condición de que no más de dos de R¹² y R¹³ en L sean distintos de H; y

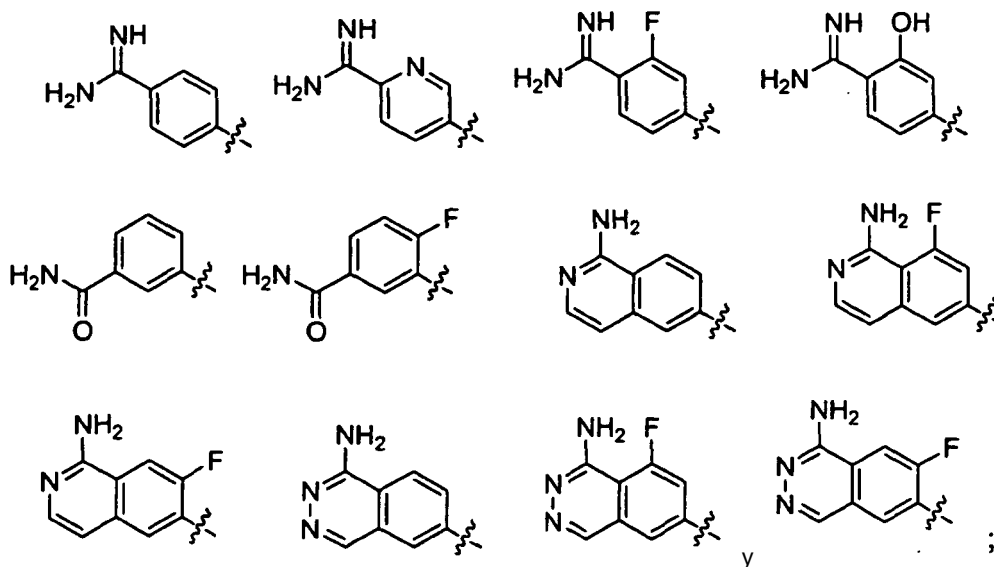
R¹⁶ es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)R^a, -C(O)NR^cR^d, -C(O)OR^b o -S(O)₂R^b.

En un cuarto aspecto, la presente invención incluye los compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma de profármaco de los mismos, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que:

M es -CONH-;

L se selecciona de entre -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)CH₂-, -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)O-, -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)NMe-, -C(R¹²R¹³)N(C=OCH₃)CH₂-, -C(R¹²R¹³)NHCH₂-, -C(R¹²R¹³)CH₂- y -OCH₂-;

W se selecciona de entre:



R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi;

R² es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi;

R³ es H;

R⁵ es H, metilo, etilo o -CH₂CO₂H;

R⁶ es H, metilo, etilo, -CO₂H o -CH₂CO₂H; y
R⁸ es -CONR^cR^d o -SO₂R^b.

En un quinto aspecto, la presente invención incluye los compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o forma de profármaco de los mismos, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

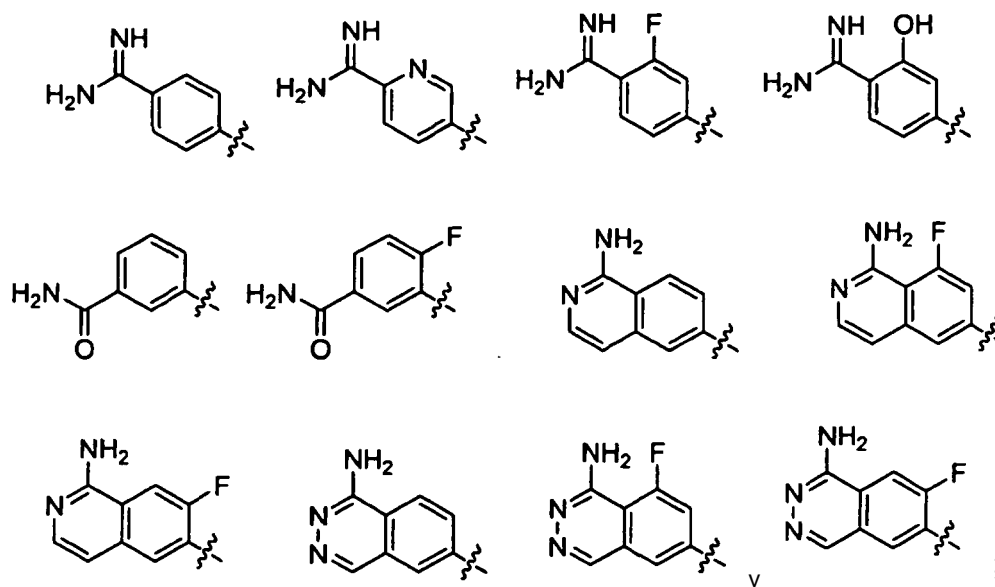
5

cuando M es -CONH-; L se selecciona de entre -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -O(CH₂)-, -(CH₂)₂O-, -CH(Me)CH₂O-, -C(Me)₂CH₂O-, -CH₂CH(Me)O-, -CH(Et)CH₂O-, -CH₂CH(Et)O-, -CH₂OCH₂-, -(CH₂)₂NMe-, -CH₂NHCH₂- y -CH₂N(Ac)CH₂-;

cuando M es -NHSO₂-, L se selecciona de entre -(CH₂)₂- y -(CH₂)₃-;

10

W se selecciona de entre:



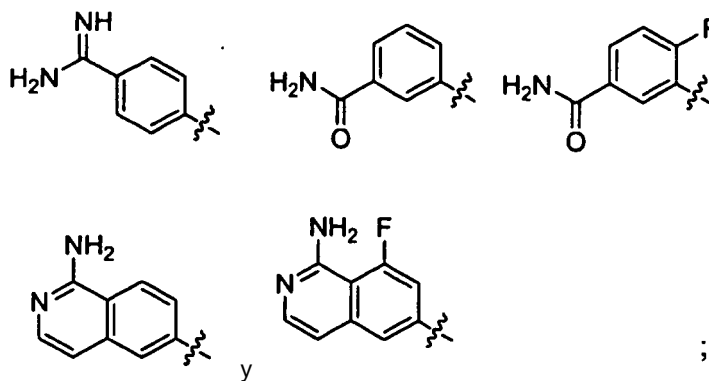
R¹ es H, Cl, Br, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
R² es H, Cl, Br, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
R³ es H;
R⁵ es H, alquilo C₁₋₄, -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂Et;
R⁶ es H, alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂Et;
R⁸ es H, -SO₂(alquilo C₁₋₄) o -S(alquilo C₁₋₄); y
R⁹ es H.

15

En un sexto aspecto, la presente invención incluye los compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, dentro del alcance del quinto aspecto, en la que:

20

W se selecciona de entre:



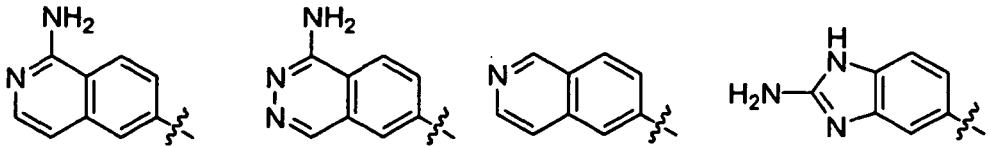
25

R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi;
R² es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi;
R⁵ es H, metilo, etilo o -CH₂CO₂H;

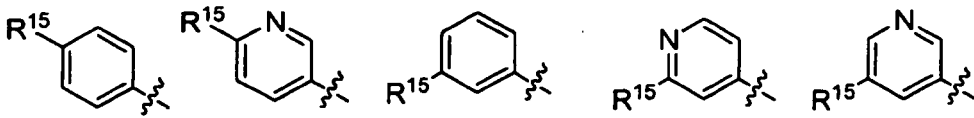
R⁶ es H, metilo, etilo, -CO₂H, -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂Et; y
 R⁸ es H, -SO₂Et, -SO₂(i-Pr), -SO₂(t-Bu), o -S(i-Pr).

En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 5 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: W está sustituido con 0-2 R¹⁴ y se selecciona de entre:

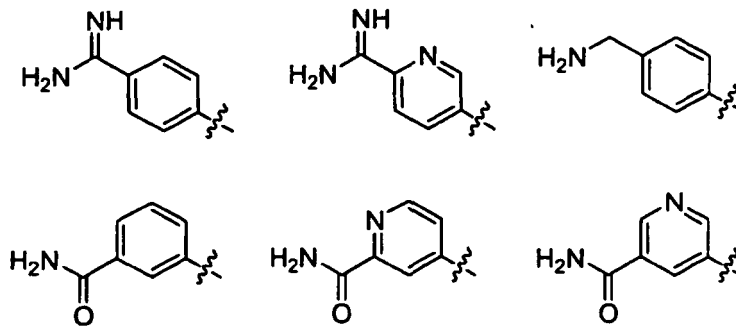


- 10 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: W está sustituido con 0-2 R¹⁴ y se selecciona de entre:

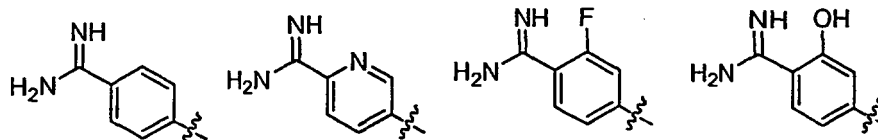


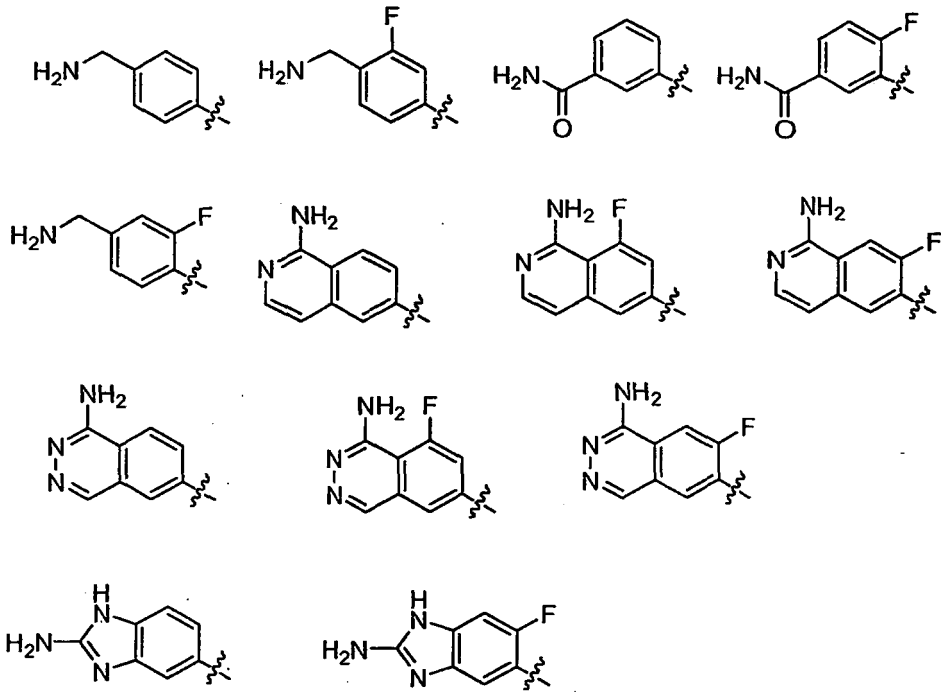
En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: W está sustituido con 0-2 R¹⁴ y se selecciona de entre:

15

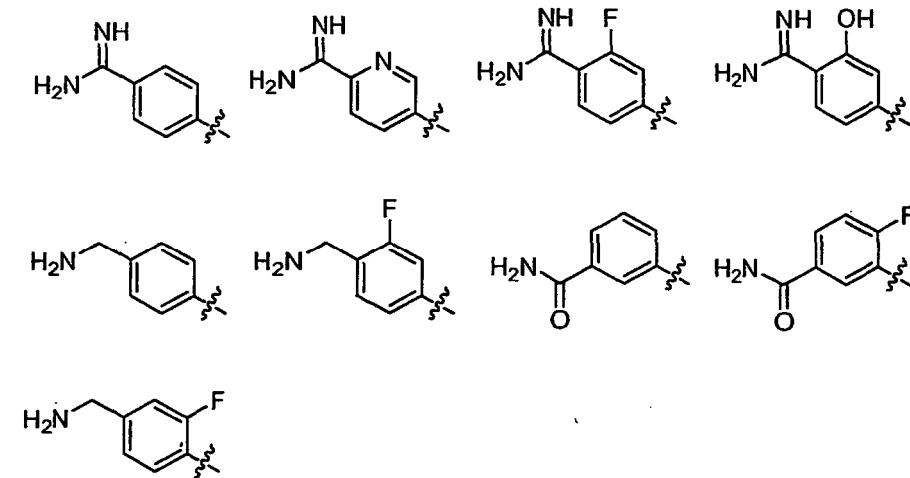


En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: W se selecciona de entre:

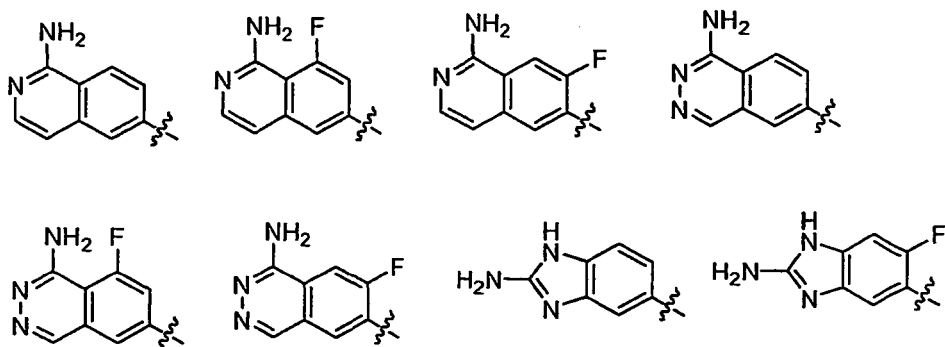




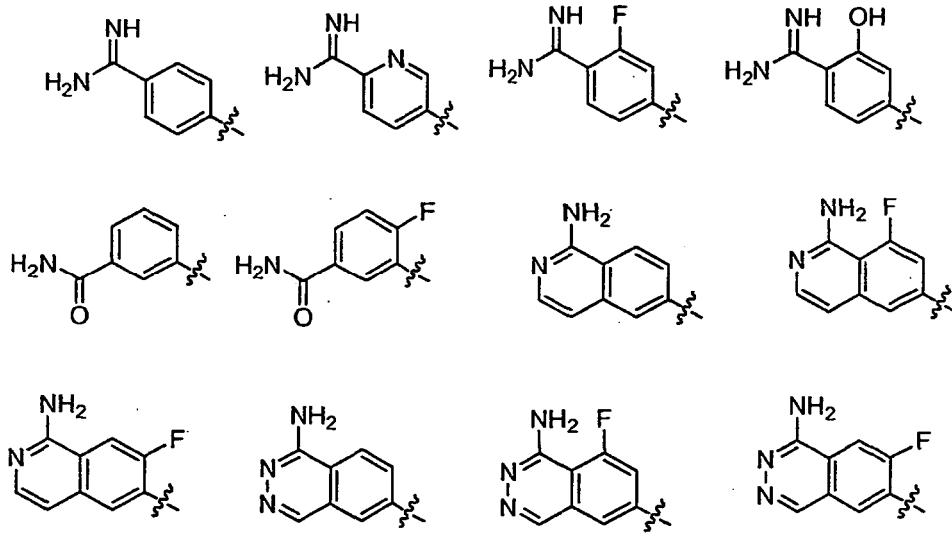
En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: W se selecciona de entre:



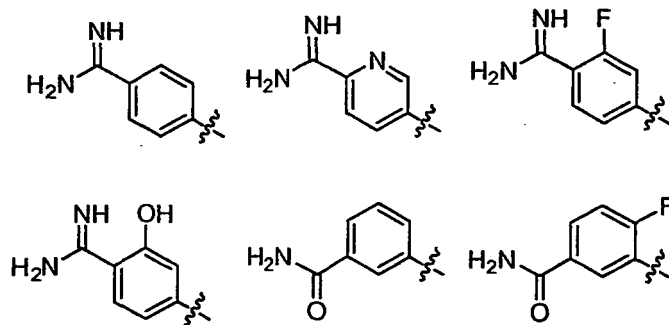
En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: W se selecciona de entre:



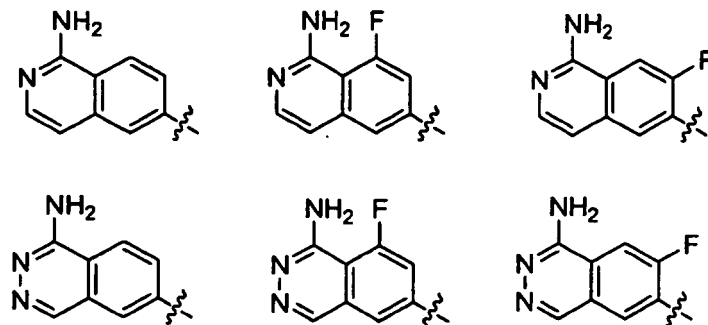
En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: W se selecciona de entre:



En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: W se selecciona de entre:



5 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: W se selecciona de entre:



En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: X es O, S o NH.

En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: X es O.

En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: X es S.

10 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: X es NR¹⁶.

En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: X es NH.

En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: Y es O o NMe.

- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: Y es O.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: Y es NR^{16a}.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: Y es NMe.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: Y es NH.
- 5 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, vinilo, 2-propenilo, alilo, etinilo, 1-propinilo, metoxi, etoxi o ciclopropilo.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, vinilo, 2-propenilo, etinilo, metoxi o etoxi.
- 10 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi;
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R² es H, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^b, CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, CN, NO₂, -NR^cR^d, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -NR^cC(O)R^a, -C(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^b, -NR^cC(O)NR^cR^d, -OC(O)NR^cR^d, -SO₂NR^cR^d, -NR^cSO₂NR^cR^d, -NR^cSO₂R^b, -NR^cSO₂CF₃, -SO₂CF₃, -S(O)₂R^b, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, alquino C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^e, carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^f, -(CH₂)_s-(heterociclo de 5 a 6 miembros), -NR^c-(heterociclo de 5 a 6 miembros), o -O-(heterociclo de 5 a 6 miembros); en los que dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O, y S(O)_p y está sustituido con 0-2 R^g.
- 15 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R² es H, Cl, Br, metilo, etilo, vinilo, 2-propenilo, etinilo, metoxi o etoxi.
- 20 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R² es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R³ es H, F, Cl, Me, OCH₂CO₂H.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R³ es H.
- 25 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R⁵ es H, alquilo C₁₋₄, -CH₂CO₂R^a o -CH₂C(O)NR^cR^d.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R⁵ es H, metilo, etilo o -CH₂CO₂H.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R⁶ es H, alquilo C₁₋₄, -CO₂R^a, -C(O)NR^cR^d, -CH₂CO₂R^a o -CH₂C(O)NR^cR^d.
- 30 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R⁶ es H, metilo, etilo, -CO₂H o -CH₂CO₂H.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R⁸ es, F, Cl, Br, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCF₃, SCF₃, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-OR^a, -(CH₂)_n-SR^b, -(CH₂)_n-NR^cR^d, -CONR^cR^d, -SO₂R^b, -SO₂NR^cR^d, -(CH₂)_n-fenilo, o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en los que dicho fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^g.
- 35 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R⁸ es alquilo C₁₋₆, OR^a, -CONR^cR^d, -SO₂R^b, -SO₂NR^cR^d, fenilo, o un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en los que dicho fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^g.
- 40 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R⁸ es -CONR^cR^d, -SO₂R^b, -SO₂NR^cR^d o 4-morfolino.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R⁸ es -CONR^cR^d o -SO₂R^b.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R⁹ es H.
- En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R¹⁴ es, independientemente en cada caso, F, Cl, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi.
- 45 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R¹⁶ es H, alquilo C₁₋₄, -C(O)R^a, -C(O)NR^cR^d, -C(O)OR^b o -S(O)₂R^b.

En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R¹⁶ es, independientemente en cada caso, H o alquilo C₁₋₆.

En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R¹⁶ es H.

En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R¹⁶ es alquilo C₁₋₆.

- 5 En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R^{16a} es, independientemente, en cada caso, H o alquilo C₁₋₆.

En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R^{16a} es H.

En otra realización la presente invención proporciona compuestos en los que: R^{16a} es alquilo C₁₋₆.

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

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

- 15 En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para fabricar uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo intermedio para fabricar uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o una forma solvato del mismo para su uso en la modulación de la cascada de la coagulación.

En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o una forma solvato del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos tromboticos o tromboembolicos.

- 25 En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembolicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembolicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembolicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembolicos cerebrovasculares venosos.

- 30 En otra realización, el trastorno tromboembólico se selecciona de entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio primario, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, y trombosis a consecuencia de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que favorece la trombosis.

- 35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o una forma solvato del mismo en una cantidad eficaz para tratar un trastorno tromboembólico para su uso en el tratamiento de un paciente que necesite tratamiento para un trastorno tromboembólico.

- 40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o una forma solvato del mismo, en una cantidad eficaz para tratar un trastorno tromboembólico.

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre uno o más agentes de apertura de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores del intercambiador sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de la ATPasa, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de remplazo hormonal, moduladores de receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, hormona de crecimiento y/o agentes secretagogos de la hormona de crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes para bajar el colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico, y agentes que imitan el estado preisquémico y/o el aturdimiento miocárdico, o una combinación de los mismos.
- 50

- 5 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el o los agentes terapéuticos adicionales son un agente antihipertensivo seleccionado de los inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor de la AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas del receptor ETA, antagonistas duales de los receptores ETA/AT-1, e inhibidores de la vasopectidasa, un agente antiarrítmico
- 10 seleccionado de los inhibidores de la IKur, un agente anticoagulante seleccionado de los inhibidores de la trombina, activadores de la antitrombina-III, los activadores del cofactor II de la heparina, otros inhibidores del factor VIIa, otros inhibidores de la calicreína plasmática, antagonistas del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI), inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa, e inhibidores del factor XIa, o un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueantes de GPII/IIIa, antagonistas del receptor activado por proteasas (PAR-1), inhibidores de la fosfodiesterasa-III, antagonistas del receptor P2Y₁, antagonistas del receptor P2Y₁₂, antagonistas del receptor del tromboxano, inhibidores de la ciclooxigenasa-1, y aspirina, o una combinación de los mismos.
- 15 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante del canal del calcio, un bloqueante del canal del potasio, un agente que baje el colesterol/lípidos, o una combinación de los mismos.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre la warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, hirudina disulfato, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, o una combinación de los mismos.
- 25 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el o los agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.
- En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es un agente antiplaquetario seleccionado entre el clopidogrel y la aspirina o una combinación de los mismos.
- 30 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso terapéutico.
- En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico o tromboembólico.
- 35 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.
- En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno trombótico o tromboembólico.
- 40 En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo fabricado, que comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica que se ubica en el primer envase, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que manifiesta que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno trombótico o tromboembólico.
- 45 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo artículo fabricado, que además comprende: (d) un segundo envase; en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo envase y un componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo envase.
- 50 En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo artículo fabricado, que comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica que se ubica en el primer envase, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que manifiesta que la composición farmacéutica puede usarse en combinación con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de un trastorno trombótico o tromboembólico.
- 55 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un nuevo artículo fabricado, que además comprende: (d) un segundo envase; en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo envase y un componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo envase.

Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención señalados en el presente documento. Se sobrentiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención se pueden tomar junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones más preferidas adicionales. También se sobrentiende que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es por sí mismo una realización preferida independiente. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con todos y cada uno de los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Definiciones

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse de forma ópticamente activa o racémica. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis usando materiales de partida ópticamente activos o catalizadores ópticamente activos. Los isómeros geométricos de dobles enlaces, tales como olefinas y dobles enlaces C=N también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Son objeto todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas), racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica se indique específicamente. Cuando no se hace mención específica de la configuración (*cis*, *trans* o *R* o *S*) de un compuesto (o de un carbono asimétrico, entonces se pretende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Todos los procedimientos usados para preparar los compuestos de la presente invención e intermedios preparados en la misma se consideran como parte de la presente invención. Cuando se prepararan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención, y sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen en consecuencia. Ha de apreciarse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Los compuestos de la invención pueden estar en la forma libre o de hidrato.

Preferentemente, el peso molecular de los compuestos de la presente invención es menor de aproximadamente 500, 550, 600, 650, 700, 750 ó 800 gramos por mol. Preferentemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 800 gramos por mol. Más preferentemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 700 gramos por mol. Incluso más preferentemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 600 gramos por mol.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Cuando se dice que un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el átomo de carbono del grupo carbonilo o un átomo de carbono del doble enlace sean parte (es decir, dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que están formados entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En casos en los que haya átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, mCPBA y/o peróxido de hidrógenos) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto nitrógeno como su derivado N-óxido (N → O). En casos en los que hay átomos de carbono cuaternarios en los compuestos de la presente invención, estos pueden reemplazarse por átomos de silicio, siempre que no formen un enlace Si-N o Si-O.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R^e, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R^e, y R^e en cada caso se selecciona independientemente entre la definición de R^e.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo de carbono en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula determinada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Únicamente se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Además,

por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos para que uno o más de sus hidrógenos se reemplacen por otro grupo químico. Ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, y similares.

5 "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de una configuración lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono y uno o más enlaces carbono-carbono sin sustituir que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de una configuración lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupo alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

15 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluye sistemas de anillos mono-, bi- o poli-cíclicos. Cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

20 "Alcoxi" o "alquiloxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S-, etil-S-, y similares.

25 "Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y "contraión" se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato, y similares.

30 "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

35 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi, y similares. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S-, y similares.

40 Como se usa en el presente documento, "carbociclo" pretende indicar cualquier sistema de anillos bicíclico o tricíclico estable monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros que consiste en átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático. Ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0] bicyclodecano (decalina), [2,2,2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, o tetrahidronaftilo (tetralina). Los carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclico estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", éste pretende incluir "arilo".

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo, fenantranilo, y similares. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Hawley's

Condensed Chemical Dictionary (13ª ed.), R.J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). Los grupos arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo estable monocíclico o policíclico de 5, 6 ó 7 miembros o policíclico o heterocíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido anteriormente está condensado a un anillo benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente para dar -NO-, -SO- o -SO₂-. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos sobre carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", éste pretende incluir "heteroarilo".

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isatinoilo, isobenzo-furanilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxatiínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tiazolopiridinilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los heterociclos de 5 a 10 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los heterociclos de 5 a 6 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos condensados al anillo y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido sobre carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1.

Ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-

quinoxalina y 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar hidrocarburos monocíclicos y policíclicos aromáticos estables que incluyen al menos un heteroátomo en el miembro del anillo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo preferidos son anillos aromáticos heterocíclicos estables monocíclicos de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclicos de 7, 8, 9 ó 10 miembros que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, NH, O y S. Se apreciará que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no sea más de 1. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolil indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, S-óxido de 2,3-dihidrobenzotienilo, S-dióxido de 2,3-dihidrobenzotienilo, benzoxazolin-2-on-ilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano, y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

También se incluyen compuestos condensados al anillo y espiro que contienen, por ejemplo, los carbociclos o heterociclos anteriores.

Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo o heterociclo. Un anillo puenteadado ocurre cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N; o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Cuando se usa un anillo de puntos en una estructura del anillo, esto indica que la estructura del anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

El término "contraión" se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia.

También se proporcionan en el presente documento los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, es decir, en los que uno o más de los átomos descritos se reemplazan por un isótopo de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ¹³C o por ¹⁴C; y los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio). Dichos compuestos tienen una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para la determinación de la capacidad de un producto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana, o para el diagnóstico por imagen de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Los compuestos de la presente invención, posteriormente a su preparación, están preferentemente aislados y purificados para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor del 98 %, preferentemente el 99 %, del compuesto de la presente invención ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte para superar el aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

5 Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para obtener ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- 10 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Vol. 42, en las págs. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard, en las págs. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pág. 1-38 (1992);
- 15 d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, pág. 285 (1988); y
- e) N. Kakeya, y col., Chem Phar Bull., Vol. 32, pág. 692 (1984).

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, ed. F. D. King, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido, 1994.

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos hidrolizándose en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos tiene lugar principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral, en la que el éster *per se* está activo, o aquellos casos en los que la hidrólisis tiene lugar en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquibencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en la técnica de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye un enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas disolventes se incorporen en la estructura cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto solvatos de fase en solución como aislables. Los solvatos ejemplares incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos y similares. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

35 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" u "hospedador" engloba todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" cubre el tratamiento de una patología de un mamífero, particularmente de un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, producir la regresión de la patología.

Se entiende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación con otros principios activos para inhibir el factor VIIa o para tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, se administran en combinación, en serie o simultáneamente. La combinación de los compuestos preferentemente es una combinación sinérgica. La sinergia, como describen, por ejemplo, Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55, sucede cuando el efecto (en este caso, el efecto anticoagulante) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como agente único. En general, un efecto sinérgico como más claramente se demuestra es a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede darse en términos de menor citotoxicidad, aumento del efecto antitrombótico, o algún otro efecto beneficioso de la composición comparado con los componentes individuales.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéutico adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a los animales, en particular, mamíferos, incluyendo, por ejemplo, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores del flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes aromatizantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes,

dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores adecuados en el ámbito del nivel ordinario en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se formule; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía deseada de administración de la composición; y, la indicación terapéutica a que se dirija. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos como no acuosos, así como variadas formas de dosificación sólidas o semisólidas. Tales vehículos pueden incluir varios ingredientes diferentes y aditivos además del agente activo, incluyéndose tales ingredientes adicionales en la formulación por varias razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Se encuentran descripciones de los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables, y los factores que influyen en su selección, en varias fuentes de fácil acceso tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., 1990, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos se definen como se indica a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "µl" para microlitro o microlitros, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "atm" para atmósfera, "kPa" para kilopascales, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "TR" para tiempo de retención, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "EM" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas de ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "CL-EM" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta resolución, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, "tlc" o "TLC" para cromatografía de capa fina, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas conocidas para un experto en la técnica.

ACN es acetonitrilo,
 AcOH o HOAc es ácido acético,
 AIBN es azo-bis-isobutirilnitrilo,
 9-BBN es 9-borabicyclo[3.3.1]nonano,
 BINAP es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno,
 Bn es bencilo,
 Boc es terc-butil oxicarbonilo,
 BOM es benciloximetilo,
 BOP es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio,
 Bu es butilo,
*i*Bu o *i*-Bu es isobutilo,
t-Bu es terc-butilo,
 Cbz es carbonilbenciloxi,
 DCE es 1,2-dicloroetano,
 DCM o CH₂Cl₂ es diclorometano,
 DIBAH es hidruro de diisobutilaluminio,
 DIC es 1,3-diisopropilcarbodiimida,
 DIEA es dietilpropil amina,
 DMAP es dimetilaminopiridina,
 DME es dimetil éter,
 DMF es dimetilformamida,
 DMPU es 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona,
 DMSO es dimetilsulfóxido,
 DPPA es difenilfosforil azida,
 EDCl es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,
 Et es etilo,
 EtOH es etanol,
 EtOAc es acetato de etilo,
 Et₂O es éter dietílico
 HEPES es ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperaxin-1-etanosulfónico,
 HOAt o HOAT es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol,
 HOBt es 1-hidroxibenzotriazol hidrato
 LAH es hidruro de litio y aluminio
 LDA es diisopropilamida de litio,
 LiHMDS es bis(trimetilsilil)amida,
 mCPBA o MCPBA es ácido meta-cloroperbenzoico,
 Me es metilo,
 MeOH es metanol,
 MsCl es cloruro de metanosulfonilo,
 NaHMDS es hexametildisilazano sódico,

- NaOAc es acetato sódico,
 NBS es N-bromosuccinimida,
 OAc es acetato,
 Pd₂(dba)₃ es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0),
 Pd(PPh₃)₄ es *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio,
 Ph es fenilo,
 PMDTA es N,N,N',N',N"-pentametildietilenotriamina,
 Pr es propilo,
 PyBOP es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio,
 iPr o *i*-Pr es isopropilo,
i-PrOH o IPA es isopropanol,
 TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio,
 TBAI es yoduro de tetrabutilamonio,
 TBS es terc-butildimetilsililo,
 TBSCl es cloruro de terc-butildimetilsililo,
 TEA es trietilamina,
 TFA es ácido trifluoroacético,
 TFAA es anhídrido trifluoroacético,
 THF es tetrahidrofurano,
 TrCl es cloruro de tritilo,
 TRIS es tris(hidroximetil)aminometano,
 Tr es tritilo,
 Xantphos es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

Síntesis

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante variaciones en los mismos como se apreciará por los expertos en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se realizan. Se entenderá por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a menudo requerirá un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

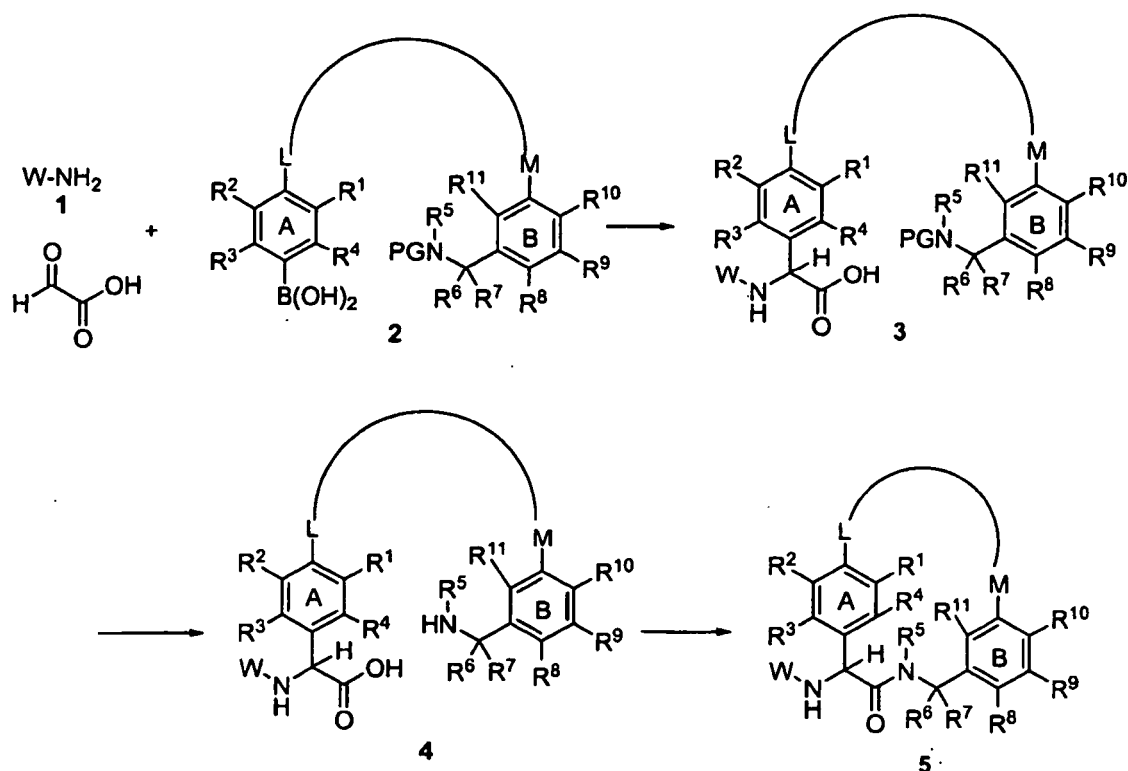
- Puede encontrarse un compendio particularmente útil de procedimientos sintéticos que pueden aplicarse a la preparación de compuestos de la presente invención en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, VCH: Nueva York, 1989. También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la selección acertada del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una fuente autorizada que describe las diferentes alternativas para el profesional capacitado es Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª Edición, 1999).

- Los compuestos que tienen la Fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con los procedimiento generales mostrados en los esquemas que se indican a continuación. Los compuestos de fórmula (I), en la que Z = NH, pueden prepararse usando el procedimiento general mostrado en el Esquema 1. Usando la reacción de ácido borónico de Petasis y Mannich (Petasis, N. A., Zavialov, I. A. J Am. Chem. Soc. 1997, 119, 445-446; Petasis, N. A., Goodman, A., Zavialov, I. A. Tetrahedron 1997, 53, 16463-16470), las aminas **1** se hacen reaccionar con ácido glioxílico y los ácidos fenil borónicos **2** para proporcionar las arilglicinas **3**. Normalmente, esta reacción se realiza en un disolvente, tal como, pero sin limitación, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, dimetilformamida, o acetonitrilo, o mezclas apropiadas de los mismos. En algunos casos, se prefieren mezclas de acetonitrilo y dimetilformamida. Los alcoholes fluorados, tales como hexafluoroisopropanol son aditivos útiles que pueden mejorar la velocidad o el rendimiento de la reacción. Si es necesario, la reacción se calienta de forma convencional o en un reactor para microondas para conseguir una velocidad de reacción práctica.

- La preparación de aminas **1** se describe a continuación en el Esquema 7 y en los procedimientos experimentales para el Intermedio 1. Además, se conoce bien en la técnica de la síntesis orgánica la preparación de aminas primarias, y están disponibles en el mercado muchas aminas primarias. La preparación de los ácidos fenilborónicos **2**, que contienen una protegida (PG = grupo protector) se describe en la síntesis de los Ejemplos 6, 8, 9, 10 y 11 y en los Esquemas 8 y 9. Además, preparación de los ácidos fenilborónicos **2** puede conseguirse a través de procedimientos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. El grupo protector PG en **2** puede ser, por ejemplo, un carbamato, tal como Boc o Cbz, o como en los Ejemplos 6, 8, 9, 10 y 11, todo el grupo PGNR⁵CR⁶R⁷ puede ser un nitrilo, que puede estar desprotegido por hidrogenación catalítica para dar una bencilamina sin sustituir. El grupo protector se retira en las condiciones apropiadas de las arilglicinas **3** para proporcionar los aminoácidos **4**. Los aminoácidos **4** pueden ciclarse para dar los macrociclos **5** en condiciones

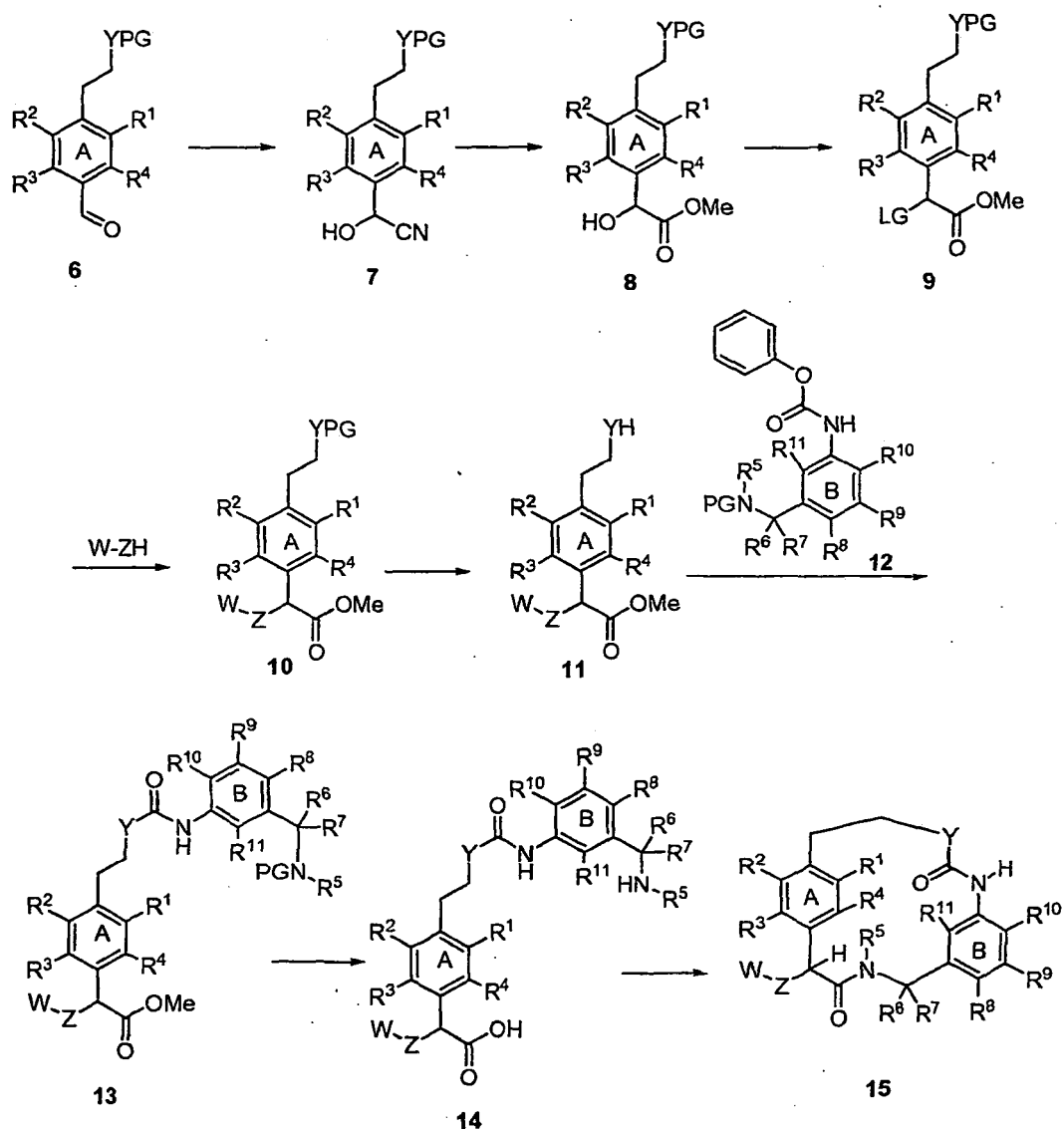
adecuadas para la formación de un enlace amida entre el ácido y la amina. Los reactivos de acoplamiento y las condiciones pueden encontrarse en Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis, Second Edition" Springer Verlag Ed, Berlín (1993) y en un artículo reciente (Montalbetti, C. A. G. N., Falque, V. Tetrahedron 2005, 61, 10819-11046). Los reactivos de acoplamiento incluyen, pero sin limitación, CDI, DIC y EDCI. Opcionalmente, puede prepararse un éster activado con el intermedio añadiendo un equivalente de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. Otros reactivos de acoplamiento incluyen, pero sin limitación, BOP o HATU, que se hacen reaccionar normalmente en presencia de una base terciaria, tal como DIEA o TEA. BOP es un reactivo preferido para la preparación de compuestos de Fórmula (I). La adición de DMAP catalítico o estequiométrico puede mejorar la velocidad o el rendimiento de la reacción. La reacción puede realizarse en disolventes, tales como, pero sin limitación, DCE, DCM, DMF, o mezclas de los mismos. Finalmente, puede ser necesario realizar la reacción de macrociclación en condiciones diluidas (concentración inicial de $4 < 0,1$ M) para favorecer la macrociclación sobre la dimerización. Dependiendo de los grupos de sustituyentes particulares presentes en los compuestos finales, las etapas de desprotección pueden requerirse antes o después de la etapa de macrociclación para proporcionar los compuestos de Fórmula (I).

Esquema 1



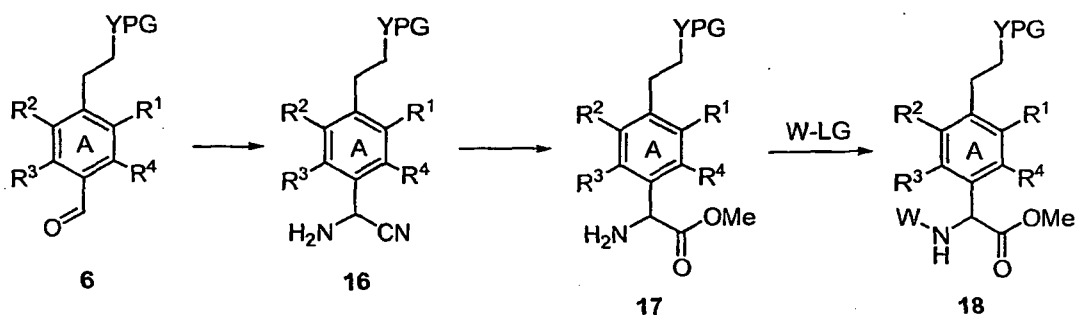
Una alternativa a la química de Petasis, que permite la síntesis de compuestos de Fórmula (I), en la que Z es NH , se muestra en el Esquema 2. Este esquema muestra un subconjunto explícito de grupos L y M , pero la química mostrada puede modificarse fácilmente por un experto en la técnica para preparar compuestos que contienen otras combinaciones de L y M . Los aldehídos de partida **6** están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los aldehídos se convierten en las cianohidrinan **7** mediante el tratamiento, por ejemplo, con cianuro potásico y sulfito ácido sódico en una mezcla de EtOAc y agua. Las cianohidrinan se hacen reaccionar con cloruro ácido en metanol, y los imidatos del intermedio se hidrolizan para proporcionar los ésteres metílicos **8**. El grupo hidroxilo en **8** se convierte en un grupo saliente (LG), tal como halógeno o sulfonato. Cloruro y triflato son los LG preferidos para esta reacción. Los nucleófilos $W-ZH$ se hacen reaccionar con **9** en un disolvente tal como DCM o DMF y en presencia de una base, tal como 2,6-lutidina, TEA o DIEA para proporcionar **10**. El grupo protector en **10** se retira y **11**, que contiene grupos nucleófilos YH se hace reaccionar con los carbamatos de fenilo **12**, o su haluro de isocianato o carbamoilo sintético equivalente para dar **13**. El éster metílico en **13** se hidroliza y el grupo protector de nitrógeno (PG) se retira para dar los aminoácidos **14**. La ciclación posterior como se describe en el Esquema 1 proporciona los macrociclos **15**.

Esquema 2



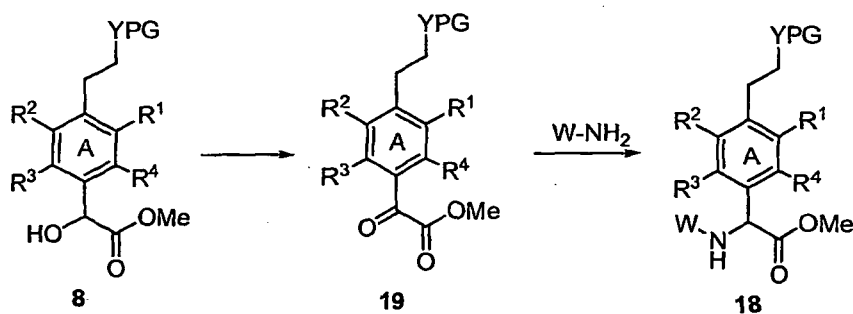
Como alternativa a los Esquemas 1 y 2, como se ilustra en el Esquema 3, los aldehídos **6** pueden condensarse con cianuro de trimetil-sililo en presencia de amoníaco para dar los aminonitrilos **16**. El tratamiento de **16** con cloruro ácido en MeOH seguido de hidrólisis con tratamiento acuoso da los amino ésteres **17**. Los amino ésteres **17** puede acoplarse con haluros o sulfonatos de arilo o heteroarilo W-LG mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los amino ésteres **17** pueden acoplarse a W-LG en presencia de un catalizador de paladio, un ligando apropiado, por ejemplo, BINAP, usando una base, tal como carbonato de cesio para proporcionar los ésteres **18**. Los ésteres **18** son un subconjunto de ésteres **10** del Esquema 2, y pueden convertirse en los compuestos de Fórmula (I) usando los procedimientos posteriores descritos en el Esquema 2.

Esquema 24



5 Se muestra otra alternativa para la introducción del grupo Z en el Esquema 4. Los hidroxi ésteres **8** se oxidan para dar los ceto ésteres **19**, usando, por ejemplo, condiciones de Swern o MnO₂. La aminación reductora posterior con aminas primarias W-NH₂, usando, por ejemplo, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente, tal como DCM o acetonitrilo, proporciona los amino ésteres **18**. Como se indica en los Esquemas 2 y 3, los compuestos **18** pueden convertirse en los compuestos de Fórmula (I).

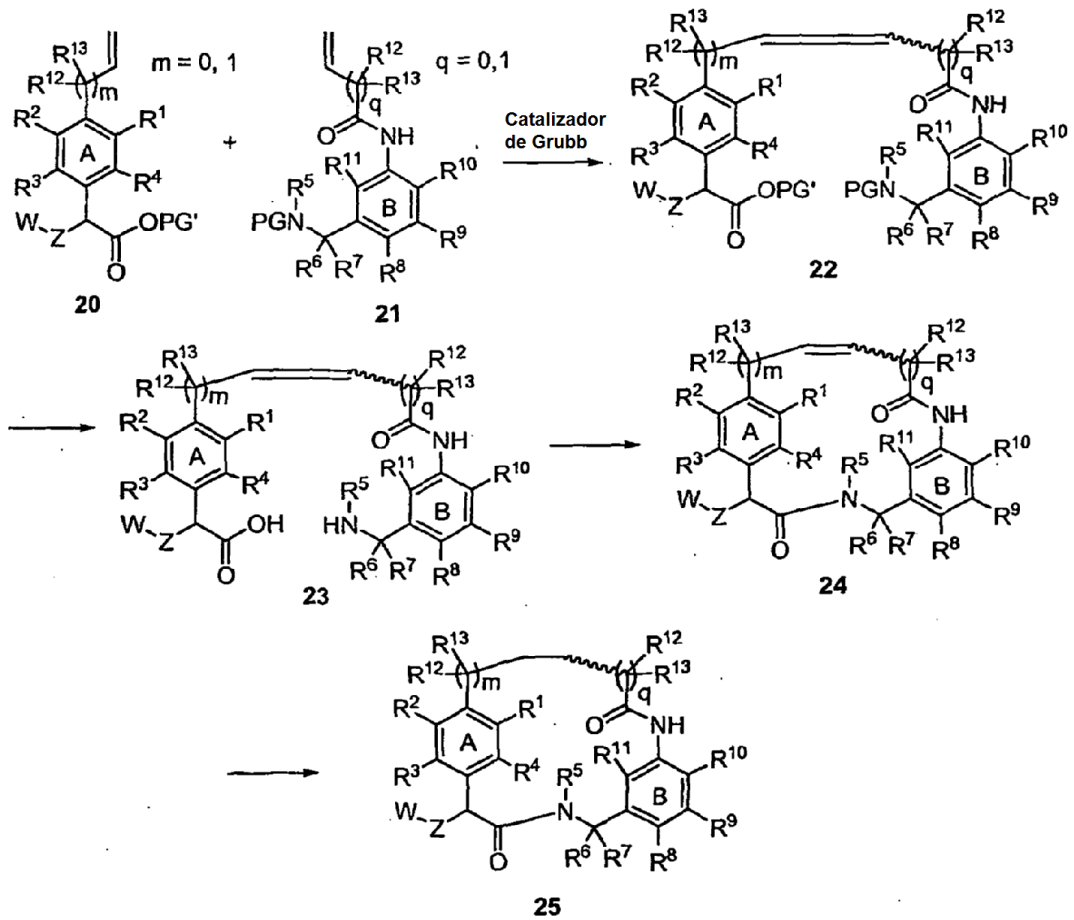
Esquema 4



10 Un grupo importante de enfoques sintéticos para los compuestos de Fórmula (I) son aquellos basados en metátesis de olefinas, como se muestra en los Esquemas 5 y 6. Para obtener artículos sobre metátesis de olefinas, véase: Trnka, T. M., Grubbs, R. H. Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18-29, y Connon, S. J., Blechert, S. Ang. Chem., Int. Ed. 2003, 42, 1900-1923. El Esquema 5 muestra una estrategia de metátesis cruzada, en la que los derivados de alilo (m = 1) o vinilo (m = 0) **20** se acoplan a derivados de vinilacetamida (q = 1) o acrilamida (q = 0) **21** usando un catalizador de metátesis de olefinas, por ejemplo, el catalizador de rutenio de segunda generación de Grubb (Cl₂(PCy₃)(IMes)Ru=CHPh). La hidrólisis del éster y la retirada del grupo protector amina proporciona los aminoácidos **23**. El posterior acoplamiento de amida como se describe en el Esquema 1, proporciona los macrociclos **24**. El doble enlace puede reducirse por hidrogenación catalítica para proporcionar los macrociclos **25** con un grupo L saturado.

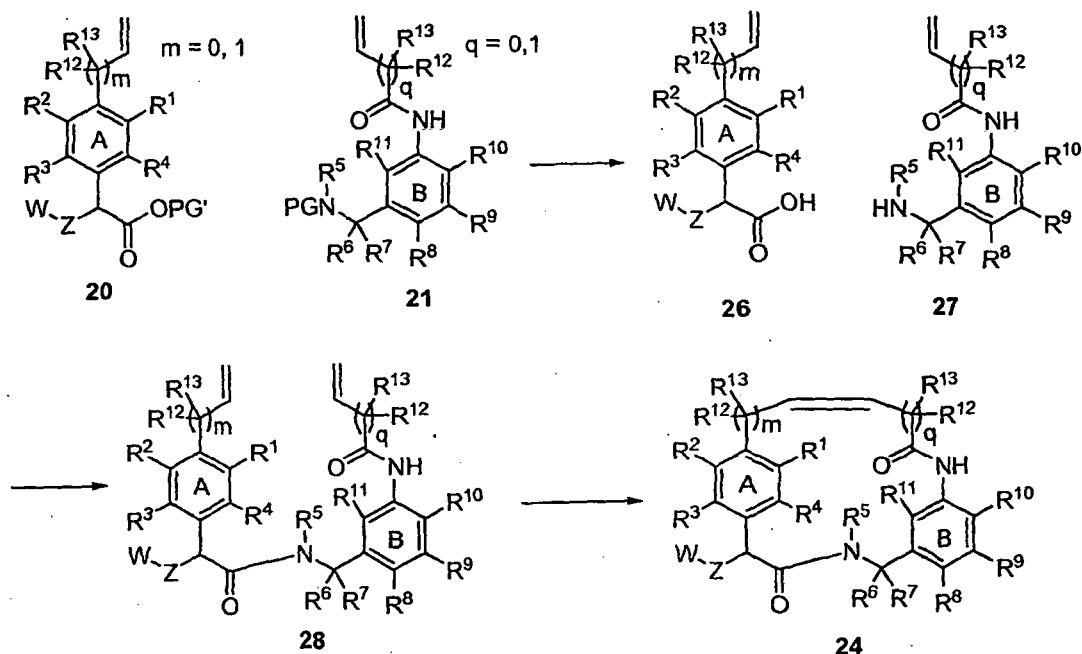
20

Esquema 25



5 El Esquema 6 muestra un enfoque de metátesis de cierre de anillo, en el que los compuestos **20** y **21** están en primer lugar independientemente desprotegidos para proporcionar los ácidos **26** y las aminas **27**. La amina y el ácido se acoplan como se describe en el Esquema 1. La metátesis de cierre de anillo posterior de la amida **28** usando, por ejemplo, el catalizador de rutenio de segunda generación de Grubb ($\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)(\text{IMes})\text{Ru}=\text{CHPh}$), proporciona los macrociclos **24**, que pueden hidrogenarse como se ha descrito en el Esquema 5.

Esquema 26

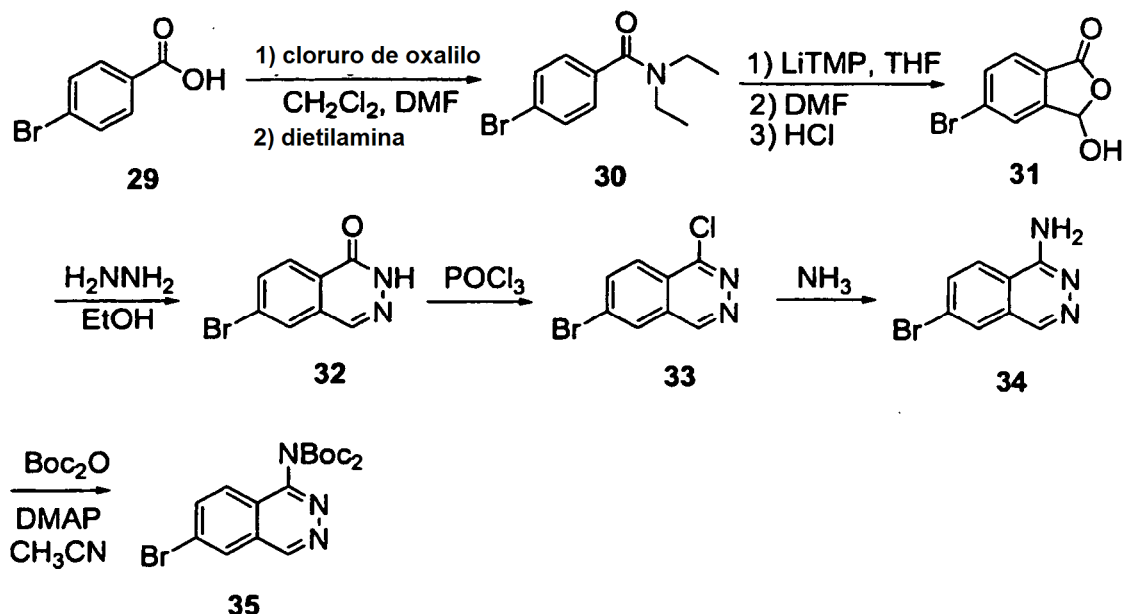


La síntesis del intermedio apropiadamente protegido (di-Boc) W-ZH para W = 1-aminoisquinolin-6-ilo y Z = NH, se describe en la sección de Ejemplos a continuación como el Intermedio 1. La 4-(N-Boc-aminometil)anilina, un intermedio apropiadamente protegido W-NH₂ para W = 4-aminometilfenilo y Z = NH, está disponible en el mercado.

5 La 3-aminobenzamida, un intermedio W-NH₂ para W = 3-carbamoiifenilo y Z = NH, también está disponible en el mercado. El (4-aminofenil)(imino)-metilcarbamato de terc-butilo, un intermedio apropiadamente protegido W-NH₂ para W = 4-amidinofenilo y Z = NH, está disponible en el mercado. Los compuestos que contienen W = 1-aminoftalazin-6-ilo y Z = NH pueden prepararse usando los procedimientos mostrados en el Esquema 3. A continuación, se muestra la síntesis de un intermedio apropiadamente protegido W-LG en el Esquema 7. El ácido 4-bromobenzoico **29** se convierte en el cloruro de ácido y se hace reaccionar con dietilamina. La dietilbenzamida resultante **30** se formula por tratamiento con tetrametilpiperidida de litio a -78 °C seguido de inactivación con DMF. La posterior ciclación en ácido clorhídrico a reflujo proporciona el hidroxifaluro **31**. El hidroxifaluro **31** se calienta a reflujo con hidrazina en etanol para proporcionar la 6-bromoftalazin-1(2H)-ona **32**. El tratamiento con oxicloriguro de fósforo proporciona la 6-bromo-1-cloroftalazina **33**, que se convierte en la 1-amino-6-bromoftalazina **34** por reacción con etilenglicol saturado con amoniacó a 130 °C. La amina se protege por reacción con dicarbonato de di-terc-butilo y 4-dimetilaminopiridina en acetonitrilo. Después, el bromuro resultante **35** puede acoplarse a un éster de fenilglicina **17** como se ha descrito en el Esquema 3.

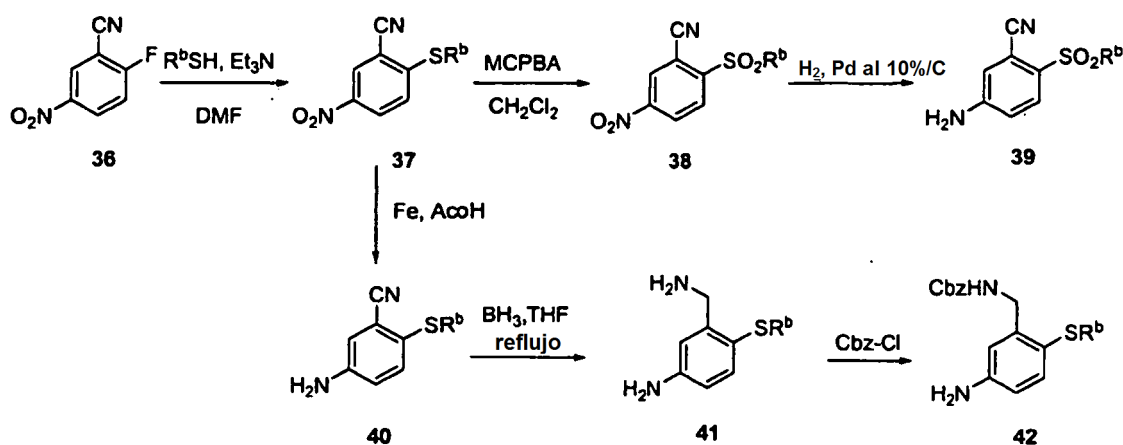
10
 15

Esquema 7



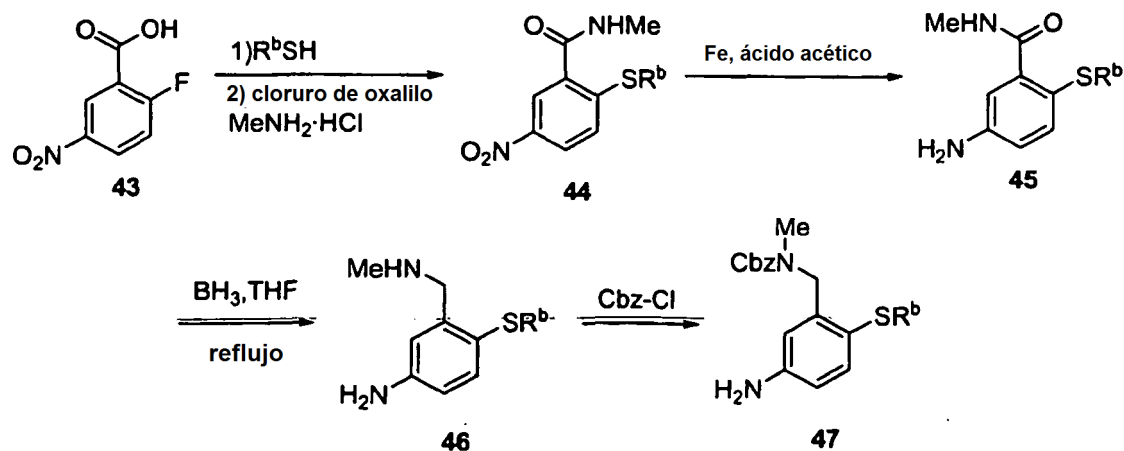
La síntesis de intermedios de bencilamina para la preparación de compuestos de Fórmula (I) se muestra en los Esquemas 8 y 9. El Esquema 8 muestra la preparación de intermedios de bencilamina, en los que $\text{R}^5 = \text{H}$. El nitrofluoruro **36** puede tratarse con tioles para proporcionar los sulfuros **37**. Los compuestos **37** pueden oxidarse con mCPBA para dar las sulfonas **38**. La hidrogenación catalítica posterior proporciona las anilinas **39**, que son intermedios útiles en la síntesis de macrociclos, en los que $\text{M} = -\text{CONH}-$. Como alternativa, la reducción en hierro/ácido acético de **37** para dar la anilina **40** seguido de la reducción en borano proporciona la bencilamina **41**. La protección posterior, por ejemplo, con Cbz-Cl y una base, proporciona los intermedios **42**, que también son útiles para la síntesis de macrociclos, en los que $\text{M} = -\text{CONH}-$. La oxidación del sulfuro para dar la sulfona puede conseguirse en una etapa posterior en la síntesis usando mCPBA. Los procedimientos para acoplar estos intermedios de bencilamina a intermedios del anillo A para proporcionar los intermedios **2** se proporcionan en los Ejemplos.

Esquema 8



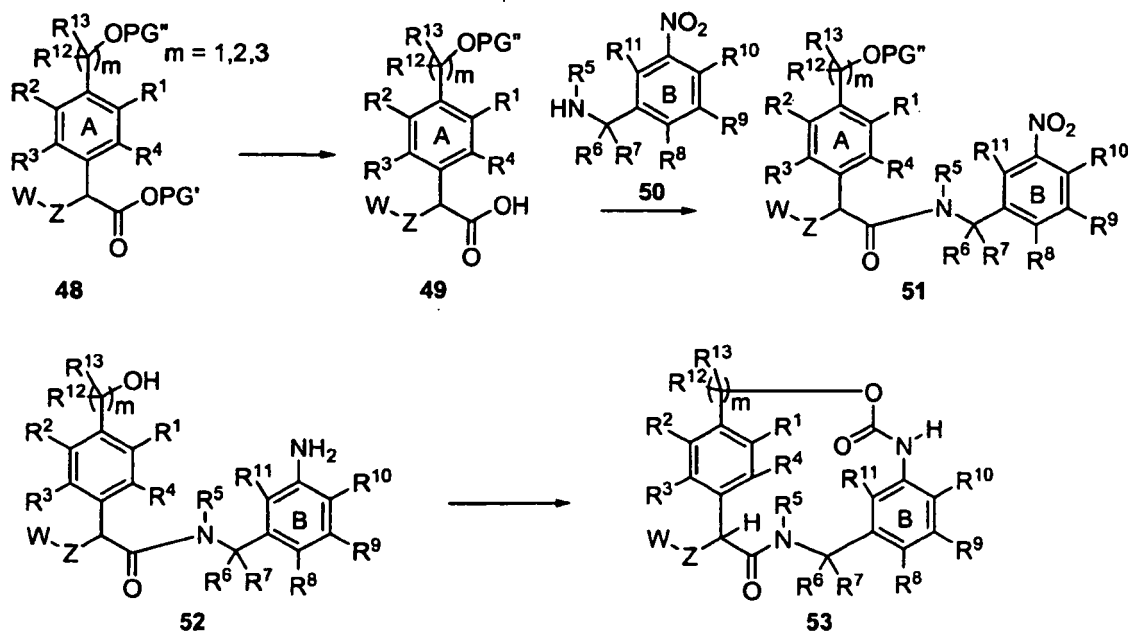
La síntesis de intermedios de bencilamina con sustituyentes R^5 distintos de H puede conseguirse como se muestra en el Esquema 9. El nitro fluoruro **43** puede tratarse con tioles para proporcionar sulfuros. Después, el ácido puede convertirse en las metil amidas **44** a través del cloruro de ácido. Las reducciones posteriores con hierro/ácido acético y borano proporcionan las bencilaminas **46**. Estas pueden protegerse, por ejemplo, como los derivados Cbz **47**, que son intermedios útiles en la síntesis de macrociclos, en los que $\text{M} = -\text{CONH}-$. La oxidación del sulfuro para dar la sulfona puede conseguirse en una fase posterior en la síntesis usando mCPBA.

Esquema 9

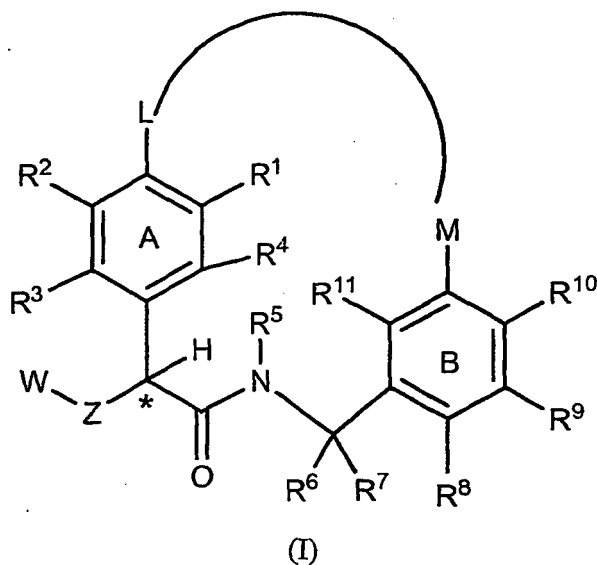


El Esquema 10 representa un procedimiento alternativo para los compuestos en los que Y = O y M = -CONH-; el cierre del anillo se realiza a través de la formación de carbamato. Los compuestos **48** (preparados de acuerdo con los Esquemas 1-4) están desprotegidos (grupo protector PG') para proporcionar los ácidos **49**, que, a su vez, están acoplados con las aminas **50** para proporcionar las amidas **51**. Tras la formación del enlace amida, una retirada del segundo grupo protector (grupo protector PG'') y la reducción del grupo nitro funcional (condiciones de reducción, tales como H₂, Pd-C o Fe, AcOH) proporcionan amino alcoholes **52**. El tratamiento de estos intermedios con fosgeno (o un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno) para generar el intermedio de cloruro carbámico *in situ*, seguido de la adición lenta de este intermedio en una mezcla de reacción básica, tal como trietilamina o base de Hunig en DCM o acetonitrilo, realiza la macrociclación para producir los compuestos **53**.

Esquema 10



Los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Por ejemplo, el átomo de carbono quiral en la Fórmula (I) (indicado con un asterisco a continuación) existe en la configuración S o R. Por lo tanto, las configuraciones estereoisoméricas de cada compuesto de Fórmula (I) se consideran parte de la invención. En una realización estereoisomérica preferida, la presente invención proporciona la configuración R en el carbono quiral indicado para todas las realizaciones de Fórmula (I), o tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

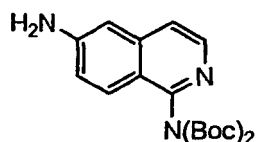


Ejemplos

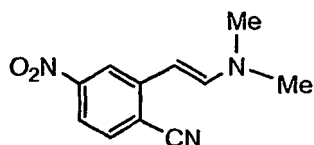
Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los procedimientos desvelados en el presente documento. Los siguientes Ejemplos demuestran un alcance parcial de la invención y no pretenden ser limitantes del alcance de la invención.

En los siguientes procedimientos experimentales, las proporciones de las soluciones expresan una relación en volumen, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos de RMN (δ) se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida (véase Still, W. C. y col. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923, para una descripción del procedimiento), se realizó en sistemas ISCO CombiFlash™ usando cartuchos rellenos previamente con SiO₂ y eluyendo con gradientes de los disolventes específicos. La cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (HPLC) se realizó en columnas HPLC C18 usando gradientes de metanol/agua que contienen ácido trifluoroacético al 0,1 %.

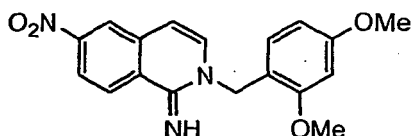
Intermedio 1: 6-Amino-1-(di-terc-butoxicarbonilamino)isoquinolina



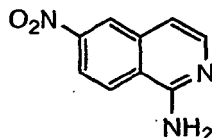
15 Intermedio 1A: (E)-2-(2-(Dimetilamino)vinil)-4-nitrobenzonitrilo



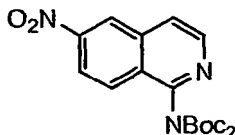
Una mezcla de 2-metil-4-nitrobenzonitrilo (5,0 g, 31 mmol) y terc-butoxibis(dimetilamino)metano (12,2 ml, 59 mmol) en DMF seca (8 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriar a ta, el DMF se retiró al vacío y el producto en bruto se trituró con hexanos/EtOAc (5:1). El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano, dando el **Intermedio 1A** (6,5 g, 97 %) en forma de un sólido de color negro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,97 (s, 6H), 5,36 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Intermedio 1B: 2-(2,4-Dimetoxibencil)-6-nitroisoquinolin-1(2H)-imina

5 El **Intermedio 1A** (4,6 g, 21,2 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (4,0 ml, 1,25 equiv.) en DMPU (10 ml) se calentaron a 140 °C durante 3 h. El disolvente se retiró by destilación al vacío y el residuo se trató con hexanos/EtOAc (1:1). El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano, dando el **Intermedio 1B** (4,6 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,96 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,5 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Intermedio 1C: 6-Nitroisoquinolin-1-amina

10 A una solución del Intermedio **1B** (11,9 g, 35 mmol) en anisol (24 ml) se le añadió TFA (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en MeOH (50 ml) y después se trató con NaHCO₃ (3,3 g, 39 mmol) en agua (200 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y se comprobó que el pH era 9-10. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, proporcionando el **Intermedio 1C** (6,0 g, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,20 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H).

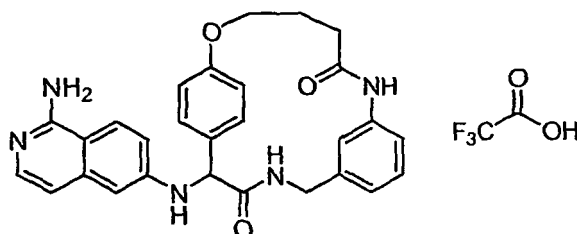
Intermedio 1D: 6-Nitro-1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolina

20 Una solución del Intermedio **1C** (25,0 g, 0,132 mol), dicarbonato de di-terc-butilo (63,4 g, 0,29 mol) y DMAP (750 mg, catalizador) en DMPU (125 ml) se agitó a 70 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (300 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recristalizó en metanol, dando el **Intermedio 1D** (54,0 g, 95,0 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (s, 18 H), 7,86 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 8,39 (dd, *J* = 9,2, 2,20 Hz, 1 H), 8,6 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H). MS(ESI) *m/z* 801 (2M +Na)+.

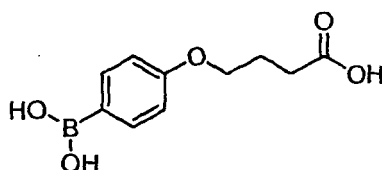
25 Intermedio 1

Una solución del Intermedio **1D** (75,0 g, 0,193 mol) en metanol/THF (500 ml/500 ml) se hidrogenó con un globo de hidrógeno en presencia de Pd/C (5 %, 5 g) durante 2,0 h. La filtración del Pd/C y la concentración dieron un sólido, que se recristalizó en metanol, dando el **Intermedio 1** en forma de un sólido de color blanco (65,7 g, 95,0 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (m, 18 H), 4,18 (s, 2 H), 6,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,99 (dd, *J* = 9,0,2,4 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H). MS(ESI) *m/z* 741 (2M + Na)+.

Ejemplo 1: **2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-16-oxa-4,11-diaza-triciclo[15.2.2.1^{6,10}]docosa-1(20),6,8,10(22),17(21),18-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético**

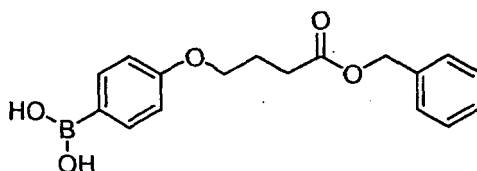


1A: Ácido 4-(4-boronofenoxi)-butírico



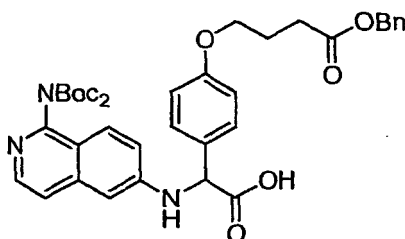
5 Un tubo con cierre hermético se cargó con ácido 4-(4-bromofenoxi)butírico (259 mg, 1,0 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (249 mg, 1,1 mmol), acetato potásico (245 mg, 2,5 mmol) y DMSO (2 ml). La suspensión de color naranja resultante se desoxigenó mediante rociado con gas nitrógeno. Se añadió un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (30 mg, 0,041 mmol), y el tubo se cerró herméticamente firmemente y se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico (1 N), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x) y se secó (MgSO₄). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 15 % en DCM), dando el éster 2,2-dimetil-1,3-propanodiol borónico de **1A**. Este material se disolvió en éter dietílico y se lavó con NaOH (2 N, 2 x). Las fases acuosas se lavaron con éter dietílico, se combinaron y se acidificaron a pH 4 con ácido clorhídrico (6 N). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, proporcionando **1A** (210 mg, 94 %) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,06 (m, 2H), 2,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,88 (s a, 2H), 7,62 (d a, 2H).

1B: Ácido 4-(3-benciloxicarbonil-propoxi)-fenilborónico



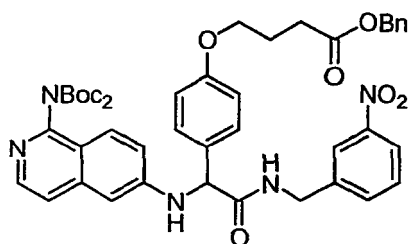
20 Una solución de **1A** (200 mg, 0,89 mmol), bicarbonato potásico (313 mg, 3,1 mmol) y bromuro de bencilo (0,163 ml, 1,4 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 60 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y ácido clorhídrico (1 N). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 30 al 100 % en hexano), proporcionando **1B** (86 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,08 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,84 (2 x d, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,7-7,5 (2 x d, 2H).

25 **1C: éster bencilico del ácido 4-{4-[(1-di-terc-butoxicarbonilamino-isoquinolin-6-ilamino)-carboximetil]-fenoxi}-butírico**



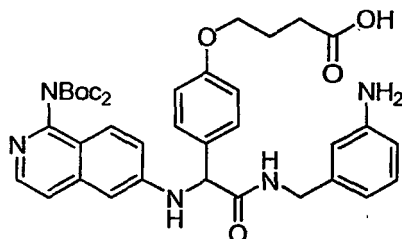
Una solución de **1B** (82 mg, 0,26 mmol), el **Intermedio 1** (72 mg, 0,20 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (22 mg, 0,24 mmol) en DCE (1 ml) se calentó a 100 °C durante 10 min en un reactor para microondas. Esta solución se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 15 % en DCM), dando **1C** contaminado con **1B** (110 mg, 2,5:1 de **1C/1B**, rendimiento del 68 % en base al contenido de **1C**) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 686,3 (M+H)⁺.

1D: éster bencilico del ácido 4-[4-[(1-di-terc-butoxicarbonilamino-isoquinolin-6-ilamino)-(3-nitrobenzilcarbamoi)-metil]-fenoxi]-butírico



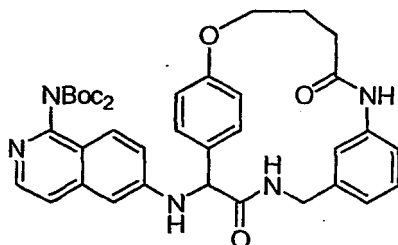
Una solución de **1C** (110 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de 3-nitrobenzilamina (36 mg, 0,19 mmol), DIEA (0,084 ml, 0,48 mmol), HOAt (22 mg, 0,16 mmol) y EDCI (62 mg, 0,32 mmol) en una mezcla de DCM (2 ml) y DMF (0,5 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trituroó con agua y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 10 % en DCM), dando **1D** (88 mg, 67 %). EM (IEN) m/z 820,3 (M+H)⁺.

1E: Ácido 4-[4-[(3-amino-bencilcarbamoi)-(1-di-terc-butoxicarbonilamino-isoquinolin-6-ilamino)-metil]-fenoxi]-butírico



Una solución de **1D** (88 mg, 0,11 mmol) en MeOH se hidrogenó (379,21 kPa (55 psi)) sobre paladio al 10 % sobre carbono (36 mg) durante tres h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, dando **1E** (73 mg, 97 %) en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) m/z 700,3 (M+H)⁺.

1F: 2-(1-Di-terc-butoxicarbonilamino-isoquinolin-6-ilamino)-16-oxa-4,11-diaza-triciclo[15.2.2.1^{6,10}]docosa-1(20),6,8,10(22),17(21),18-hexaeno-3,12-diona



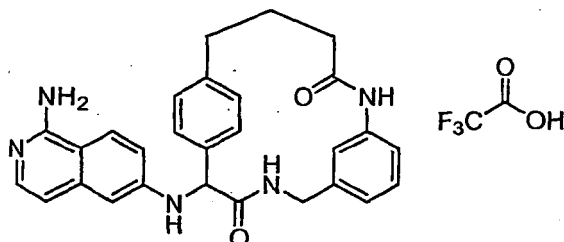
Una solución de **1E** (63 mg, 0,090 mmol), DIEA (0,047 ml, 0,27 mmol), HOAt (12 mg, 0,088 mmol) y EDCI (35 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de DCM (10 ml) y DMF (0,5 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, dando **1F**. EM (IEN) m/z 682,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

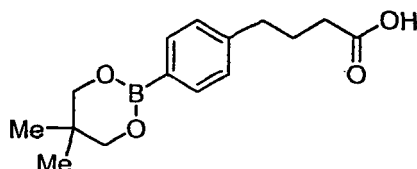
Una solución de **1F** (cantidad total de la etapa anterior + producto de una reacción a escala piloto de 2 mg y 4 mg) en EtOAc (0,5 ml) y cloruro ácido en dioxano (1 ml, 4 N) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 1** (15 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,03-2,19 (m, 2 H), 2,44-2,58 (m, 2 H), 3,95 (dd, J = 15,38,

3,52 Hz, 1 H), 4,03-4,19 (m, 2 H), 4,73 (dd, $J = 15,38, 8,35$ Hz, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 5,50 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,82 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,35$ Hz, 3 H), 7,10-7,20 (m, 3 H), 7,29 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 7,03$ Hz, 2 H), 7,52 (d, $J = 7,47$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J = 9,23$ Hz, 1 H), 8,49 (dd, $J = 7,91, 3,95$ Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 482,3 (M+H)⁺.

- 5 **Ejemplo 2:** 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético

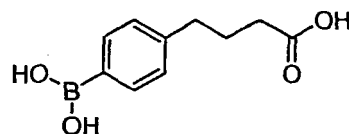


2A: Ácido 4-[4-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-fenil]-butírico



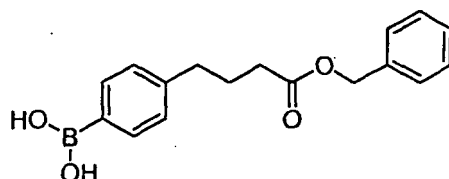
- 10 Un tubo con cierre hermético se cargó con ácido 4-bromofenil butírico (729 mg, 3,1 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2]bi[[1,3,2]dioxaborinanilo] (746 mg, 3,3 mmol), acetato potásico (736 mg, 7,5 mmol) y DMSO (4 ml). La suspensión de color naranja resultante se desoxigenó mediante rociado con gas nitrógeno. Se añadió un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) y diclorometano (66 mg, 0,090 mmol), y el tubo se cerró herméticamente firmemente y se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico (1 N), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), y se secó (MgSO₄). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 15 % en DCM), proporcionando **2A** (626 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 4H), 7,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).

20 **2B: Ácido 4-(4-boronofenil)-butírico**



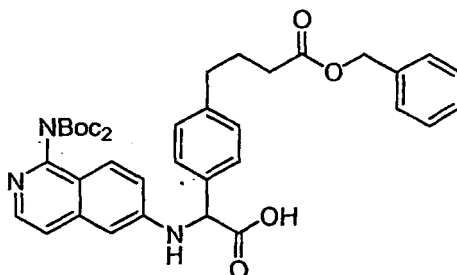
- 25 Se añadió **2A** (343 mg, 1,24 mmol) a una mezcla de éter dietílico (10 ml) y NaOH (2 ml, 2 N). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. La fase de éter se separó y después se trató con una porción más de NaOH durante 5 min. Las fases acuosas combinadas se lavaron con éter dietílico (2 x) y se acidificaron a pH 4 con ácido clorhídrico (6 N). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, proporcionando **2B** contaminado con **2A** (212 mg, 1:1 de **2B/2A**, rendimiento del 43 % en base al contenido de **2B**) en forma de un sólido de color beige.

2C: Ácido 4-(3-benciloxicarbonil-propil)-fenilborónico



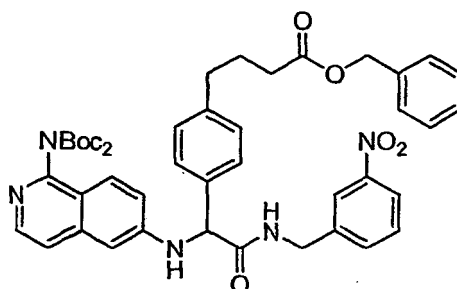
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **1B**, **2B** (212 mg, mezcla 1:1 de **2B** y **2A**) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo, proporcionando **2C** (90 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,92 (m, 2H), 2,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,62 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,25-7,35 (m, 5H), 7,69 (d, 2H).

5 **2D: éster bencilico del ácido 4-(4-[(1-di-terc-butoxicarbonilamino-isoquinolin-6-ilamino)-carboxi-metil]-fenil)-butírico**



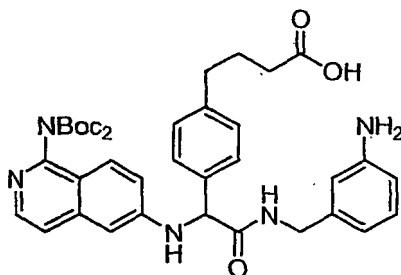
10 Una solución de **2C** (179 mg, 0,60 mmol), el **Intermedio 1** (179 mg, 0,50 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (55 mg, 0,60 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y DMF (0,2 ml) se calentó a 100 °C durante 10 min en un reactor para microondas. La reacción se repitió dos veces más a la misma escala, y las mezclas de reacción combinadas se concentraron al vacío, se trituraron con agua y después se purificaron por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 15 % en DCM), dando **2D** (630 mg, 52 %) en forma de una espuma naranja. EM (IEN) *m/z* 670,4 (M+H)⁺.

2E: éster bencilico del ácido 4-(4-[(1-di-terc-butoxicarbonilamino-isoquinolin-6-ilamino)-(3-nitro-bencilcarbamoil)-metil]-fenil)-butírico



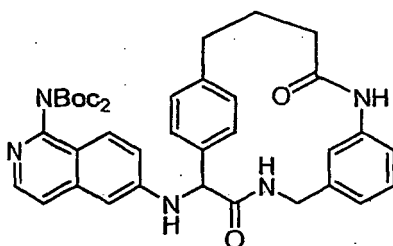
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **1D**, **2D** (59 mg, 0,089 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de 3-nitrobencilamina, dando **2E** (56 mg, 80 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z* 804,3 (M+H)⁺.

20 **2F: Ácido 4-(4-[(3-amino-bencilcarbamoil)-(1-di-terc-butoxicarbonilamino-isoquinolin-6-ilamino)-metil]-fenil)-butírico**



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **1E**, **2E** (56 mg, 0,070 mmol) se hidrogenó, dando **2F** (41 mg, 85 %) en forma de un vidrio de color transparente. EM (IEN) *m/z* 684,3 (M+H)⁺.

25 **2G: 2-(1-Di-terc-butoxicarbonilamino-isoquinolin-6-ilamino)-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19), 6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona**

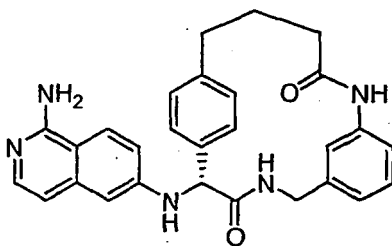


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **1F**, **2F** (41 mg) se cicló, dando **2G** (11 mg, 24 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 666,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

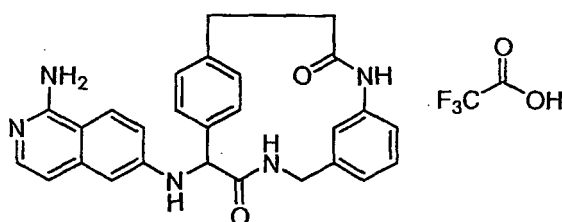
- 5 Una solución de **2G** (11 mg, 0,016 mmol) se disolvió en TFA al 50 %/DCM y se agitó durante 30 min a ta. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 2** (5,3 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,07-2,19 (m, 1 H), 2,25-2,42 (m, 3 H), 2,61-2,72 (m, 1 H), 2,82-2,94 (m, 1 H), 4,04 (dd, J = 15,82, 4,39 Hz, 1 H), 4,70 (dd, J = 16,04, 7,69 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 6,68 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,11-7,26 (m, 4 H), 7,29 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 8,72 (dd, J = 7,25, 4,61 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 466,4 (M+H)⁺.

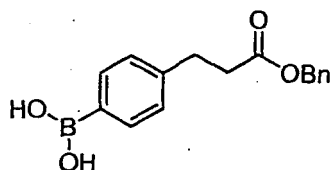
Ejemplo 3: (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



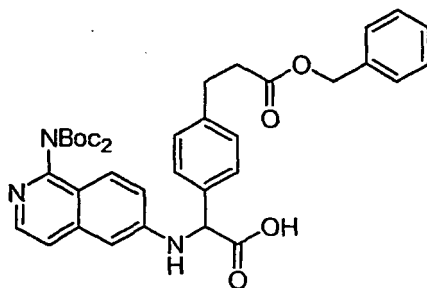
- 15 Una solución de **Ejemplo 2** (156 mg, 0,269 mmol) en metanol (6 ml) se purificó por HPLC quiral en dos inyecciones de 2,0 ml cada una. Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: columna Chiralcel OD (5 cm de DI x 50 cm de L, 20 μ , Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 50 ml/min de caudal, y detección uv a 254 nm. Las fracciones de producto se combinaron con fracciones de producto de una separación adicional del **Ejemplo 2** (46 mg, base libre, 0,099 mmol), dando el **Ejemplo 3** (pico 1, 36 mg, 28 %), pico 2 (24 mg, 18 %), y una mezcla de los picos 1 y 2 (28,5 mg, 22 %). Datos analíticos del pico 1: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,07-2,20 (m, 1 H), 2,24-2,44 (m, 3 H), 2,60-2,74 (m, 1 H), 2,79-2,93 (m, 1 H), 4,06 (d, J = 16,26 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 16,26 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 6,15 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 9,01, 2,42 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,15-7,22 (m, 1 H), 7,24-7,31 (m, 1 H), 7,34 (dd, J = 7,69, 1,54 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 6,15 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 9,23 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 466,4 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 6,45 min; pico 2, 7,75 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Chiralcel OD (4,6 mm de DI x 250 mm de L, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 1 ml/min de caudal, y detección uv a 254 nm.

30 **Ejemplo 4: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-4,11-diaza-triciclo[13.2.2.1^{6,10}]icosa-1(18),6,8,10(20),15(19),16-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético**

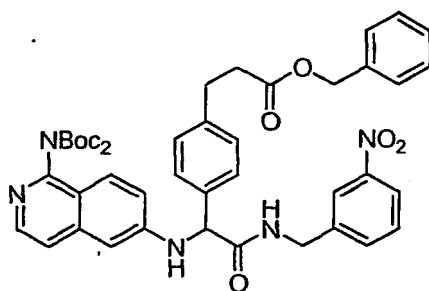


4A: Ácido 4-(3-(benciloxi)-3-oxopropil)fenilborónico

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **1B**, se hizo reaccionar ácido 3-(4-boronofenil)propanoico (388 mg, 2,00 mmol) con bromuro de bencilo, proporcionando **4A** (355 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, tetrahidrofurano-d₈) **δ** 2,71 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,25-7,35 (m, 5H), 8,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H).

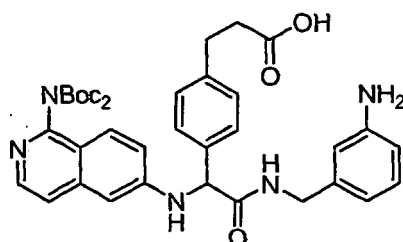
4B: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(3-(benciloxi)-3-oxopropil)fenil)acético

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **4A** (110 mg, 0,387 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** (179 mg, 0,50 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (55 mg, 0,60 mmol), proporcionando **4B** (200 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 656,4 (M+H)⁺.

4C: 3-(4-(2-(3-nitrobenzilamino)-1-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetil)fenil)propanoato de bencilo

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **1D**, **4B** (131 mg, 0,200 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de 3-nitrobenzilamina, dando **4C** (84 mg, 53 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z* 790,5 (M+H)⁺.

4D: Ácido 3-(4-(2-(3-aminobencilamino)-1-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetil)fenil)propanoico

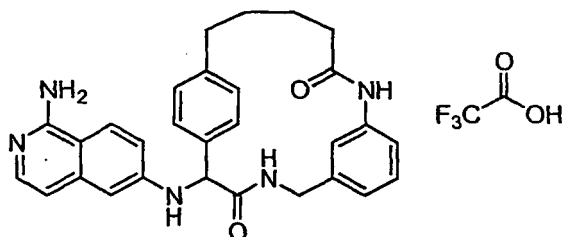


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **1E**, **4C** (84 mg, 0,11 mmol) se hidrogenó, dando **4D** (66 mg, 93 %). EM (IEN) m/z 670,4 (M+H)⁺.

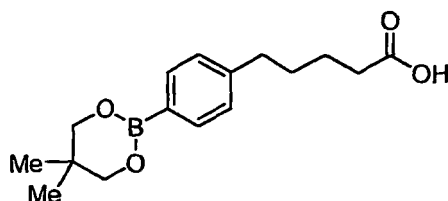
Ejemplo 4

- 5 Una solución de **4D** (32 mg, 0,048 mmol), DIEA (0,030 ml, 0,17 mmol), HOAt (8 mg, 0,06 mmol) y EDCI (19 mg, 0,099 mmol) en una mezcla de DCM (10 ml) y DMF (0,4 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (EM (IEN) m/z 652,4 (M+H)⁺). El residuo se disolvió en TFA al 50 %/DCM (1 ml) y se agitó durante 1 h a ta. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 4** (4 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,60 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 2,88-3,08 (m, 2 H), 3,95 (dd, J = 15,82, 3,95 Hz, 1 H), 4,77 (dd, J = 15,38, 8,79 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,84 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,08-7,20 (m, 3 H), 7,22-7,33 (m, 3 H), 7,48 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 8,61 (dd, J = 8,35, 3,95 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 452,4 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 5: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-4,11-diaza-triciclo[15.2.2.1^{6,10}]docosa-1(20),6,8,10(22),17(21),18-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético**

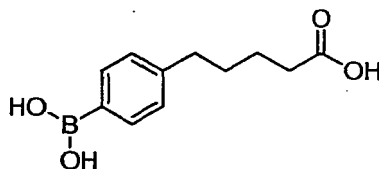


5A: Ácido 5-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)pentanoico



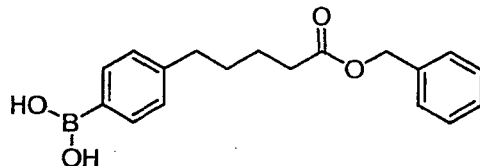
- 20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2A**, el ácido 5-(4-bromofenil)pentanoico (537 mg, 2,09 mmol) se hizo reaccionar con 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], proporcionando **5A** (429 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, tetrahidrofurano-d₈) δ 0,99 (s, 6H), 1,55-1,70 (m, 4H), 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 4H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

5B: Ácido 5-(4-boronofenil)pentanoico



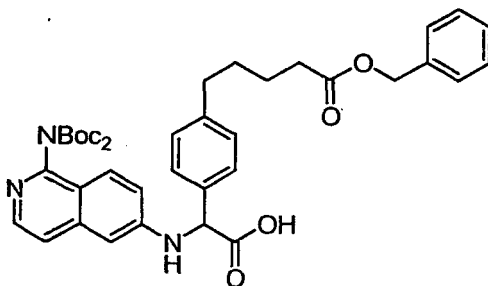
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2B**, **5A** (429 mg, 1,48 mmol) se hizo reaccionar con NaOH, proporcionando **5B** (250 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

5C: Ácido 4-(5-(benciloxi)-5-oxopentil)fenilborónico



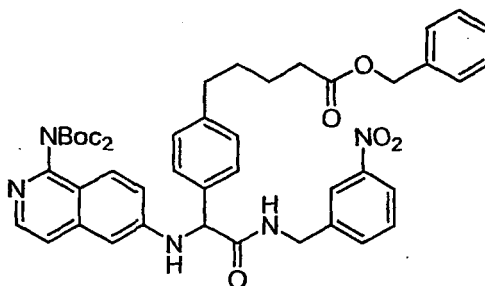
- 5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **1B**, **5B** (250 mg, 1,13 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo, proporcionando **5C** (226 mg, 79 %) en forma de un aceite transparente.

5D: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(5-(benciloxi)-5-oxopentil)fenil)acético



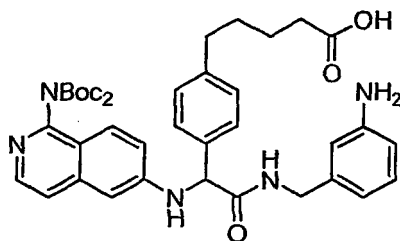
- 10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **5C** (187 mg, 0,599 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **5D** (297 mg, 87 %) en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN) m/z 684,4 (M+H)⁺.

5E: 5-(4-(2-(3-nitrobenzilamino)-1-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetil)fenil)pentanoato de bencilo



- 15 Una solución de **5D** (204 mg, 0,299 mmol), clorhidrato de 3-nitrobenzilamina (68 mg, 0,36 mmol), DIEA (0,16 ml, 0,92 mmol) y BOP (159 mg, 0,360 mmol) en DMF (varios ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trituroó con agua y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 30 % en DCM), dando **5E** (220 mg, 90 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) m/z 818,4 (M+H)⁺.

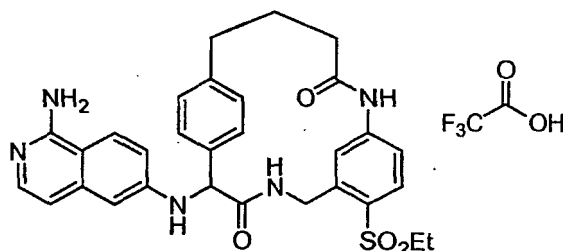
20

5F: Ácido 5-(4-(2-(3-Aminobencilamino)-1-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetil)fenil)pentanoico

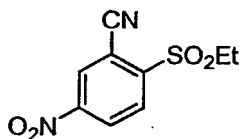
5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **1E**, **5E** (220 mg, 0,269 mmol) se hidrogenó, dando **5F** (151 mg, 80 %) en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) m/z 698,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 4**, **5F** (150 mg, 0,215 mmol) se cicló y se desprotegió, dando el **Ejemplo 5** (13 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco amorfo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,50-1,79 (m, 4H), 2,15-2,35 (m, 2H), 2,47-2,70 (m, 2H), 4,07 (dd, $J = 15,16, 4,61$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 15,16, 7,69$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,47$ Hz, 1H), 7,10-7,22 (m, 4H), 7,29 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,91$ Hz, 3H), 8,05 (d, $J = 9,23$ Hz, 1H), 8,88 (dd, $J = 7,69, 4,61$ Hz, 1H). EM (IEN) m/z 480,4 (M+H)⁺.

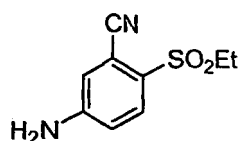
Ejemplo 6: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético

15

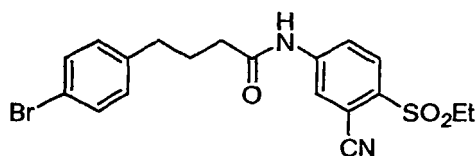
6A: 2-(Etilsulfonil)-5-nitrobenzonitrilo

20 Se añadió etanotiol (2,8 ml), 38 mmol) a una solución de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (5,00 g, 30,1 mmol) y trietilamina (9,3 ml, 67 mmol) en DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se vertió en agua (500 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración, se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo (6,14 g) se disolvió en DCM (100 ml), se enfrió a 0 °C y se trató en una porción con MCPBA (16,0 g, 71 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante una noche, y después se extrajo con una solución de bicarbonato sódico (saturada), una solución de bisulfito sódico (10 %) y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida, proporcionando 6A (5,6 g, 80 %)

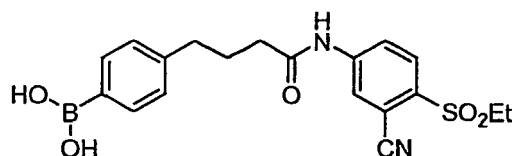
25 en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 4H), 7,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).

6B: 5-Amino-2-(etilsulfonil)benzonitrilo

Una solución de 6A (0,554 g, 2,31 mmol) en MeOH (60 ml) se hidrogenó (413,69 kPa (60 psi)) sobre paladio al 10 % sobre carbono (99 mg) durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida, dando **6B** (464 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (t, *J* = 7,25 Hz, 3H), 3,30 (c, *J* = 7,47 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,89 (dd, *J* = 8,79, 2,64 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H).

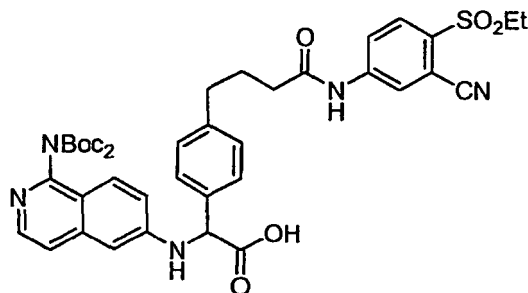
6C: 4-(4-Bromofenil)-N-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenil)butanamida

Se añadió lentamente gota a gota cloruro de oxalilo (0,175 ml, 2,0 mmol) a una solución de ácido 4-(4-bromofenil)butírico (243 mg, 1,0 mmol) en DCM (3 ml) y DMF (2 gotas). La reacción se agitó durante 1 h a ta y después se concentró a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno y después con cloroformo, dando el cloruro de ácido en forma de un aceite en bruto de color pardo. Una solución del cloruro de ácido en bruto (197 mg, 0,75 mmol) y **6B** (106 mg, 0,50 mmol) en DCM (1 ml) se trató con trietilamina (0,140 ml, 1,0 mmol) y DMAP (10 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a ta. Se añadió DCE (1 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) y después por HPLC de fase inversa, dando **6C** (83 mg, 38 %). EM (IEN) *m/z* 435,2, 437,2 (M+H)⁺.

6D: Ácido 4-(4-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenilborónico

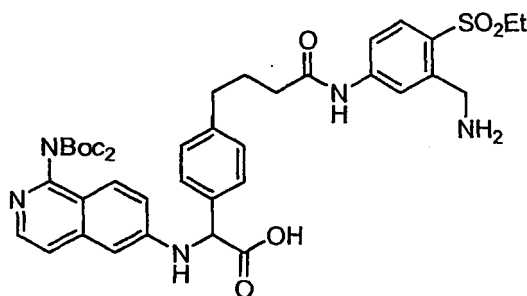
Un matraz que contenía **6C** (83 mg, 0,19 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (47,6 mg, 0,211 mmol), acetato potásico (83 mg, 0,84 mmol), y un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) y diclorometano (4,4 mg, 0,0060 mmol) se purgó con argón. Se añadió DMSO (1 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó con tres ciclos de vacío seguido de recargó con argón. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 80 °C, se enfrió a ta y se diluyó con agua (100 ml). La solución acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de éter dietílico (1 ml), DCM (~0,1 ml) y EtOAc (~0,1 ml). Se añadió dietanolamina (22 mg, 0,21 mmol) en isopropanol (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (en las condiciones ácidas convencionales), dando **6D** (44 mg, 57 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z* 425,4 (M+CH₃OH-H₂O+H)⁺.

6E: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenil)acético



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **6D** (43,6 mg, 0,109 mmol) se hizo reaccionar con el Intermedio 1 y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **6E** (42,8 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 772,3 (M+H)⁺.

6F: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenil)acético



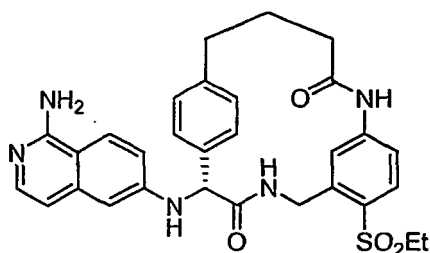
10 Una solución de **6E** (17 mg, 0,022 mmol) en una mezcla de metanol (5 ml) y ácido clorhídrico 1 M (0,050 ml) se hidrogenó (413,69 kPa (60 psi)) sobre paladio al 10 % sobre carbono (7 mg) durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida, dando **6F** (7,1 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 776,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

15 Una solución de **6F** (7,1 mg, 0,0092 mmol), DIEA (0,010 ml, 0,057 mmol) y BOP (5,3 mg, 0,012 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa. El residuo se disolvió en TFA al 50 %/DCM (1,5 ml) con 2 gotas de agua añadidas y se agitó durante 1,25 h a ta. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, dando el

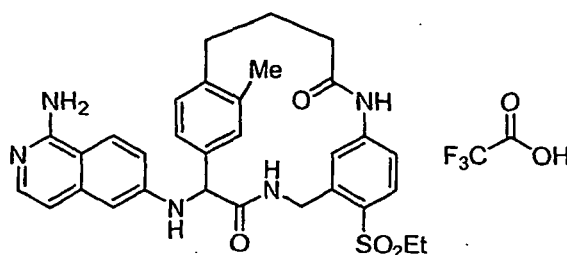
20 **Ejemplo 6** (1,30 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,24 (t, J = 7,25 Hz, 3 H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,28-2,46 (m, 3 H), 2,54-2,66 (m, 1 H), 2,91-2,97 (m, 1 H), 3,32-3,49 (m, 2 H), 4,17 (dd, J = 16,92, 5,49 Hz, 1 H), 5,11 (dd, J = 17,36, 6,37 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 6,68 (dd, J = 15,16, 1,54 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,35, 2,20 Hz, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,16 (dd, J = 9,23, 2,20 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 7,38-7,47 (m, 1 H), 7,61 (dd, J = 7,47, 1,76 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 8,94 (t, J = 5,93 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 558,3 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 7: (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona**



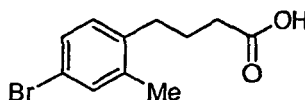
Una solución del **Ejemplo 6** (9 mg, 0,013 mmol) en metanol se purificó por HPLC quiral, dando el pico 1 (2,6 mg, 34 %) y el **Ejemplo 7** (pico 2, 2,4 mg, 32 %). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: columna Chiralcel OD-H (2,5 cm de DI x 25 cm de L, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 15 ml/min de caudal, y detección uv a 254 nm. Datos analíticos del pico 2: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,24 (t, J = 7,51 Hz, 3 H), 2,02-2,16 (m, 1H), 2,27-2,48 (m, 3H), 2,55-2,69 (m, 1H), 2,87-3,00 (m, 1 H), 3,32-3,47 (m, 2H), 4,21 (d, J = 16,84 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 16,84 Hz, 1H), 5,11 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 2,20 Hz; 1 H), 6,64 (d, J = 1,46 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 6,22 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,42, 2,20 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,97, 2,38 Hz, 1 H), 7,05-7,16 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 5,86 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 7,87, 1,65 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 9,15 Hz, 1 H). EM (IEN) *m/z* 558,3 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 8,65 min; pico 2, 10,08 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Chiralcel OD (4,6 mm de DI x 250 mm de L, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 1 ml/min de caudal, y detección uv a 254 nm.

Ejemplo 8: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-20-metil-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



15

8A: Ácido 4-(4-bromo-2-metilfenil)butanoico



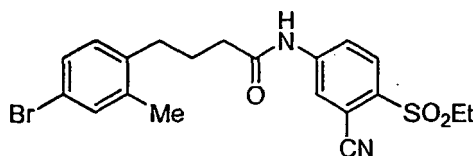
Se trató gota a gota 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (10 ml, 5 mmol, 0,5 N en THF) con but-3-enoato de metilo (0,5 g, 5 mmol) a ta en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Un tubo con cierre hermético se cargó con 5-bromo-2-yodotolueno (1,48 g, 5 mmol), metóxido sódico (853 mg, 15,8 mmol) y un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) y diclorometano (110 mg, 0,15 mmol) en THF (15 ml). Después de que se completara la reacción de hidrobromación, se añadió al tubo con cierre hermético, y la mezcla de reacción combinada se calentó a 70 °C durante 4 h, después a ta durante varios días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), dando 513 mg de éster impuro. Este material se disolvió en THF (3 ml), MeOH (1,5 ml) y NaOH 1 M (3 ml) y se calentó durante 1 h a 80 °C. La mayor parte del disolvente se retiró al vacío, se añadió HCl 1 N (4 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, dando **8A** (287 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,82-1,96 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,42 (t, J = 7,25 Hz, 2 H), 2,57-2,65 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H).

20

25

30

8B: 4-(4-Bromo-2-metilfenil)-N-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenil)butanamida

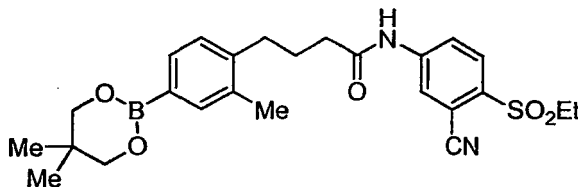


35

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,200 ml, 2,29 mmol) a una solución de **8A** (287 mg, 1,12 mmol) en DCM (4 ml) y DMF (1 gota). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno y después se disolvió en tolueno (10 ml). Se añadió **6B** (227 mg, 1,08 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), dando **6B** (373 mg, 77 %) en forma de un sólido de color

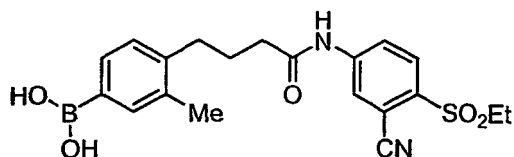
blanquecino. EM (IEN) m/z 449,1, 451,1 (M+H)⁺.

8C: N-(3-Ciano-4-(etilsulfonil)fenil)-4-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-metilfenil)butanamida



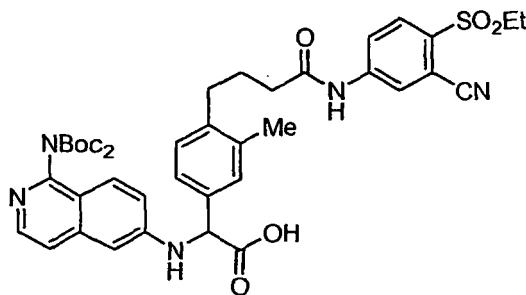
5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2A**, **8B** (448 mg, 1,00 mmol) se hizo reaccionar con 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinanilo], proporcionando **8C** (425 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z 413,1 (M-H)⁻ para el ácido borónico libre.

8D: Ácido 4-(4-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)-3-metilfenilborónico



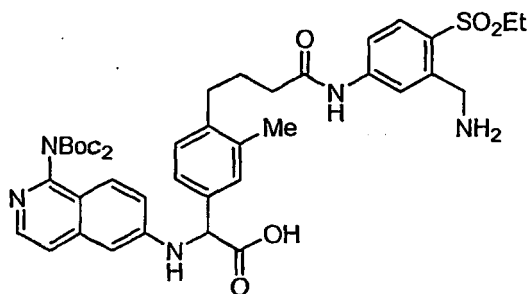
10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2B**, **8C** (212 mg, 0,44 mmol) se hizo reaccionar con NaOH y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM), proporcionando **8D** (113 mg, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, THF-d₈) δ 1,21 (t, 3 H), 1,94-2,04 (m, 2 H), 2,40 (t, J = 7,25 Hz, 2 H), 2,70 (t, J = 7,47 Hz, 2 H), 3,31 (c, J = 7,47 Hz, 2 H), 7,01 (s, 2 H), 7,08 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,93 (dd, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 1,00 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 9,66 (s, 1 H).

15 **8E: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilamino) 4-oxobutil)-3-metilfenil)acético**



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **8D** (113 mg, 0,273 mmol) se hizo reaccionar con el Intermedio 1 y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **8E** (154 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z 786,3 (M+H)⁺.

20 **8F: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonil aminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)-3-metilfenil)acético**

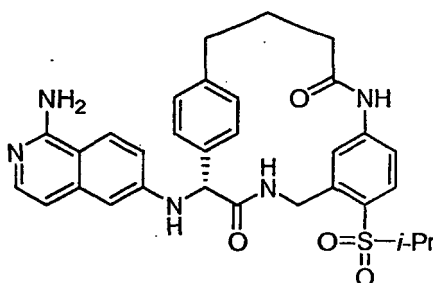


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **8E** (154 mg, 0,196 mmol) se hidrogenó, proporcionando **8F** (158 mg, 97 %). EM (IEN) m/z 790,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

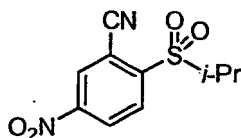
5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 6**, **8F** (158 mg, 0,192 mmol) se cicló y se desprotegió, proporcionando el **Ejemplo 8** (22,6 mg, 17 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. La RMN y el análisis por HPLC analítica son coherentes con una mezcla 1:1 de atropisómeros. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,19-1,27 (m, 6 H), 1,86-1,98 (m, 2 H), 2,12-2,21 (m, 1 H), 2,28 (t, J = 8,97 Hz, 1 H), 2,35-2,49 (m, 4 H), 2,65-2,75 (m, 1 H), 2,87-2,97 (m, 1 H), 3,08-3,19 (m, 2 H), 3,34-3,45 (m, 4 H), 4,10-4,25 (m, 3 H), 5,09 (dd, J = 17,03, 5,68 Hz, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 6,64-6,71 (m, 4 H), 6,80-6,94 (m, 5 H), 6,97 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,09-7,17 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 6,96 Hz, 2H), 7,33-7,38 (m, 1 H), 7,41-7,46 (m, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,42 Hz, 2 H), 8,01 (d, J = 4,03 Hz, 1 H), 8,02-8,05 (m, 1 H), 8,89 (t, J = 5,86 Hz, 1 H), 8,95 (t, J = 6,04 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 572,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-(propano-2-sulfonyl)-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



15

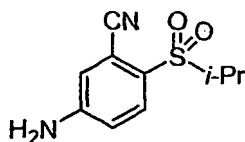
9A: 2-(Isopropilsulfonyl)-5-nitrobenzonitrilo



20

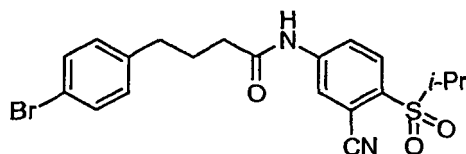
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6A**, se hizo reaccionar 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (2,50 g, 15,6 mmol) con isopropiltiol y se oxidó con mCPBA, proporcionando **9A** (3,04 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (d, J = 7,03 Hz, 6 H), 3,55-3,76 (m, 1 H), 8,38 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 8,79, 2,20 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,64 Hz, 1H).

9B: 5-Amino-2-(isopropilsulfonyl)benzonitrilo

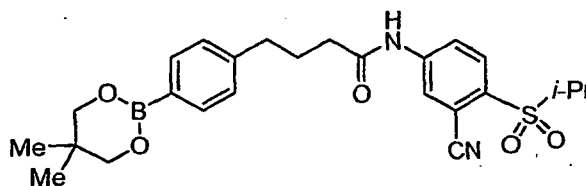


25

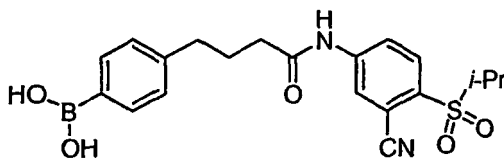
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6B**, **9A** (632 mg, 2,48 mmol) se hidrogenó, dando **9B** (530 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 225,3 (M+H)⁺.

9C: 4-(4-Bromofenil)-N-(3-ciano-4-(isopropilsulfonil)fenil)butanamida

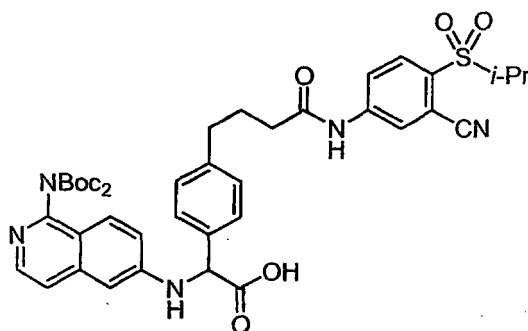
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **8B**, **9B** (364 mg, 1,62 mmol) se hizo reaccionar con cloruro del ácido 4-(4-bromofenil)butírico, dando **9C** (667 mg, 92 %). EM (IEN) m/z 449,1,451,1 (M+H)⁺.

5 **9D: N-(3-Ciano-4-(isopropilsulfonil)fenil)-4-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)butanamida**

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2A**, **9C** (600 mg, 1,34 mmol) se hizo reaccionar con 5,5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **9D** (625 mg, 97 %) en forma de una espuma de color pardo. EM (IEN) m/z 413,1 (M-H)⁻ para ácido borónico libre.

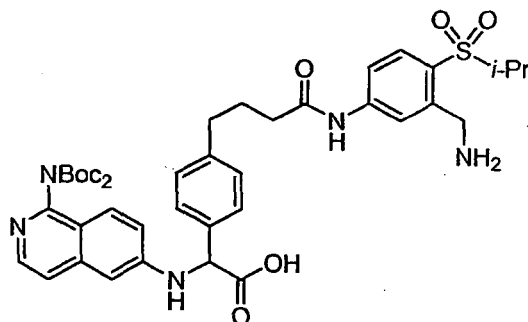
10 **9E: Ácido 4-(4-(3-ciano-4-(isopropilsulfonil)fenilamino)-4-ozobutil)fenilborónico**

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2B**, **9D** (625 mg, 1,29 mmol) se hizo reaccionar con NaOH, dando **9E** (508 mg, 95 %) en forma de una espuma de color pardo. EM (IEN) m/z 413,2 (M-H)⁻.

15 **9F: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-ciano-4-(isopropilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenil)acético**

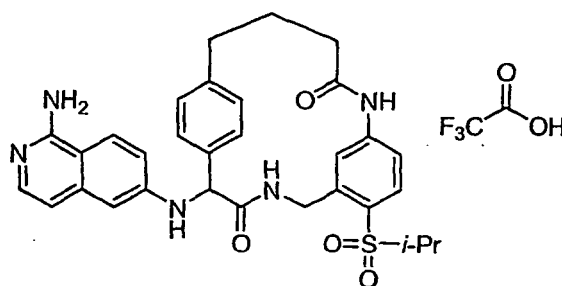
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **9E** (100 mg, 0,241 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **9F** (74 mg, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 786,3 (M+H)⁺.

9G: **Ácido** **2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-(aminometil)-4-(isopropilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenil)acético**



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **9F** (71 mg, 0,090 mmol) se hidrogenó durante 48 h, dando **9G** (98 mg, 100 %) en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) m/z 790,3 (M+H)⁺.

9H: **2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-(propano-2-sulfonil)-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético**

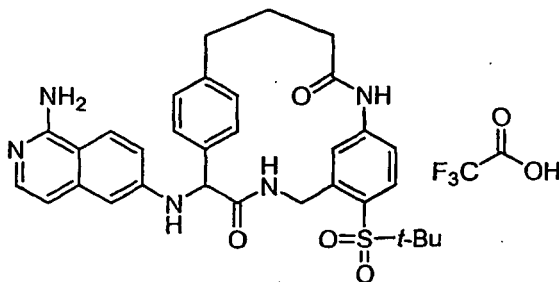


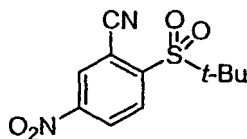
10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 6**, **9G** (98 mg, 0,090 mmol) se cicló con BOP. Este material se combinó con el producto de una ciclación a escala de 5 mg, se desprotegió con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC, dando **9H** (20 mg, 27 %). EM (IEN) m/z 572,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

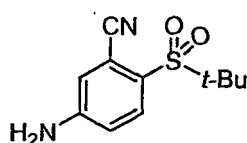
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 7**, con la modificación de este con (1:1 de etanol/metanol) al 25 %/heptano al 75 % se usó como eluyente, **9H** (20 mg, 0,029 mmol) se purificó por HPLC quiral, dando el pico 1 (1,65 mg, 10 %) y el **Ejemplo 9** (pico 2, 5,5 mg, 33 %). Datos analíticos del pico 2: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 1,19 (d, J = 6,59 Hz, 3 H), 1,35 (d, J = 6,96 Hz, 3 H), 2,03-2,15 (m, 1H), 2,26-2,46 (m, 3 H), 2,56-2,68 (m, 1 H), 2,87-2,98 (m, 1 H), 3,56-3,73 (m, 1 H), 4,22 (d, J = 16,84 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 16,84 Hz, 1 H), 5,10 (s, 1 H), 6,57 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 6,22 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,60, 2,01 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,97, 2,38 Hz, 1 H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 5,86 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 7,69, 1,46 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 9,15 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 572,1 (M+H)⁺.
20 Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 7,76 min; pico 2, 9,19 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Chiralcel OD (4,6 mm de DI x 250 mm de L, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 1 ml/min de caudal, y detección uv a 254 nm.

25 **Ejemplo 10:** **2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-(2-metil-propano-2-sulfonil)-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético**

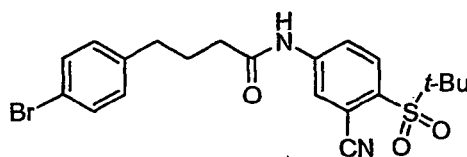


10A: 2-(terc-Butilsulfonyl)-5-nitrobenzonitrilo

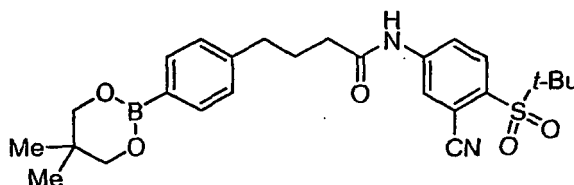
5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6A**, se hizo reaccionar 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (2,50 g, 15,6 mmol) con terc-butiltiol y se oxidó con mCPBA, proporcionando **10A** (3,14 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 7,88 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,35, 2,64 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

10B: 5-Amino-2-(terc-butilsulfonyl)benzonitrilo

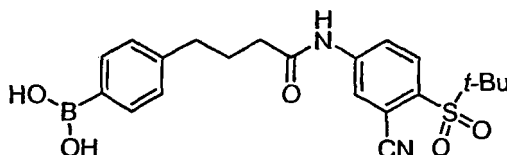
10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6B**, **10A** (609 mg, 2,27 mmol) se hidrogenó, dando **10B** (520 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,35 (s, 9 H), 6,91 (dd, J = 8,79, 2,20 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,79 Hz, 1 H).

10C: 4-(4-Bromofenil)-N-(4-(terc-butilsulfonyl)-3-cianofenil)butanamida

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **8B**, **10B** (250 mg, 1,05 mmol) se hizo reaccionar con cloruro del ácido 4-(4-bromofenil)butírico, dando **10C** (493 mg, 100 %). EM (IEN) *m/z* 461,2, 463,2 (M+H)⁺.

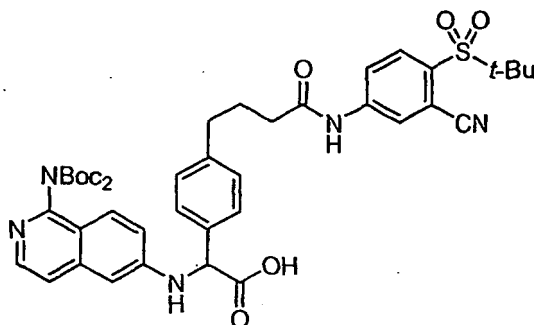
10D: N-(4-(terc-butilsulfonyl)-3-cianofenil)-4-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)butanamida

20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2A**, **10C** (430 mg, 0,930 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinanilo], dando **10D** (431 mg, 93 %) en forma de una espuma de color pardo. Este material en bruto se llevó a la siguiente etapa.

10E: Ácido 4-(4-(4-(terc-butilsulfonyl)-3-cianofenilamino)-4-oxobutil)fenilborónico

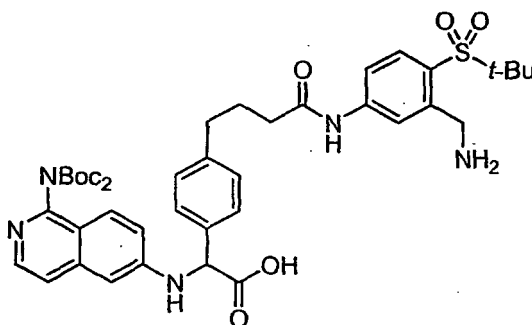
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2B**, **10D** (431 mg, 0,869 mmol) se hizo reaccionar con NaOH, dando 10E (263 mg, 71 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, THF-d₈) **8** 1,34 (s, 9 H), 1,96-2,07 (m, 2 H), 2,35 (t, J = 7,25 Hz, 2 H), 2,69 (t, J = 7,25 Hz, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,92-7,96 (m, 1 H), 8,01 (dd, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 9,69-9,77 (m, 1 H).

10F: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(4-(terc-butilsulfonil)-3-cianofenilamino)-4-oxobutil)fenil)acético



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **10E** (129 mg, 0,301 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando 10F (76 mg, 38 %). EM (IEN) *m/z* 800,4 (M+H)⁺.

10G: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-(aminometil)-4-(terc-butilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenil)acético

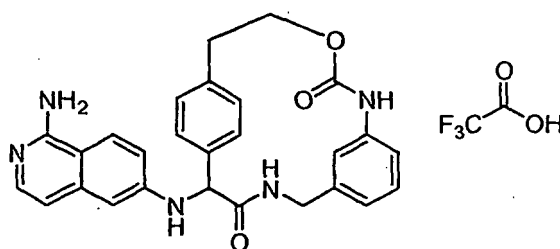


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **10F** (76 mg, 0,095 mmol) se hidrogenó sobre Pd(OH)₂ al 20 % (64 mg) durante 72 h, dando 10G (64 mg, 80 %) en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 804,3 (M+H)⁺.

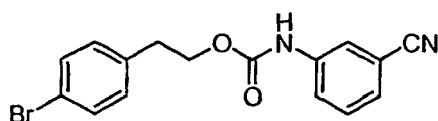
Ejemplo 10

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el Ejemplo **6**, **10G** (64 mg, 0,076 mmol) se cicló con BOP y se desprotegió con ácido trifluoroacético, dando el **Ejemplo 10** (1,58 mg, 3,0 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,36 (s, 9H), 2,02-2,16 (m, 1 H), 2,25-2,37 (m, 1 H), 2,39-2,49 (m, 2 H), 2,58-2,70 (m, 1 H), 2,88-2,97 (m, 1 H), 4,36 (dd, J = 17,57, 4,39 Hz, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 5,25 (dd, J = 17,39, 7,14 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 2,56 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 6,96 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,42, 2,20 Hz, 1 H), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,31 (d, J = 6,96 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,06 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 8,78 (t, 1H). EM (IEN) *m/z* 586,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético

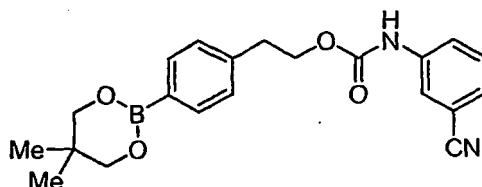


11A: 2-(4-bromofenil)etil éster del ácido (3-cianofenil)-carbámico



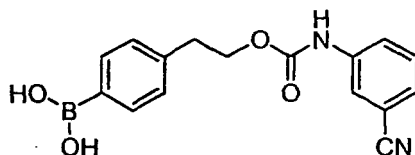
5 Se añadió gota a gota tetra-terc-butóxido de titanio (0,080 ml, 0,21 mmol) a una solución de 3-cianofenilisocianato (228 mg, 1,58 mmol) y 2-(4-bromofenil)etanol (606 mg, 3,01 mmol) en tolueno (10 ml). Se formó inmediatamente un precipitado y la reacción se agitó durante 2 h a ta. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron
10 (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El sólido residual se trituroó con DCM/hexano, dando 11A (543 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,95 (t, J = 6,81 Hz, 2 H), 4,38 (t, J = 6,81 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,76 (s, 1 H).

11B: 2-[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-fenil] etil éster del ácido (3-cianofenil)carbámico



15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2A**, **11A** (516 mg, 1,50 mmol) se hizo reaccionar con 5,5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinanilo], dando 11B (434 mg, 76 %). Este material en bruto se llevó a la siguiente etapa.

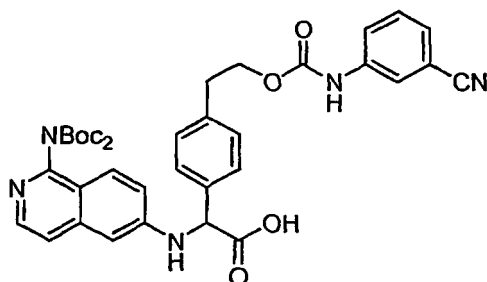
11C: Ácido 4-(2-((3-cianofenil)carbamoiloxi)etil)fenilborónico



20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2B**, **11B**-(434 mg, 1,15 mmol) se hizo reaccionar con NaOH, dando 11C (170 mg, 48 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, THF-d₈) δ 2,98 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 4,38 (t, J = 6,81 Hz, 2 H), 7,10 (s, 2 H), 7,22 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

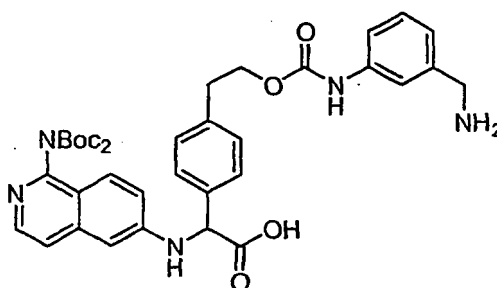
25

11D: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-((3-cianofenil)carbamoiloxi)etil)fenil)acético



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **11C** (100 mg, 0,32 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **11D** (58 mg, 27 %). EM (IEN) m/z 682,2 (M+H)⁺.

11E: Ácido 2-(1-di-terc-butoxicarbonilaminoisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-((3-(aminometil)fenil)carbamoiloxi)etil)fenil)acético

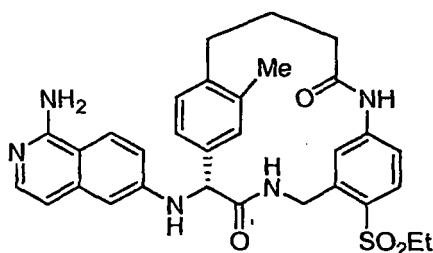


10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **11D** (58 mg, 0,085 mmol) se hidrogenó, dando **11E** (39 mg, 64 %) en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) m/z 686,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 6**, **11E** (39 mg, 0,054 mmol) se cicló con BOP y se desprotegió con ácido trifluoroacético, dando el **Ejemplo 11** (8,5 mg, 27 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,82-3,06 (m, 4 H), 4,07 (dd, J = 16,11, 4,03 Hz, 1H), 4,27-4,39 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,64-6,76 (m, 2H), 6,85 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,87 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,15, 2,56 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,87, 1,65 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,06, 1,83 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H). EM (IEN) m/z 468,2 (M+H)⁺.

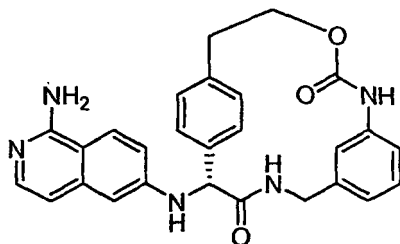
20 **Ejemplo 12:** (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-20-metil-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



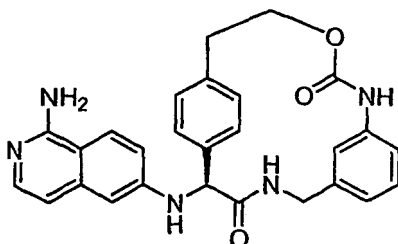
25 Una solución del **Ejemplo 8** (0,100 g, 0,146 mmol) en metanol se purificó por HPLC quiral, dando el pico 1 (28 mg, 34 %) y el **Ejemplo 12** (pico 2, 29 mg, 35 %). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: columna Chiralpak AS (3,0 cm de DI x 25 cm de L, 10 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), CO₂ al 75 %/metanol al 25 %/dietilamina al 0,1 % como eluyente, 100 bar, 40 °C, 65 ml/min de caudal, y detección UV a 220 nm. Datos analíticos del pico 2: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,21-1,33 (m, 3H) 1,87-2,00 (m, 1H) 2,26 (s,

1H) 2,37-2,54 (m, 5 H) 2,66-2,76 (m, 1H) 2,89-3,00 (m, 1H) 3,08-3,18 (m, 1 H) 3,33-3,51 (m, 3H) 4,23 (t, J = 17,36 Hz, 1H) 4,99-5,12 (m, 2 H) 6,55-6,62 (m, 1H) 6,64-6,69 (m, 1H) 6,69-6,76 (m, 1 H) 6,85-6,95 (m, 1H) 6,97-7,10 (m, 2 H) 7,30-7,36 (m, 2 H) 7,38-7,51 (m, 2 H) 7,77 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,81-7,88 (m, 1H), mezcla de dos atropisómeros. EM (IEN) m/z 572,10 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 20,00 min; pico 2, 24,99 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Whelk-01 (R,R) (4,6 mm de DI x 250 mm de L, 10 micrómetros), (1:1 de etanol/metanol) al 40 %/heptano al 60 %/dietilamina al 0,1 % como eluyente, 2 ml/min de caudal, y detección UV a 264 nm.

Ejemplo 13: (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona

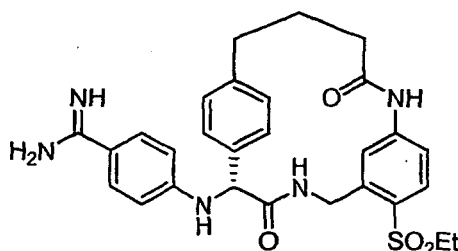


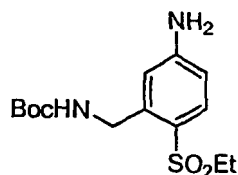
Ejemplo 14: (S)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



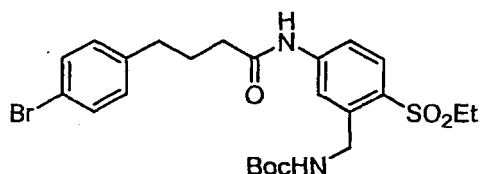
Una solución del Ejemplo 11 (30 mg, 0,052 mmol) en metanol se purificó por HPLC quiral, dando el Ejemplo 13, pico 1 (9 mg, 37 %) y el Ejemplo 14, pico 2 (9 mg, 37 %). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: columna Chiralcel OD (2,5 cm de DI x 25 cm de L, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 50 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm. **Ejemplo 13:** RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,83-2,97 (m, 2 H) 4,10 (d, J = 15,82 Hz, 1 H) 4,28-4,38 (m, 1 H) 4,60-4,73 (m, 2H) 5,11 (s, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 6,58 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 6,89 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,03 (dd, J = 9,01, 2,42 Hz, 1 H) 7,13 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1H) 7,39 (ddd, J = 15,16, 7,91, 1,98 Hz, 2 H) 7,51 (d, J = 6,15 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 9,23 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 468,05 (M+H)⁺. **Ejemplo 14:** RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,82-3,00 (m, 2 H) 4,10 (d, J = 16,26 Hz, 1H) 4,29-4,40 (m, 1 H) 4,68 (d, J = 16,26 Hz, 2 H) 5,10 (s, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 6,58 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 6,89 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,03 (dd, J = 9,01, 2,42 Hz, 1 H) 7,13, (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1 H) 7,39 (ddd, J = 15,16, 7,91, 1,54 Hz, 2 H) 7,51 (d, J = 6,15 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1H) 7,82 (d, J = 9,23 Hz, 1H). EM (IEN) m/z 468,05 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: **Ejemplo 13**, 8,18 min; **Ejemplo 14**, 10,94 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Chiralcel OD (4,6 mm de DI x 250 mm de L, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 1 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm.

Ejemplo 15: 4-((R)-7-Etanosulfonil-3,12-dioxo-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamidina

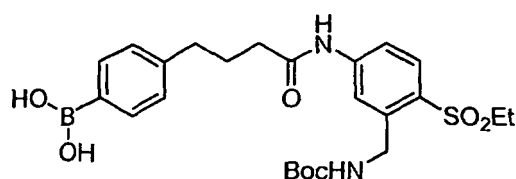


15A: 5-amino-2-(etilsulfonil)bencilcarbamato de terc-butilo

Una solución de **6A** (2,0 g, 8,32 mmol) en MeOH (100 ml) y ácido clorhídrico (1 N, 20 ml) se hidrogenó (413,69 kPa (60 psi)) sobre Pd(OH)₂ al 20 % (380 mg) durante tres días. La mezcla de reacción se filtró y se hidrogenó dos veces más durante tres días, cada vez sobre catalizador recién preparado. La mezcla de reacción se filtró y después se concentró al vacío, dando un sólido de color blanco (2,15 g) después de la trituración con acetato de etilo y éter. Se disolvieron 1,0 g del sólido en THF (25 ml) y trietilamina (1 ml) y se trató con (2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetronitrilo (0,905 g, 3,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo dos veces con DCM y bicarbonato sódico saturado. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos), dando 15A (1,07 g, 88 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z* 315,12 (M+H)⁺.

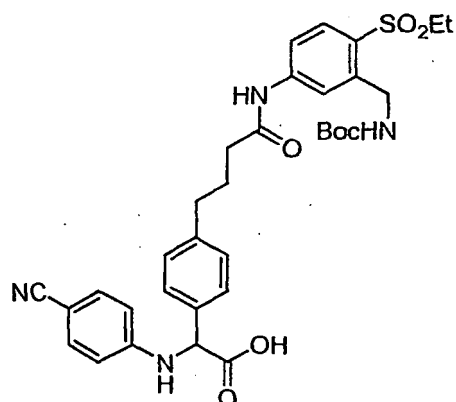
15B: 5-(4-(4-bromofenil)butanamido)-2-(etilsulfonil)bencilcarbamato de terc-butilo

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6C**, con la excepción de que se usó piridina en lugar de trietilamina, **15A** (0,314 g, 1,00 mmol) se acopló a ácido 4-(4-bromofenil)butírico, dando **15B** (0,540 g, 100 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23-1,31 (m, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 1,97-2,08 (m, 2 H) 2,37 (t, J = 7,47 Hz, 2 H) 2,59-2,70 (m, 2 H) 3,11-3,23 (m, 2 H) 4,12 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 4,50 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 5,60 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 8,35 Hz, 2H) 7,39 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,45-7,50 (m, 1H) 7,83-7,95 (m, 2 H).

15C: Ácido 4-(4-(3-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenilborónico

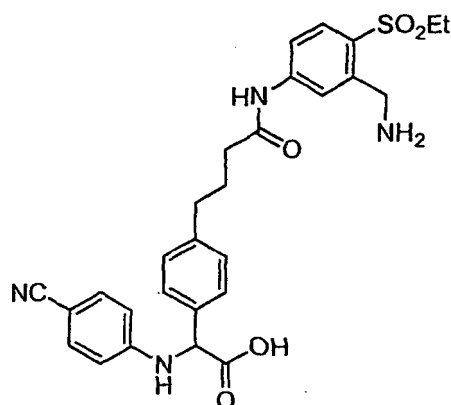
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **15B** (0,541 g, 1,0 mmol) se acopló a 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (0,249 g, 1,1 mmol) y después se hidrolizó al ácido borónico libre, dando 15C (334 mg, 82 %) en forma de una espuma de color melocotón. EM (IEN) *m/z* 505,03 (M+H)⁺.

15D: Ácido 2-(4-(4-(3-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenil)-2-(4-cianofenilamino)acético



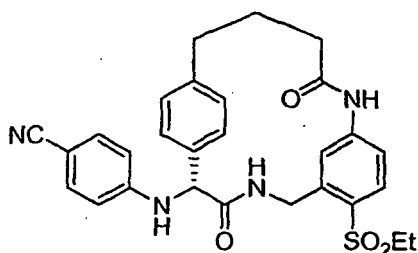
- 5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **15C** (0,101 g, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con 4-aminobenzonitrilo (0,024 g, 0,2 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (0,018 g, 0,2 mmol), dando, después de la purificación por HPLC de fase inversa, **15D** (78 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 634,9 (M+H)⁺.

15E: Ácido 2-(4-(4-(3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenil)-2-(4-cianofenilamino)acético



- 10 Se añadió cloruro ácido (solución 4 N en dioxano, 1 ml, 4 mmol) a una solución de **15D** (78 mg, 0,12 mmol) en acetato de etilo (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se concentró, dando **15E** (65 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 535,0 (M+H)⁺.

15F: 4-((R)-7-Etanosulfonil-3,12-dioxo-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20), 17-hexaen-2-ilamino)-benzonitrilo



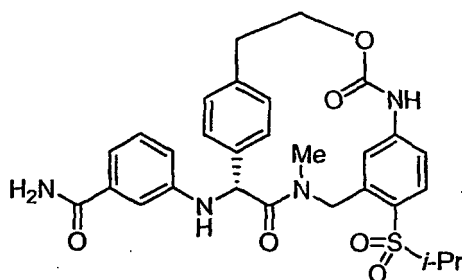
- 15 Se añadió gota a gota una solución de **15E** (200 mg, 0,37 mmol) en DMF (7 ml) durante 0,5 h a una solución de BOP (331 mg, 0,74 mmol) y DMAP (226 mg, 1,85 mmol) en DCM (75 ml) a 40 °C. La mezcla de reacción se calentó durante 0,5 h más y después se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, dando 81 mg de un sólido de color blanco. Este se combinó con 31 mg de una realización anterior, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC quiral, dando el pico 1 (48 mg, 43 %) y **15F** (pico 2, 40 mg, 36 %). Las condiciones de la
- 20

5 cromatografía preparativa fueron las que se indican a continuación: columna Chiralcel OD (5 cm de DI x 50 cm de L, 20 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 50 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 6,15 min; **15F**, 8,17 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Chiralcel OD (4,6 mm de DI x 250 mm de L, 10 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 1 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm. EM (IEN) m/z 517,1 (M+H)⁺.

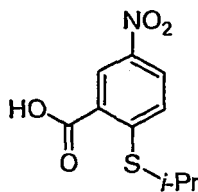
Ejemplo 15

10 **15F** (30 mg, 0,058 mmol) se disolvió en una solución de hidroxilamina en DMSO (3 M, 0,400 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. Se añadió una alícuota más de hidroxilamina en DMSO (3 M, 0,300 ml), y el calentamiento continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se añadió anhídrido acético (0,030 ml, 0,32 mmol) a una solución del residuo disuelto en DCM (3 ml). Después de 30 min a ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se hidrogenó (344,74 kPa (50 psi)) sobre paladio al 10 % sobre carbono (37 mg) durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el **Ejemplo 15** (7,3 mg, 19 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,25 (t, J = 7,25 Hz, 3H) 2,00-2,16 (m, 1H) 2,27-2,49 (m, 3 H) 2,54-2,69 (m, 1H) 2,87-3,00 (m, 1H) 3,32-3,51 (m, 2H) 4,16 (dd, J = 16,70, 5,27 Hz, 1H) 5,00-5,14 (m, 2 H) 6,63 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 6,90 (dd, J = 8,57, 1,98 Hz, 1 H) 7,02 (dd, J = 7,91, 2,20 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 7,91, 1,32 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1 H) 7,52-7,62 (m, 3 H) 7,76 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 8,91 (t, J = 5,71 Hz, 1H). EM (IEN) m/z 534,0 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 16: 3-[(R)-4-Metil-3,12-dioxo-7-(propano-2-sulfonil)-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino] benzamida**

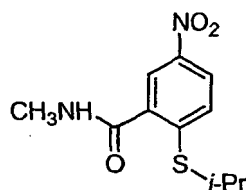


16A: Ácido 2-(isopropiltio)-5-nitrobenzoico



25 Se añadió isopropiltiol (3,06 ml, 32,8 mmol) a una solución de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico (5,06 g, 27,3 mmol) y trietilamina (8,4 ml, 60,3 mmol) en DMF (86 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta y después la mayor parte del DMF se retiró al vacío. La solución residual se vertió en hielo agua (500 ml) y el sólido de color amarillo resultante se aisló por filtración, dando **16A** (6,5 g, 100 %).

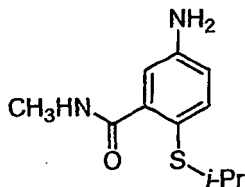
16B: 2-(Isopropiltio)-N-metil-5-nitrobenzamida



30 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,75 ml, 19,6 mmol) a una suspensión de **16A** (2,41 g, 10 mmol) en DCM (20 ml) que contenía DMF (2 gotas) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La

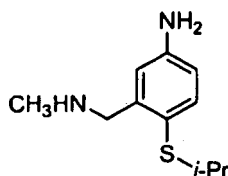
mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó dos veces con tolueno. El residuo se disolvió en DCM (25 ml) y se añadió en porciones a una solución de clorhidrato de metilamina (2,03 g, 30,1 mmol) y piridina (8,1 ml, 100 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con agua, dando **16B** (2,08 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo.

5 **16C: 5-Amino-2-(isopropiltio)-N-metilbenzamida**



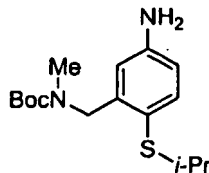
Una suspensión de **16B** (1,2 g, 4,7 mmol) en una mezcla de etanol (30 ml), agua (5 ml), y ácido acético (3,3 ml, 5,8 mmol) se calentó mediante un baño de aceite a 115 °C. Se añadió en porciones polvo de hierro (1,80 g, 32,2 mmol) durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se añadió una solución de bicarbonato sódico hasta que se hizo básica. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, dando **16C** (0,98 g, 93 %) en forma de un sólido de color beige. EM (IEN) *m/z* 225,1 (M+H)⁺.

16D: 4-(isopropiltio)-3-((metilamino)metil)anilina



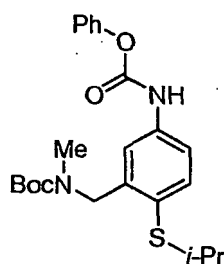
15 Se añadió lentamente gota a gota borano (solución 1 M en THF, 10 ml, 10 mmol) a una solución de **16C** (0,98 g, 4,37 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico (2 N, 12 ml, 24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante h y después se concentró casi a sequedad al vacío. El residuo se coevaporó con metanol (3 x), se diluyó con acetato de etilo y con una solución de hidróxido sódico (2 N). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, dando **16D** (1,03 g, 100 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z* 211,1 (M+H)⁺.

16E: (5-amino-2-(isopropiltio)bencil)(metil)carbamato de terc-butilo

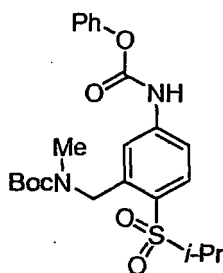


25 Se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (0,665 g, 3,05 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a una solución de **16D** (560 mg, 2,67 mmol) y DMAP (65 mg, 0,53 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos), dando **16E** (0,48 g, 58 %). EM (IEN) *m/z* 311 (M+H)⁺.

30

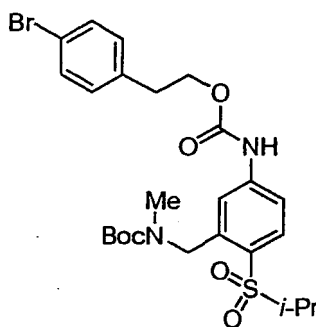
16F: Fenil éster del ácido {3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-isopropilsulfanilfenil}-carbámico

5 Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,204 ml, 1,62 mmol) a una solución de **16E** (0,48 g, 1,55 mmol) en piridina (0,193 ml, 2,38 mmol) y DCM (3,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos), dando **16F** (0,609 g, 91 %) en forma de una espuma de color blanco.

16G: Fenil éster del ácido [3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-carbámico

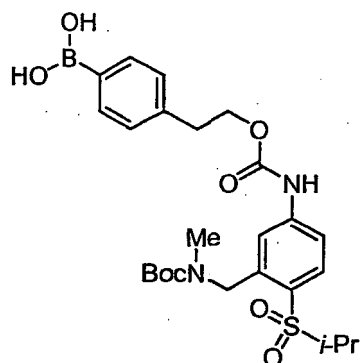
10 Se añadió lentamente mCPBA (-77 %, 0,819 g, 3,65 mmol) a una solución de **16F** (0,586 g, 1,36 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con bisulfito sódico al 10 % (2 x), bicarbonato sódico saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos), dando **16G** (0,655 g, 100 %) en forma de una espuma transparente. EM (IEN) *m/z* 463,0 (M+H)⁺.

15 **16H: 2-(4-bromo-fenil)-etil éster del ácido [3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-carbámico**



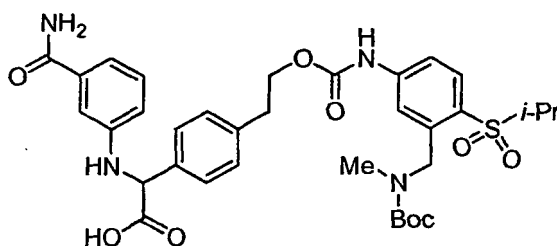
20 Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite, 60 mg, 1,5 mmol) a una solución de 4-bromofenil alcohol (0,718 g, 3,57) en THF (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C, y se añadió lentamente gota a gota una solución de **16G** (0,550 g, 1,19 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C, y después se agitó durante 3 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos), dando **16H** (0,503 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

16I: **Ácido** **4-(2-(3-((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)fenilborónico**



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **16H** (0,653 g, 1,15 mmol) se acopló a 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (0,286 g, 1,27 mmol) y después se hidrolizó al ácido borónico libre, dando **16I** (0,330 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco.

16J: **Ácido 2-(4-(2-(3-((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)fenil)-2-(3-carbamoylfenilamino)acético**

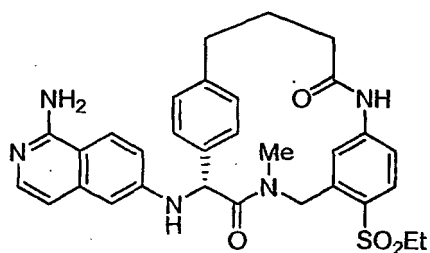


10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **16I** (0,134 g, 0,25 mmol) se hizo reaccionar con m-aminobenzamida (0,035 g, 0,26 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (0,023 g, 0,25 mmol), dando, después de la purificación por HPLC de fase inversa, **16J** (134 mg, 78 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z 683,1 (M+H)⁺.

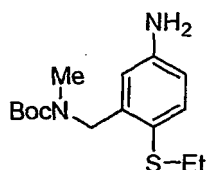
Ejemplo 16

15 Se añadió cloruro ácido (solución 4 N en dioxanos, 1 ml, 4 mmol) a **16J** (134 mg, 0,196 mmol) en acetato de etilo (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se coevaporó con tolueno. Después, el residuo se disolvió en DMF (10 ml), se cicló y se purificó por HPLC de fase inversa de acuerdo con el procedimiento descrito para **15F**. El sólido de color blanco resultante se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC quiral, dando el **Ejemplo 16** (pico 1, 9,8 mg, 9,2 %) y el pico 2 (7,8 mg, 7,4 %). Las condiciones de la cromatografía preparativa fueron las que se indican a continuación: columna Chiralcel OD (5 cm de DI x 50 cm de L, 20 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 50 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm. **Ejemplo 16:** RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,20 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 1,32 (d, J = 7,03 Hz, 3 H) 2,80-2,99 (m, 2 H) 3,46-3,55 (m, 1 H) 4,02-4,12 (m, 1 H) 4,16 (d, J = 17,58 Hz, 1H) 4,78-4,88 (m, 1 H) 5,53-5,66 (m, 2 H) 6,53 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,82-6,92 (m, 2 H) 7,06-7,22 (m, 5 H) 7,42 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,67-7,77 (m, 2 H). EM (IEN) m/z 565,1 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 11,56 min; pico 2, 14,01 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Chiralcel OD (4,6 mm de DI x 250 mm de L, 10 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 1 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm.

30 **Ejemplo 17:** **(R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-4-metil-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona**

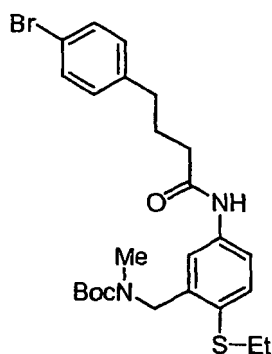


17A: 5-amino-2-(etiltio)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo

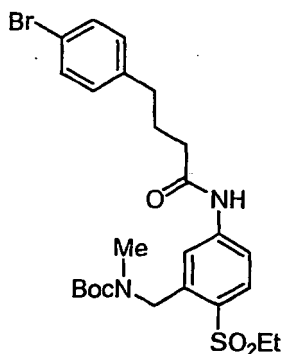


5 Usando una secuencia sintética análoga a la que se ha usado para convertir ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico del **16A** en **16E**, ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico se hizo reaccionar inicialmente con etanotiol y posteriormente se convirtió en **17A**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,38-1,57 (m, 9 H) 2,70 (c, J = 7,47 Hz, 2 H) 2,76-2,95 (m, 3 H) 3,72 (s a, 2 H) 4,52-4,75 (m, 2 H) 6,43-6,59 (m, 2 H) 7,27 (d, J = 7,91 Hz, 1 H).

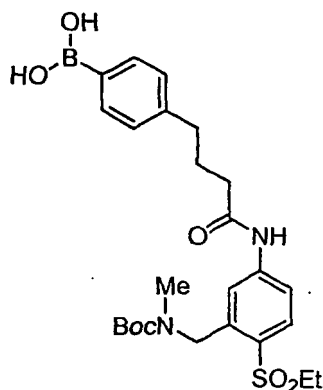
17B: 5-(4-(4-bromofenil)butanamido)-2-(etiltio)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo



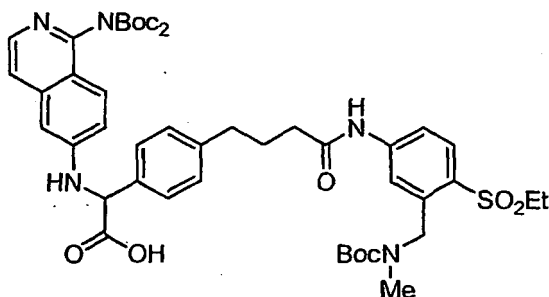
10 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,180 ml, 2,06 mmol) a una suspensión de ácido 4-bromofenilbutanoico (0,250 g, 1,03 mmol) en DCM (3 ml) que contenía DMF (1 gota) a ta. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió gota a gota a una
 15 solución de **17A** (0,300 g, 1,01 mmol), DMAP (0,025 g, 0,2 mmol) y piridina (1,0 ml, 12,3 mmol) en DCM (2 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trituró con agua y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos), dando **17B** (0,46 g, 88 %) en forma de un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (t, J = 7,03 Hz, 3 H) 1,33-1,58 (m, 9 H) 1,96-2,04 (m, 2 H) 2,33 (t, J = 7,47 Hz, 2 H) 2,63 (t, J = 7,47 Hz, 2 H) 2,63 (t, J = 7,47 Hz, 2 H) 2,74-2,93 (m, 3 H) 4,56 (s a, 2 H) 6,96-7,02 (m, 0,5 H) 7,05 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,13 (s a, 0,4 H) 7,28-7,36 (m, 0,8 H) 7,38 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,60-7,72 (m, 0,4 H)
 20 7,81-7,98 (m, 0,9 H) 8,33 (s a, 1 H).

17C: 5-(4-(4-bromofenil)butanamido)-2-(etilsulfonil)encil(metil)carbamato de *tert*-butilo

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de **16G**, **17B** (0,460 g, 0,88 mmol) se hizo reaccionar con mCPBA (0,500 g, 2,23 mmol), dando **17C** (0,428 g, 88 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) m/z 555,0 (M+H)⁺.

17D: Ácido 4-(4-(3-((*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenilborónico

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **17C** (0,428 g, 0,76 mmol) se acopló a 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (0,202 g, 0,894 mmol) y después se hidrolizó al ácido borónico libre, dando **17D** (0,260 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 519,0 (M+M)⁺.

17E: Ácido 2-(1-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-((*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenil)acético

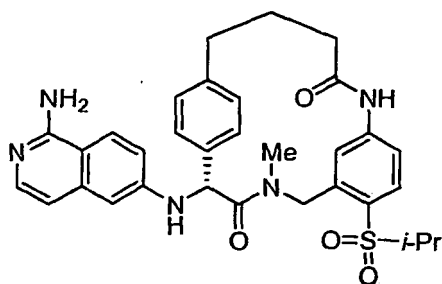
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **17D** (0,130 g, 0,25 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** (0,090 g, 0,25 mmol) y ácido glicólico monohidrato (0,027 g, 0,29 mmol), dando, después de la purificación por HPLC de fase inversa, **17E** (109 mg, 49 %). EM (IEN) m/z 890,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

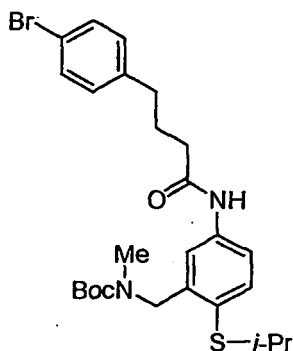
20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para la desprotección final con Boc y la ciclación del Ejemplo **16**, **17E** (109 mg, 0,122 mmol) se desprotegió con cloruro ácido y posteriormente se cicló y se purificó por HPLC de fase inversa, dando 11 mg de una espuma de color amarillo. Este material se disolvió en MeOH y se purificó por

HPLC quiral usando una columna Chiralcel OJ, dando el **Ejemplo 17** (pico 1) y pico 2. **Ejemplo 17**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,25 (t, $J = 7,51$ Hz, 3 H) 1,99-2,10 (m, 1 H) 2,23-2,58 (m, 4 H) 2,94-3,04 (m, 1 H) 3,32-3,49 (m, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 4,12 (d, $J = 17,57$ Hz, 1 H) 5,63 (d, $J = 117,21$ Hz, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 6,81 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 6,89-6,98 (m, 3 H) 7,08-7,12 (m, 1 H) 7,17 (dd, $J = 9,15, 2,20$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J = 6,96$ Hz, 1 H) 7,40 (dd, $J = 7,87, 1,65$ Hz, 1 H) 7,74 (dd, $J = 8,06, 1,83$ Hz, 1 H) 7,80 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J = 9,15$ Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 572,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 28 min; pico 2, 49 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Chiralcel OJ (4,6 mm de DI x 250 mm de L, 10 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), (1:1 de etanol/metanol) al 40 %/heptano al 70 % como eluyente, 1 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm.

- 10 **Ejemplo 18**: **(R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-4-metil-7-(propano-2-sulfonyl)-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona**

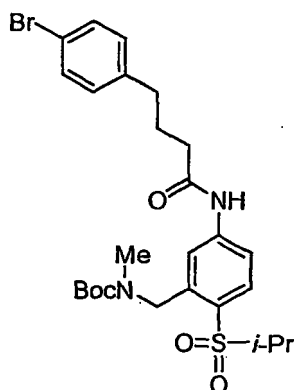


18A: 5-(4-(4-bromofenil)butanamido)-2-(isopropiltio)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo



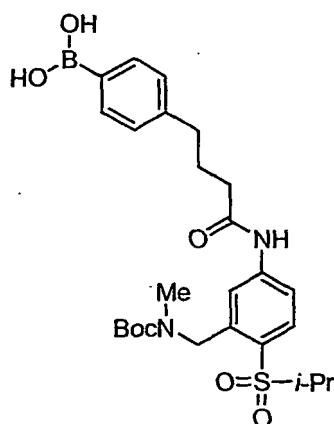
- 15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de **17B**, **16E** (0,418 g, 1,35 mmol) se hizo reaccionar con ácido 4-bromofenilbutanoico (0,340 g, 1,40 mmol) para dar **18A** (0,642 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 537,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

18B: 5-(4-(4-bromofenil)butanamido)-2-(isopropilsulfonyl)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo



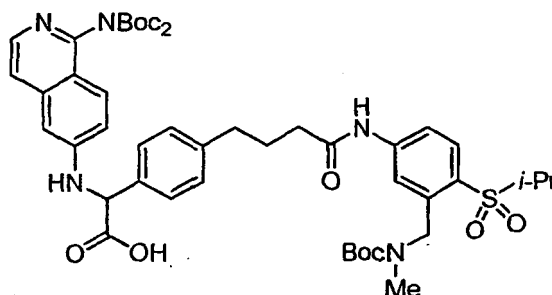
- 20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de **16G**, **18A** (0,642 g, 1,20 mmol) se hizo reaccionar con mCPBA (0,672 g, 3,00 mmol), dando **18B** (0,660 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 568,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

18C: **Ácido** **4-(4-(3-((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(isopropilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenilborónico**



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **18B** (0,660 g, 1,17 mmol) se acopló a 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (0,290 g, 1,28 mmol) y después se hidrolizó al ácido borónico libre, dando **18C** (0,476 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 533,0 (M+H)⁺.

18D: **Ácido** **2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(isopropilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)fenil)acético**



10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **18C** (0,151 g, 0,28 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** (0,101 g, 0,28 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (0,026 g, 0,28 mmol), dando, después de la purificación por HPLC de fase inversa, **18D** (168 mg, 66 %) en forma de un vidrio de color amarillo.

Ejemplo 18

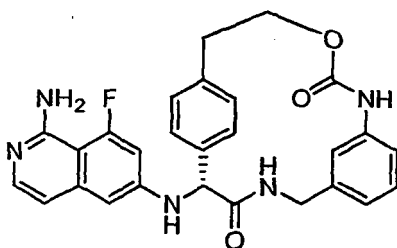
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para la desprotección final con Boc y la ciclación del Ejemplo **16**, **18D** (168 mg, 0,186 mmol) se desprotegió con cloruro ácido, dando 142 mg de un sólido de color amarillo. Éste se cicló posteriormente en dos lotes (60 mg y 73 mg) y se purificaron por HPLC de fase inversa, dando un total de 68 mg de producto racémico. Se disolvieron 43 mg de este material en MeOH, y se purificaron por HPLC quiral, dando el **Ejemplo 18** (pico 1, 16,9 mg, 47 %) en forma de un sólido de color beige y el pico 2 (15,6 mg, 43 %) en forma de un sólido de color beige. Las condiciones de la cromatografía preparativa fueron las que se indican a

20 continuación: columna Chiralcel OD (0,21 cm de DI x 50 cm de L, 10 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), metanol al 25 %/CO₂ al 70 %/dietilamina al 0,1 % como eluyente, 80 ml/min de caudal, y detección UV a 220 nm.

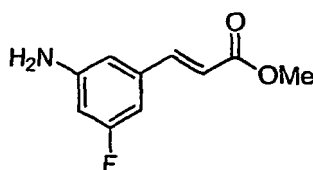
Ejemplo 18: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,11-1,19 (m, 3 H) 1,24-1,36 (m, 3 H) 1,96-2,06 (m, 1 H) 2,21-2,55 (m, 3 H) 2,62-2,73 (m, 1 H) 2,90-3,01 (m, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 3,54-3,68 (m, 1 H) 4,10 (d, J = 17,14 Hz, 1 H) 5,60 (d, J = 17,58 Hz, 1 H) 5,64 (s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 6,66 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 6,15 Hz, 1 H) 6,87-7,00 (m, 3 H) 7,01-7,09 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 5,71 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 7,91 Hz, 1H) 7,76 (dd, J = 8,79, 5,27 Hz, 2 H). EM (IEN) m/z 586,0 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 13,94 min; pico 2, 18,41 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Whelk-01(R,R) (4,6 mm de DI x 150 mm de L, 10 micrómetros), (1:1 de etanol/metanol) al 50 %/heptano al 50 % como eluyente/dietilamina al 0,1 %, 2 ml/min de caudal, y detección UV a 271 nm.

30

Ejemplo 19: (R)-2-(1-Amino-8-fluoro-isoquinolin-6-ilamino)-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



19A: 3-(3-amino-5-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo



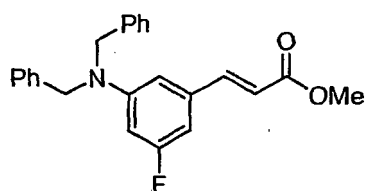
5

Una mezcla de 1-fluoro-3-yodo-5-nitrobenzoceno (1,145 g, 4,29 mmol), acetato sódico (0,430 g, 5,24 mmol), acetato de paladio (II) (1,7 mg, 0,0076 mmol), acrilato de metilo (0,425 ml, 4,71 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (11 ml) en una atmósfera de argón se desgasificó con tres ciclos de congelación/bombeo/descongelación. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 35 min y después a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, ácido clorhídrico (1 N), y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla de etanol (12 ml), agua (2,5 ml), y ácido acético (1,25 mmol) y se calentó a reflujo. Se añadió en porciones polvo de hierro (0,519 g, 9,28 mmol) durante 30 min, y el reflujo continuó durante 30 min más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico y se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio para retirar un precipitado fino de color gris. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida, dando **19A** (0,328 g, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM *m/z*: 196,2 (M + H)⁺.

10

15

19B: 3-(3-(dibencilamino)-5-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo

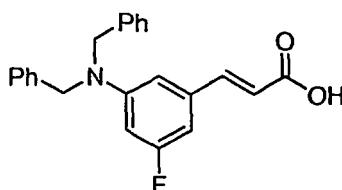


20

Se añadió bromuro de bencilo (0,440 ml, 3,70 mmol) a una solución de **19A** (0,328 g, 1,68 mmol) y DIEA (0,880 ml) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 14 h y después se concentró a presión reducida. El sólido residual se trituró dos veces con éter dietílico, se disolvió en diclorometano y se extrajo con ácido clorhídrico (1 N) y una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 0 al 15 % en hexanos), dando **19B** (0,468 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM *m/z*: 376,5 (M + H)⁺.

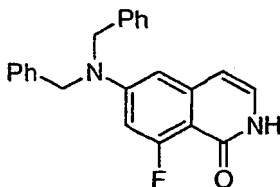
25

19C: Ácido (E)-3-(3-(dibencilamino)-5-fluorofenil)acrílico



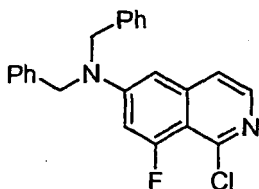
Se añadió hidróxido sódico (2 ml, 2 mmol, solución 1,00 N) a una solución de **19B** (0,467 g, 1,24 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico (1 N) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida, dando **19C** (0,411 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM *m/z*: 362,4 (M + H)⁺.

19D: 6-(Dibencilamino)-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona



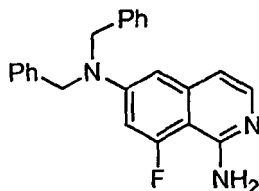
Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (0,320 ml, 3,35 mmol) en acetona (5 ml) a una suspensión de **19C** (1,013 g, 2,80 mmol) en una mezcla de acetona (30 ml) y trietilamina (0,90 ml, 6,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se añadió gota a gota una solución de azida sódica (0,350 g, 5,4 mmol) en agua (8 ml) durante 1 h. Después de 1 h más, la reacción se calentó a ta, se vertió en hielo agua, y el sólido se aisló por filtración y se lavó con agua (No permitir que el sólido se seque). (Precaución: este intermedio de acil azida es potencialmente explosivo y debe manejarse en pequeñas cantidades tras un escudo de seguridad). El sólido se disolvió en DCM, se secó (MgSO₄), se filtró, y el volumen se redujo dando -2 ml con una corriente de nitrógeno. Se añadió difenil éter (2 ml), y la solución de acil azida en bruto se usó directamente. La solución de acil azida se añadió lentamente gota a gota mediante un embudo de adición a una mezcla a reflujo de difenil éter (8,12 g) y tributilamina (2 ml), temperatura interna -230 °C. Un flujo de nitrógeno seco se mantuvo a través del recipiente de reacción en un burbujeador durante la reacción. El calentamiento a reflujo continuó durante 1 h más, tiempo después del cual la mayor parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron hexanos. El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexanos, dando **19D** (0,830 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM *m/z* 359,4 (M +H)⁺.

19E: 1-Cloro-6-(Dibencilamino)-8-fluoroisoquinolina



Una mezcla de **19D** (0,622 g, 1,74 mmol) y oxiclورو de fósforo (6 ml) se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se co-evaporó dos veces con tolueno. Al residuo se le añadió hielo seguido de hidróxido sódico (solución 1 N) hasta que el pH se hizo básico. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, dando **19E** (0,583 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo.

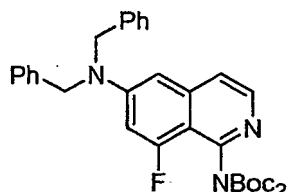
19F: N⁶,N⁶-Dibencil-8-fluoroisoquinolin-1,6-diamina



Una solución de **19E** (0,500 g, 1,33 mmol) en una solución saturada de amoníaco en etilenglicol (30 ml, preparada a partir de 5 g de NH₃ en 25 g de etilenglicol) se calentó a 150 °C (temperatura interna) en un autoclave Parr de acero inoxidable con un termopar interno y un termostato, con un índice de presión de 20 MPa (3000 psi) y un disco de ruptura de 20 MPa (3000). La presión interna alcanzó 3,45 MPa (500 psi), por lo que esta reacción no puede

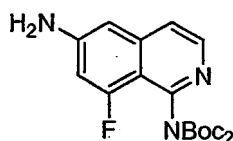
5 realizarse en un recipiente de reacción de vidrio. Después de 19 h, el reactor se dejó enfriar a TA y después se enfrió adicionalmente en un baño de hielo. La mezcla de reacción (que todavía liberaba gas amoniacaco) se vertió en hielo-agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración. El filtrado se extrajo con diclorometano y acetato de etilo, y el residuo de los extractos orgánicos se combinó con el precipitado. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 30 %/hexanos), dando **19F** (328 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM m/z : 358,08 (M + H)⁺.

19G: N⁶, N⁶-Dibencil- N¹, N¹-di-terc-butoxicarbonil-8-fluoroisoquinolin-1,6-diamina



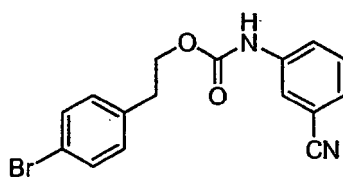
10 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (58 mg, 0,266 mmol) a una suspensión de **19F** (21 mg, 0,059 mmol) y DMAP (5 mg, 0,041 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos), proporcionando **19G** (23 mg, 70 %) en forma de un vidrio de color transparente. CL-EM m/z : 558,3 (M + H)⁺.

19H: N¹, N¹-Di-terc-butoxicarbonil-8-fluoroisoquinolin-1,6-diamina



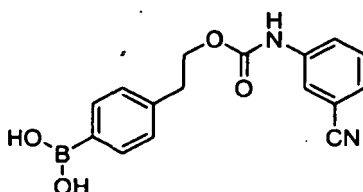
15 Una mezcla de **19G** (77 mg, 0,14 mmol), hidróxido de paladio (II) al 20 % sobre carbono (94 mg) y etanol (20 ml) se hidrogenó (379,21 kPa (55 psi)) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida, dando **19H** (47 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM m/z : 378,3 (M + H)⁺.

19I: 3-cianofenilcarbamato de 4-bromofenilo



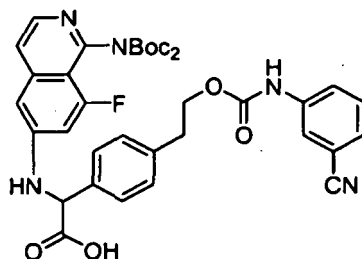
20 Se añadió 2-(4-bromofenil)etanol (1,2 g, 5,97 mmol) a una solución de isocianato de 3-cianofenilo (0,475 g, 3,3 mmol) en tolueno seco (20 ml) seguido de tetra-terc-butóxido de titanio (0,16 ml, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío, dando **19I** (1,08 g, 95 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,96 (t, J = 6,81 Hz, 2 H) 4,39 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 6,70 (s a, 1 H) 7,13 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,32-7,43 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 9,35 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,78 (s a, 1 H).

19J: Ácido 4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)fenilborónico



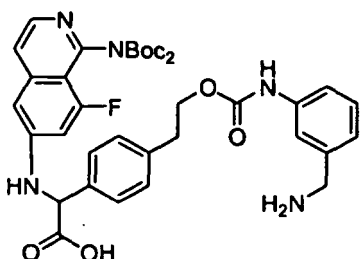
Usando procedimientos análogos a los que se han usado para preparar **2A** e hidrolizarlo a **2B**, **19I** (1,08 g, 2,86 mmol) se acopló a 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (0,710 g, 3,14 mmol), y después una porción de este material se hidrolizó al ácido borónico libre, dando **19J** (0,340 g, 72 %, dos etapas) en forma de un sólido de color blanco en bruto.

- 5 **19K:** Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-8-fluoroisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)fenil)acético



- 10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **19J** (0,048 g, 0,15 mmol) se hizo reaccionar con **19H** (0,054 g, 0,14 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (0,015 g, 0,16 mmol) usando un tiempo de reacción de 900 s, dando, después de la purificación por HPLC de fase inversa, **19K**. EM (IEN) m/z 700,05 (M+H)⁺.

- 19L:** Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilcarbamoiloxi)etil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-8-fluoroisoquinolin-6-ilamino)acético

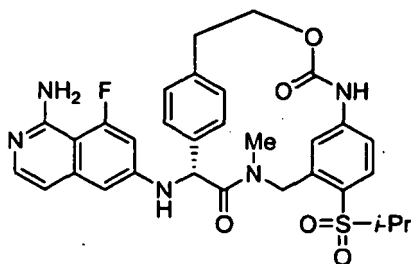


- 15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **19K** (0,030 g, 0,043 mmol) se hidrogenó, dando **19L** (27 mg, 90 %). EM (IEN) m/z 704,2 (M+H)⁺.

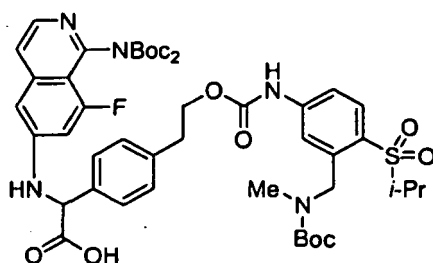
Ejemplo 19

- Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **15F**, con la excepción de que BOP se reemplazó por PyBOP (40 mg, 0,077 mmol), **19L** (27 mg, 0,038 mmol) se cicló y se purificó por HPLC de fase inversa. Este material se desprotegió posteriormente usando un procedimiento análogo al que se ha usado para la etapa final del Ejemplo 1. El material resultante se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC quiral, dando el pico 1 (4 mg, 22 %) y el **Ejemplo 19** (pico 2, 2,5 mg, 14 %). Las condiciones de la cromatografía preparativa fueron las que se indican a continuación: columna Whelk-01 (R,R) (2,11 cm de DI x 25 cm de L, Regis), (1:1 de etanol/metanol) al 40 %/heptano al 60 % como eluyente, 15 ml/min. caudal, y detección UV a 254 nm. **Ejemplo 19:** RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,83-2,99 (m, 3 H) 4,05 (dd, J = 16,29,4,21 Hz, 1 H) 4,26-4,35 (m, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 6,59 (s a, 1 H) 6,68 (d, J = 8,05 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 7,32, 2,20 Hz, 1 H) 6,87-6,98 (m, 2 H) 7,14 (t, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,22-7,27 (m, 1 H) 7,30 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,32-7,36 (m, 1 H) 7,38-7,43 (m, 1 H) 7,60 (dd, J = 7,87, 1,65 Hz, 1H) 8,66 (s a, 1H). EM (IEN) m/z 485,97 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 6,47 min; **Ejemplo 19**, 10,43 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Whelk-01 (R,R) (4,6 mm de DI x 250 mm de L, 10 micrómetros), (1:1 de etanol/metanol) al 50 %/heptano al 50 % como eluyente, 1 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm.

Ejemplo 20: (R)-2-(1-Amino-8-fluoro-isoquinolin-6-ilamino)-4-metil-7-(propano-2-sulfonyl)-13-oxa4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona

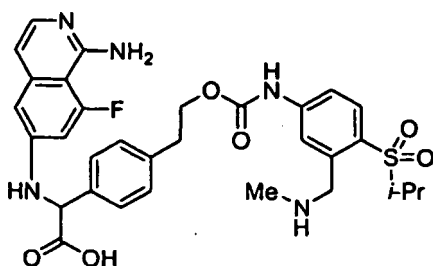


5 **20A:** Ácido 2-(1-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-fluoroisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-((*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)metil)4-(isopropilsulfonyl)fenilcarbamoiloxi)etil)fenil)acético



10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **161** (0,160 g, 0,300 mmol) se hizo reaccionar con **19H** (0,113 g, 0,300 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (0,028 g, 0,30 mmol) usando un tiempo de reacción de 900 s, dando, después de la purificación por HPLC de fase inversa, **20A** (121 mg, 43 %). EM (IEN) m/z 924,1 (M+H)⁺.

20B: Ácido 2-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(4-(isopropilsulfonyl)-3-((metilamino)metil)fenilcarbamoiloxi)etil)fenil)acético

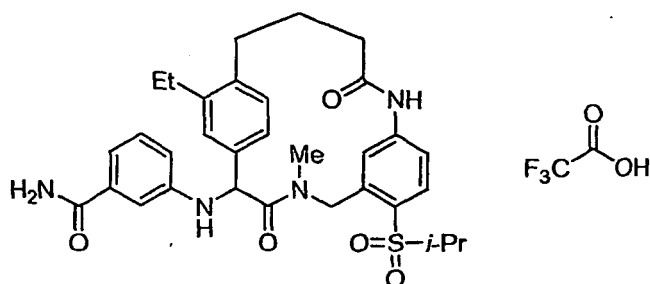


15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado en la etapa final del Ejemplo 1, **20A** (0,152 g, 0,16 mmol) se desprotegió usando cloruro ácido, dando **20B** (0,132 g, 100 %). EM (IEN) m/z 623,97 (M+H)⁺.

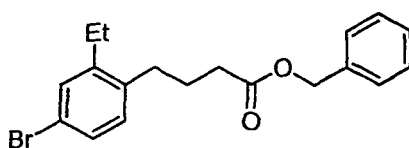
Ejemplo 20

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **15F**, excepto que BOP se reemplazó por PyBOP (172 mg, 0,33 mmol), **20B** (132 mg, 0,16 mmol) se cicló y se purificó por HPLC de fase inversa. El material resultante se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC quiral, dando el pico 1 (6,8 mg, 14 %) y el **Ejemplo 20** (pico 2, 4,8 mg, 9,6 %). Las condiciones de la cromatografía preparativa fueron las que se indican a continuación: columna Whe1k-01 (R,R) (2,11 cm de DI x 25 cm de L, Regis), (1:1 de etanol/metanol) al 40 %/heptano al 60 % como eluyente, 15 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm. **Ejemplo 20:** RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,83-2,99 (m, 3 H) 4,05 (dd, J = 16,29, 4,21 Hz, 1 H) 4,26-4,35 (m, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 6,59 (s a, 1 H) 6,68 (d, J = 8,05 Hz, 1, H) 6,83 (dd, J = 7,32, 2,20 Hz, 1 H) 6,87-6,98 (m, 2 H) 7,14 (t, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,22-7,27 (m, 1 H) 7,30 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,32-7,36 (m, 1 H) 7,38-7,43 (m, 1 H) 7,60 (dd, J = 7,87, 1,65 Hz, 1 H) 8,66 (s a, 1 H). EM (IEN) m/z 485,97 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 8,35 min; **Ejemplo 20**, 10,21 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Whelk-01 (R,R) (4,6 mm de DI x 250 mm de L, 10 micrómetros), (1:1 de etanol/metanol) al 60 %/heptano al 40 % como eluyente, 1 ml/min caudal, y detección UV a 254 nm.

Ejemplo 21: 3-[17-etil-4-metil-3,12-dioxo-7-(propano-2-sulfonyl)-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilaminol-benzamida, sal del ácido trifluoroacético



21A: 4-(4-bromo-2-etilfenil)butanoato de bencilo

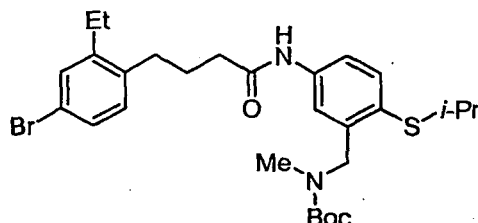


5

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **8A**, but-3-enoato de bencilo (3,63 g, 0,020 mmol, referencia para la preparación: Cardillo, G.; De Simone, A.; Mingardi, A.; Tomasini, C. Synlett 1995, 11, 1131-2) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-etil-yodobenceno (6,23 g, 0,020 mmol), dando **21A** (1,5 g, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,18 (t, J = 7,69 Hz, 3 H) 1,84-1,94 (m, 2 H) 2,41 (t, J = 7,25 Hz, 2 H) 2,55-2,62 (m, 4 H) 5,12 (s, 1 H) 6,96 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J = 7,91, 2,20 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,30-7,40 (m, 5 H).

10

21B: 5-(4-(4-bromo-2-etilfenil)butanamido)-2-(isopropiltio)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo

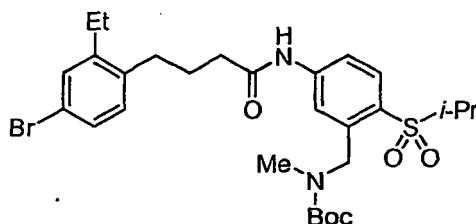


Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,176 g, 4,19 mmol) a una solución de **21A** (0,504 g, 1,4 mmol) en una mezcla de THF (2 ml), agua (2 ml) y metanol (varias gotas). Después de 1 h, se añadió más cantidad de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la mayor parte del THF y metanol, se acidificó con ácido clorhídrico (1 N), y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío, dando el ácido (0,376 g) en forma de un aceite transparente. Este material se convirtió en el cloruro de ácido y después se acopló a la anilina **16E** (0,434 g, 1,4 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de **17B**, dando **21B** (0,700 g, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15

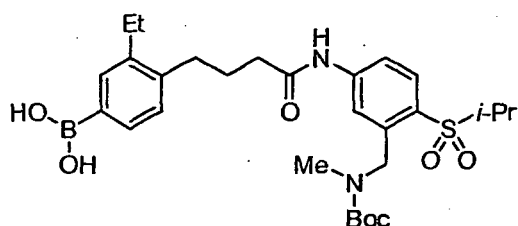
20

21C: 5-(4-(4-bromo-2-etilfenil)butanamido)-2-(isopropilsulfonyl)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo



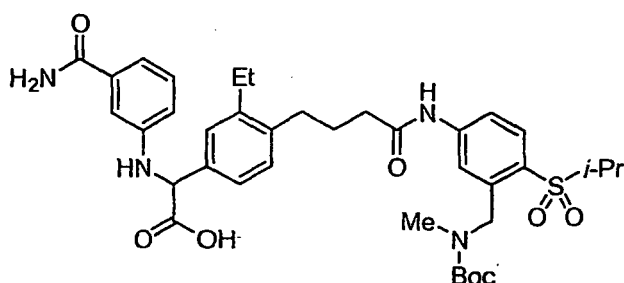
Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de **16G**, **21B** (0,700 g, 1,25 mmol) se hizo reaccionar con mCPBA (0,695 g, 3,10 mmol), dando **21C** (0,513 g, 69 %). EM (IEN) *m/z* 595, 597,4 (M+M)+.

21D: Ácido 4-(4-(3-((*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(isopropilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)-3-etilfenilborónico



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de **6D**, **21C** (0,513 g, 0,86 mmol) se acopló a 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (0,215 g, 0,952 mmol) y se hidrolizó, dando el ácido borónico **21D** (0,278 g, 67 %). EM (IEN) m/z 561,48 (M+H)⁺.

21E: Ácido 2-(4-(4-(3-((*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(isopropilsulfonil)fenilamino)-4-oxobutil)-3-etilfenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

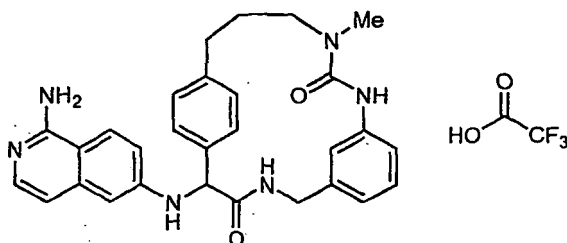


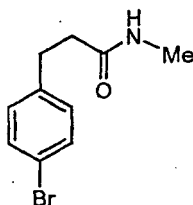
10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **21D** (0,0168 g, 0,300 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida (0,041 g, 0,300 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (0,028 g, 0,30 mmol), dando, después de la purificación por HPLC de fase inversa, **21E** (134 mg, 63 %) en forma de una espuma. EM (IEN) m/z 709,52 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

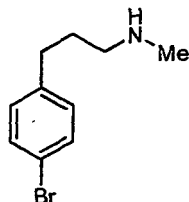
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de **15E**, **21D** (134 mg, 0,189 mmol) se desprotegió con cloruro ácido. Este material se coevaporó con tolueno (2 x) y después se cicló usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de **15F**, con la excepción de que pyBOP se sustituyó con BOP, dando el **Ejemplo 21** (39 mg, 30 %) en forma de una mezcla 2:1 de dos atropisómeros. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,00 (t, J = 7,51 Hz, 1 H) 1,18-1,25 (m, 3 H) 1,25-1,40 (m, 5 H) 1,87-1,99 (m, 0,5 H) 2,04-2,17 (m, 0,5 H) 2,19-2,58 (m, 3,5 H) 2,68-2,92 (m, 2,5 H) 3,10-3,25 (m, 0,6 H) 3,53-3,69 (m, 0,7 H) 4,05-4,18 (m, 0,6 H) 5,55-5,71 (m, 1 H) 6,57-6,66 (m, 1 H) 6,80 (dd, J = 7,87, 1,65 Hz, 1 H) 6,90 (dt, J = 8,42, 2,38 Hz, 1 H) 6,94-7,03 (m, 1,4 H) 7,06 (d, J = 8,06 Hz, 0,7 H) 7,18-7,36 (m, 3 H) 7,37-7,42 (m, 0,4 H) 7,47 (d, J = 1,46 Hz, 0,5 H) 7,74-7,79 (m, 1 H). EM (IEN) m/z 591,4 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 22:** 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-13-metil-4,11,13-triaza-triciclo[15.22.1^{6,10}]docosa-1(20),6,8,10(22),17(21),18-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético

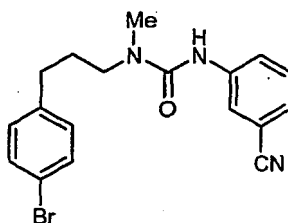


22A: 3-(4-bromofenil)-N-metilpropanamida

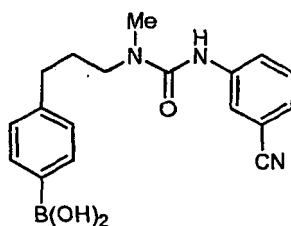
5 Se añadió en una porción EDAC (1,56 g, 8,1 mmol) al ácido 3-(4-bromofenil)propanoico (2,5 g, 7,4 mmol) y HOBt (1,1 g, 8,1 mmol) en DMF (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota NH₂Me (2,0 M en MeOH, 29 ml, 58 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y durante 10 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, produciendo **22A** (1,7 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z* 242,22/244,22 (M+H)⁺.

10 22B: 3-(4-bromofenil)-N-metilpropan-1-amina

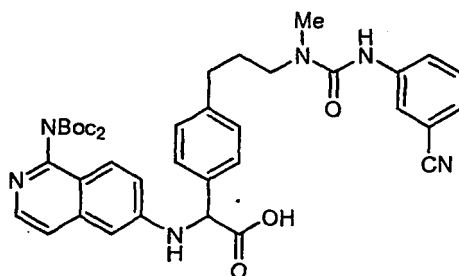
15 Se añadió gota a gota borano en THF (1,0 M, 28 ml, 28 mmol) a una solución de **22A** (1,6 g, 7,0 mmol) en THF (17,5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A la mezcla se le añadió metanol (20 ml) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de 20 ml de HCl 6,0 M. Después de calentar a reflujo durante 30 min, los volátiles se retiraron al vacío. Se añadió gota a gota NaOH al 50 % (12 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, produciendo **22B** (1,57 g, 97 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z* 227,99/229,99 (M+H)⁺.

20 22C: 1-(3-(4-bromofenil)propil)-3-(3-cianofenil)-1-metilurea

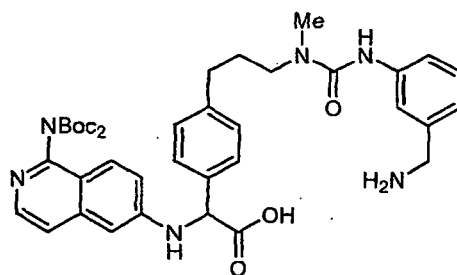
25 Se añadió en una porción 3-isocianatobenzonitrilo (202 mg, 1,4 mmol) a una solución de **22B** (320 mg, 1,4 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 100 % en hexanos), produciendo **22C** (430 mg, 88 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z* 371,92/373,92 (M+H)⁺.

22D: Ácido 4-(3-(3-(3-cianofenil)-1-metilureido)propil)fenilborónico

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **22C** (210 mg, 0,54 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **22D** (146 mg, 91 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z 338,3 (M.+H)⁺.

22E: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(3-(3-(3-cianofenil)-1-metilureido)propil)fenil)acético

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **22D** (146 mg, 0,43 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **22E** (124 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 709,08 (M+H)⁺.

22F: Ácido 2-(4-(3-(3-(3-(aminometil)fenil)-1-metilureido)propil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

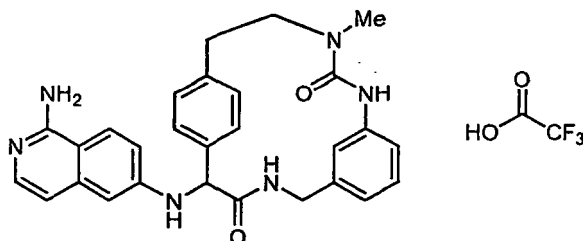
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **22E** (124 mg, 0,18 mmol) se hidrogenó durante 14 h, dando **22F** (95 mg, 76 %) en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) m/z 713,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

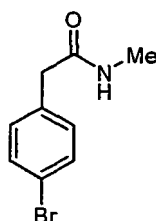
20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 6**, **22F** (94 mg, 0,12 mmol) se cicló con BOP. Este material se desprotegió con ácido trifluoroacético, y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 22** (8 mg, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,87-2,14 (m, 2 H) 2,57-2,78 (m, 2 H) 4,06 (dd, J = 15,82, 4,39 Hz, 1 H) 4,77 (dd, J = 16,26, 7,91 Hz, 1 H) 5,19-5,19 (m, 1 H) 5,34 (s, 1 H) 6,69 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,08-7,15 (m, J = 7,91, 7,91 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,32-7,39 (m, 2 H) 7,56-7,70 (m, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,73 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 8,86 (dd, J = 7,91, 4,39 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 495,08 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 23: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-13-metil-4,11,13-triaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



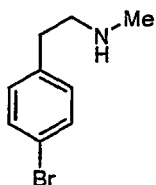
23A: 2-(4-bromofenil)-N-metilacetamida



5

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **22A**, el ácido 2-(4-bromofenil)acético (1,6 g, 7,0 mmol) se acopló a metilamina, produciendo **23A** (2,0 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 228,20/230,20 (M+H)⁺.

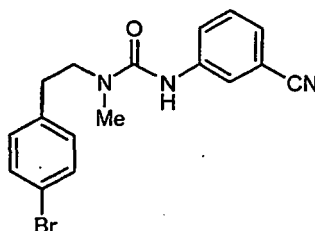
23B: 2-(4-bromofenil)-N-metiletanamina



10

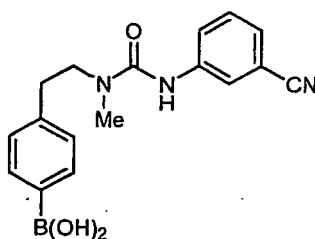
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **22B**, **23A** (1,6 g, 7,0 mmol) se redujo con borano en THF, produciendo **23B** (1,45 g, 97 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z 214,22/216,22 (M+H)⁺.

23C: 1-(4-bromofenil)-3-(3-cianofenil)-1-metilurea

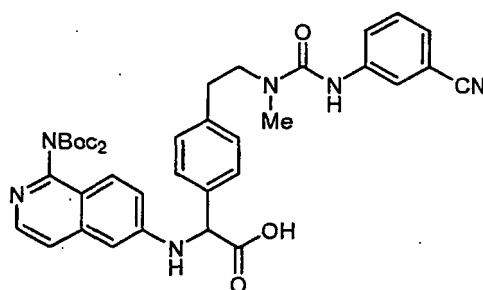


15

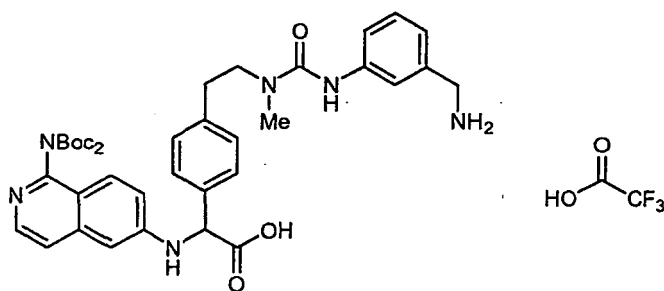
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **22C**, **23B** (300 mg, 1,4 mmol) se hizo reaccionar con 3-isocianatobenzonitrilo, produciendo **23C** (406 g, 81 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z 358,31/360,29 (M+H)⁺.

23D: Ácido 4-(2-(3-(3-cianofenil)-1-metilureido)etil)fenilborónico

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **23C** (200 mg, 0,70 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **23D** (165 mg, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 324,03 (M+H)⁺.

23E: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-(3-cianofenil)-1-metilureido)etil)fenil)acético

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **23D** (164 mg, 0,50 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **23E** (128 mg, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 695,19 (M+H)⁺.

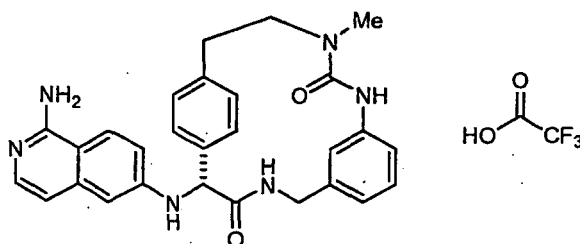
23F: Ácido 2-(4-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)-1-metilureido)etil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **23E** (128 mg, 0,18 mmol) se hidrogenó durante 14 h, dando **23F** (60 mg, 46 %) en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) m/z 699,19 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

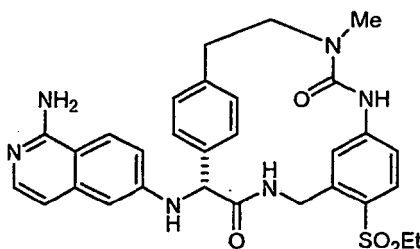
20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 6**, **23F** (60 mg, 0,084 mmol) se cicló con BOP. Este material se desprotegió con ácido trifluoroacético, y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 23** (7 mg, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,79-2,96 (m, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 4,02 (dd, J = 16,04, 3,74 Hz, 1 H) 4,76 (dd, J = 16,26, 7,47 Hz, 1 H) 4,91 (s, 1 H) 5,19 (s, 1 H) 5,67 (s a, 1 H) 6,66-6,72 (m, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,76-6,89 (m, 3 H) 7,05-7,14 (m, J = 7,69, 7,69 Hz, 1 H) 7,14-7,25 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,32-7,46 (m, 2 H) 7,61-7,73 (m, 1 H) 8,05 (d, J = 9,23 Hz, 1 H) 8,65-8,78 (m, J = 2,64 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 481,11 (M+H)⁺.

Ejemplo 24: (R)-2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-13-metil-4,11,13-triaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético

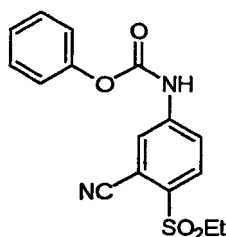


El **Ejemplo 23** (100 mg) se purificó por HPLC quiral y después de nuevo por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 24** (pico 1, 19 mg) y el pico 2 (19 mg). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: Chiralcel OD-H (2,0 cm x 25 cm, 5 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), MeOH al 30 %/EtOH (1:1)/Heptano al 70 %, 20 ml/min de caudal, y detección UV a 220 nm. Datos analíticos del pico 1: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,79-2,95 (m, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 4,04 (d, J = 16,26 Hz, 1 H) 4,70 (d, J = 16,26 Hz, 1 H) 5,13 (s, 1 H) 6,60 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 6,15 Hz, 1 H) 6,77-6,88 (m, 2 H) 7,01-7,14 (m, 2 H) 7,22 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,41-7,51 (m, 2 H) 7,65 (dd, J = 7,91, 1,76 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 9,23 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 481,2 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 8,05 min; pico 2, 10,45 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: Chiral OD (4,6 x 250 mm, 10 micrómetros), (1:1 de etanol/metanol) al 30 %/heptano al 70 % como eluyente, 1 ml/min de caudal y detección UV a 254 nm.

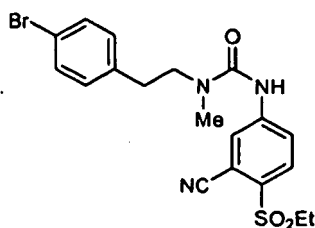
Ejemplo 25: (R)-2-(1-Amino-isoquinotín-6-ilamino)-7-etanosulfonil-13-metil-4,11,13-triaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



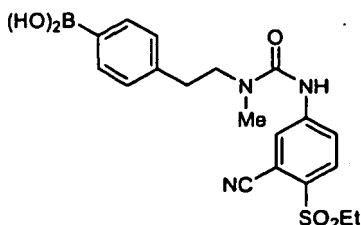
25A: 3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de fenilo



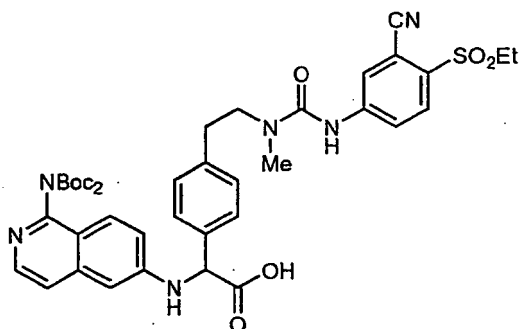
Se añadió gota a gota cloroforniato de fenilo (0,63 ml, 5 mmol) a una solución de **6B** en cloruro de metileno (10 ml) y piridina (0,60 ml, 7,1 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre HCl 1,0 M (150 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos), produciendo **25A** (1,34 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,32 (t, J = 7,45 Hz, 3 H) 3,36 (c, J = 7,33 Hz, 2 H) 7,14-7,21 (m, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,26-7,31 (m, J = 7,45, 7,45 Hz, 1 H) 7,37-7,45 (m, J = 7,83, 7,83 Hz, 2 H) 7,66 (s a, 1H) 7,83 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1H).

25B: 1-(4-bromofenil)-3-(3-ciano-4-(etilsulfonyl)fenil)-1-metilurea

5 Una solución de **25A** (750 mg, 2,3 mmol) y **23B** (486 mg, 4,5 mmol) con carbonato potásico (627 mg, 2,3 mmol) en DMF (6 ml) se calentó a 50 °C durante 15 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos), produciendo **25B** (950 mg, 93 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z* 449,89/451,91 (M+H)⁺.

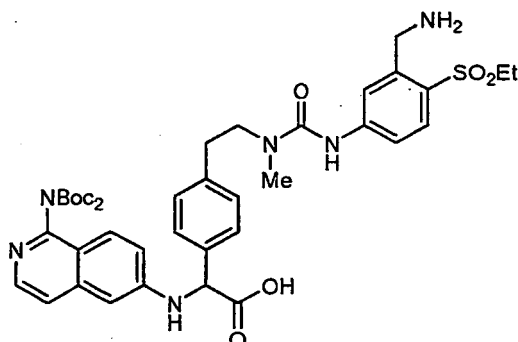
25C: Ácido 4-(2-(3-(3-ciano-4-(etilsulfonyl)fenil)-1-metilureido)etil)fenilborónico

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar 6D, **25B** (950 mg, 2,1 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5''-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **25C** (679 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 415,93 (M+H)⁺.

25D: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-(3-ciano-4-(etilsulfonyl)fenil)-1-metilureido)etil)fenil)acético

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **25C** (277 mg, 0,67 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **25D** (460 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 787,00 (M+H)⁺.

25E: Ácido 2-(4-(2-(3-(3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)fenil)-1-metilureido)etil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxi-carbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

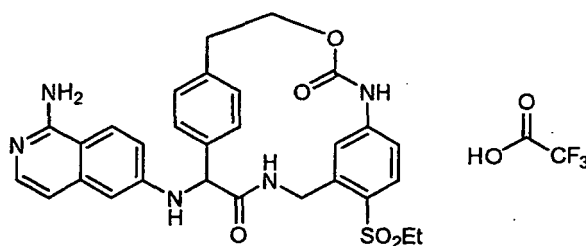


5 Una solución de **25D** (460 mg, 0,59 mmol) en MeOH (50 ml) con Ni Raney catalítico se agitó en una atmósfera de H₂ (782,63 kPa (70 psi)) durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró, dando **25E** (340 mg, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 790,95 (M+H)⁺.

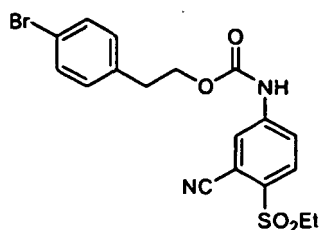
Ejemplo 25

Se añadieron BOP (380 mg, 0,86 mmol) y DIEA (0,375 ml, 2,2 mmol) a una solución de **25E** (340 mg, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y se agitó durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (4 ml) y TFA (2 ml) con 5 gotas de agua y se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa y HPLC quiral, produciendo el pico 1 (3,5 mg) y el **Ejemplo 25** (pico 2, 2,5 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco. Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: Chiralcel OD-H (2,0 cm x 25 cm, 5 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), MeOH al 24 %/EtOH (1:1)/Heptano al 75 %, 15 ml/min de caudal, y detección UV a 220 nm. Datos analíticos del pico 2 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,22 (t, J = 7,45 Hz, 3 H) 2,79-2,95 (m, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,28 (c, J = 7,45 Hz, 2 H) 4,19-4,38 (m, 1 H) 4,99-5,14 (m, J = 24,25 Hz, 1 H) 5,23 (s, 1 H) 5,25 (ninguno, 1 H) 6,71 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,10-7,23 (m, J = 9,22, 2,40 Hz, 2 H) 7,25-7,34 (m, J = 7,07 Hz, 2 H) 7,37-7,46 (m, 1 H) 7,70 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,06 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,74-8,85 (m, 1 H). EM (IEN) *m/z* 572,93 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 19,26 min; pico 2, 21,62 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: Chiral OD (4,6 x 250 mm, 10 micrómetros), (1:1 de etanol/metanol) al 25 %/heptano al 75 % como eluyente, 1 ml/min de caudal y detección UV a 254 nm.

Ejemplo 26: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético

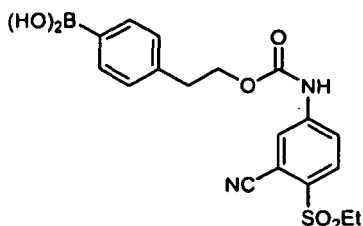


25 **26A:** 3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de 4-bromofenetilo



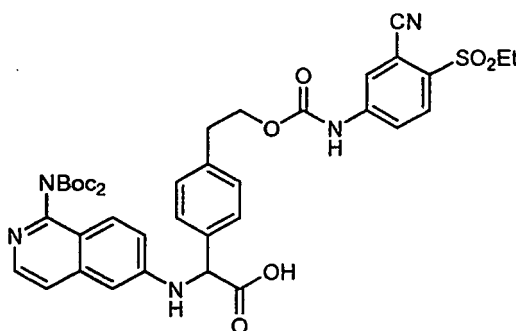
Se añadió NaH (138 mg, 3,45 mmol, dispersión al 60 % en aceite) a una solución de 2-(4-bromofenil)etanol (833 mg, 4,1 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió **25A** (500 mg, 1,38 mmol) en THF (7 ml). Después de agitar, calentar a 0 °C durante 1 h y agitar a 0 °C durante 3 h, la mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera (100 ml cada uno). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaOH al 5 % y salmuera y se concentró al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 50 % en Hexanos), produciendo **26A** (600 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,12 (t, J = 7,47 Hz, 2 H) 2,95 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 3,38 (c, J = 7,18 Hz, 2 H) 4,36 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 7,27 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,92 (dd, 1 H) 8,00 (d, 1 H) 8,08 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,51 (s, 1 H).

26B: Ácido 4-(2-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)fenilborónico



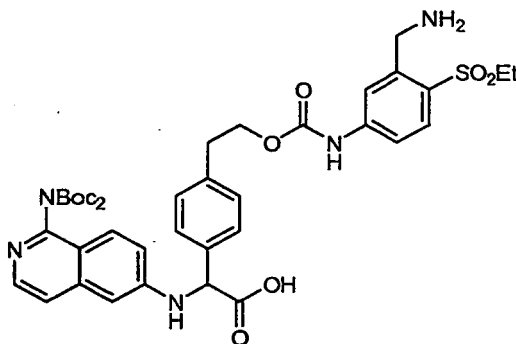
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **26A** (600 mg, 2,54 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **26B** (455 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,24 (t, J = 7,47 Hz, 3 H) 3,01 (t, J = 6,81 Hz, 2 H) 3,35 (c, J = 7,32 Hz, 2 H) 4,42 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 7,91 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 7,91 Hz, 2 H) 7,86 (dd, J = 9,01, 1,98 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H).

26C: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)fenil)acético



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **26B** (225 mg, 0,57 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **26C** (374 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 773,86 (M+H)⁺.

26D: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

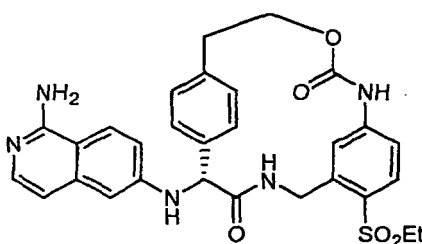


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **25E**, **26C** (374 mg, 0,21 mmol) se hidrogenó durante 15 h, dando **26D** (270 mg, 72 %) en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) m/z 777,93 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

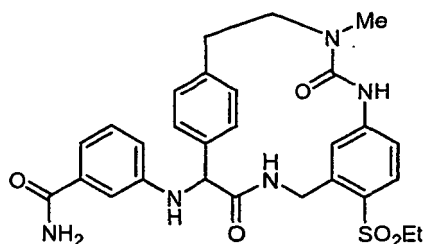
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 25**, **26D** (270 mg, 0,35 mmol) se cicló con BOP. Este material se desprotegió con ácido trifluoroacético, y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 26** (40 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,12 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 2,71-2,83 (m, 1 H) 2,85-3,01 (m, 1 H) 3,27-3,37 (m, 2 H) 4,18 (d, J = 11,86 Hz, 2 H) 4,64-4,75 (m, 1 H) 4,91 (dd, J = 16,92, 6,37 Hz, 1 H) 5,20 (d, J = 6,59 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,78-6,89 (m, 2 H) 7,02-7,13 (m, 2 H) 7,22-7,44 (m, 3 H) 7,58 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,63-7,72 (m, 2 H) 8,13 (d, J = 9,23 Hz, 1 H) 8,42 (s, 2 H) 9,72 (s, 1 H) 12,40 (s, 1 H). EM (IEN) m/z 559,84 (M+H)⁺.

Ejemplo 27: **(R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona**

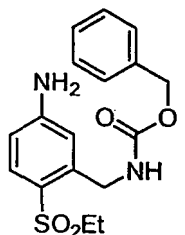


El **Ejemplo 26** (60 mg) se purificó se purificó por HPLC quiral, dando el pico 1 (14 mg) y el **Ejemplo 27** (pico 2, 14 mg). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: Welk-O 1 (R,R) (500 x 21,1 mm de DI; 10 micrómetros, Regis Technologies), MeOH al 60 %/EtOH (1:1), Heptano al 40 %, DEA al 0,1 %, 15 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm. Datos analíticos del pico 2: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,22 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 1,22 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 2,82-3,01 (m, 2 H) 3,32-3,35 (m, 2 H) 4,15-4,24 (m, 1 H) 4,30 (d, J = 17,04 Hz, 1 H) 4,76-4,83 (m, 1 H) 5,02 (d, J = 17,04 Hz, 1 H) 5,13 (s, 1 H) 6,59 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,66-6,75 (m, 2 H) 6,83 (dd, J = 8,52, 1,92 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 9,07, 2,47 Hz, 1 H) 7,10-7,17 (m, 1 H) 7,19-7,25 (m, 1 H) 7,43 (dd, J = 7,97, 1,37 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 6,05 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J = 7,70, 1,65 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,79 Hz, 1 H). Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 17,75 min; pico 2, 20,50 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Welko-O1 (R, R) (250 x 4,6 mm de DI; 5 micrómetros, MeOH al 60 %/EtOH (1:1), Heptano al 40 %, DEA al 0,1 % como eluyente, 1 ml/min de caudal y detección UV a 254 nm.

Ejemplo 28: **3-(7-Etanosulfonil-13-metil-3,12-dioxo-4,11,13-triaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-2-ilamino)-benzamida**

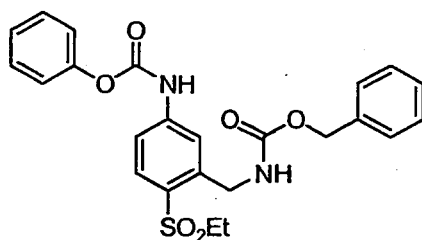


28A: 5-amino-2-(etilsulfonil)bencilcarbamato de bencilo



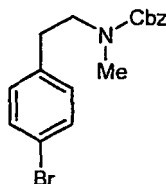
5 A una solución de 3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)anilina (1,1 g, 5,1 mmol) en DMF (5 ml) y TEA (2,75 ml) se le añadió 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato de bencilo (1,4 g, 5,7 mmol) en DCM (15 ml). La solución se agitó durante 18 h antes de la inactivación con agua (25 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 30 ml), se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hexano), proporcionando **28A** (1,0 g, 59 %) en forma de un aceite. EM (IEN) *m/z* 349,2 (M+H)⁺.

28B: Ácido 3-((benciloxicarbonilamino)metil)-4-(etilsulfonil)fenil fenilo carbámico



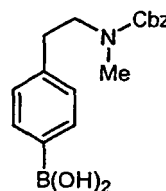
10 A una solución de **28A** (1 g, 3 mmol), DCM (10 ml) y piridina (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,38 ml, 3 mmol) durante 30 min. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secaron (MgSO₄). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hexano), proporcionando **28B** (877 mg, 62 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (t, 3 H) 5,06 (d, J = 8,35 Hz, 4 H) 7,09-7,19 (m, 5 H) 7,31-7,36 (m, 5 H) 7,42-7,47 (m, 1 H) 7,70 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,35 Hz, 1 H).

28C: 4-bromofenil(metil)carbamato de bencilo

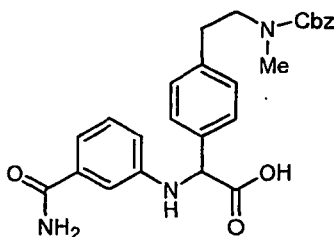


20 Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (0,97 ml, 6,7 mmol) a una solución de **23B** (1,1 g, 5,1 mmol) en CH₂Cl₂ (26 ml) y trietilamina (1 ml, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos) proporcionó **28C** (1,15 g, 65 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,70-2,94 (m, 5 H) 3,47 (m, 2 H) 5,08 (m, 2 H) 6,90-7,12 (m, 2 H) 7,26-7,44 (m, 7H).

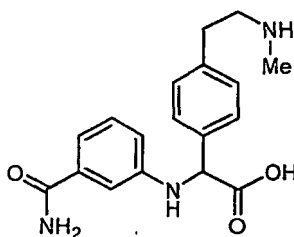
28D: Ácido 4-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)etil)fenilborónico



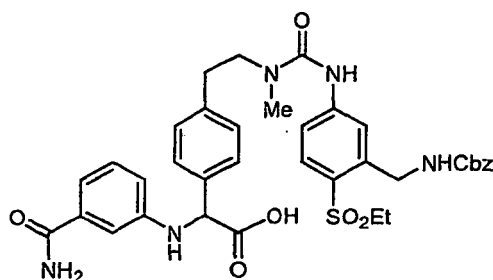
25 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **28C** (1,14 g, 3,3 mmol) se hizo reaccionar con 5',5'-tetrametil-[2,2'] bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **28D** (760 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 313,97 (M+H)⁺.

28E: Ácido 2-(4-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)etil)fenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **28D** (400 mg, 1,3 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **28E** (661 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 462,32 (M+H)⁺.

28F: Ácido 2-(3-carbamoilfenilamino)-2-(4-(2-(metilamino)etil)fenil)acético

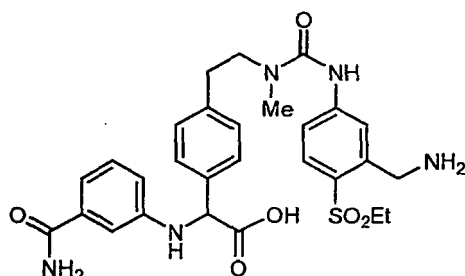
10 Una solución de **28E** (265 mg, 0,39 mmol) y Pd/C (10 %, 40 mg) se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 15 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró, produciendo (126 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 328,29 (M+H)⁺.

28G: Ácido 2-(4-(2-(3-(3-((benciloxicarbonilamino)metil)-4-(etilsulfonil)fenil)-1-metilureido)etil)fenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para sintetizar **25B**, **28F** (227 mg, 0,69 mmol) se hizo reaccionar con **28B**, produciendo **28G** (230 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 702,44 (M+H)⁺.

28H: **Ácido**
carbamoilfenilamino)acético

2-(4-(2-(3-(3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)fenil)-1-metilureido)etil)fenil)-2-(3-

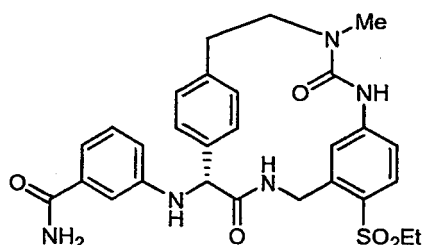


Una solución de **28G** (225 mg, 0,32 mmol) en THF/MeOH/EtOAc (1:1:1) y HCl (1,0 M, 1,5 ml) con Pd/C (50 mg, 10 %) se agitó en una atmósfera de H₂ (413,69 kPa (60 psi)) durante 20 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío, produciendo **28H** (160 mg, 83 %). EM (IEN) *m/z* 568,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

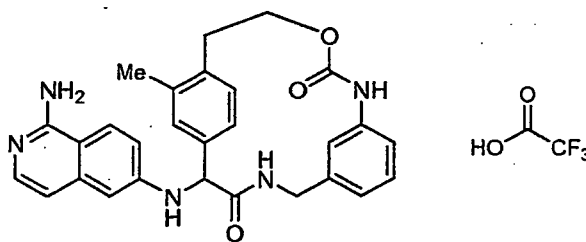
Se añadió gota a gota una solución de **28H** (160 mg, 0,27 mmol) en DMF (4 ml) durante 2 h a una solución de BOP (235 mg, 0,53 mmol), DMAP (162 mg, 1,33 mmol) y DIEA (0,23 ml, 1,33 mmol) a 40 °C. Después de agitar durante 2 h más a ta, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa, produciendo el **Ejemplo 28** (30 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,22 (t, J = 7,15 Hz, 3 H) 2,80-2,96 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,30 (m, 2 H) 4,18-4,40 (m, 1 H) 4,89-4,99 (m, 1 H) 5,07 (s, 1 H) 6,78-6,93 (m, 1 H) 7,04-7,22 (m, 5 H) 7,27-7,42 (m, 2 H) 7,62 (d, J = 6,60 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H). EM (IEN) *m/z* 550,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 29: **3-((R)-7-Etanosulfonil-13-metil-3,12-dioxo-4,11,13-triaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicoso-1(19), 6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamida**

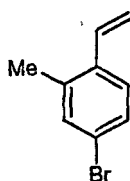


El **Ejemplo 28** (30 mg) se purificó por HPLC quiral y después de nuevo por HPLC de fase inversa, dando el pico 1 (5 mg) y el **Ejemplo 28** (pico 2, 5 mg). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: Chiralcel AD-H (2,0 cm x 25 cm, 5 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), MeOH al 60 %/EtOH (1:1)/Heptano al 40 %, 15 ml/min de caudal, y detección UV a 220 nm. Datos analíticos del pico 2: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,21 (t, J = 7,47 Hz, 3 H) 2,80-2,94 (m, J = 3,08 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,30 (m, 2 H) 4,18-4,40 (m, 1 H) 4,91-4,99 (m, 1 H) 5,07 (s, 1 H) 6,73-6,85 (m, 1 H) 6,93-7,20 (m, 5 H) 7,26-7,40 (m, J = 7,47 Hz, 2 H) 7,63 (d, J = 6,59 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,79 Hz, 1 H). EM (IEN) *m/z* 550,21 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 13,42 min; pico 2, 18,30 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: Chiral AD (4,6 x 250 mm, 10 micrómetros), (1:1 de etanol/metanol) al 40 %/heptano al 60 % como eluyente, 1 ml/min de caudal y detección UV a 254 nm.

Ejemplo 30: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-20-metil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



30A: 4-bromo-2-metil-1-vinilbenceno

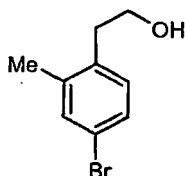


5

A un recipiente a presión se le añadieron KF (870 mg, 15 mmol), n-Bu₄NCl (2,77 g, 10 mmol), Pd(dba)₂ (145 mg, 0,25 mmol), tamices moleculares (4 Ang, 200 mg, esferas activadas), 5-bromo-2-yodo-1-metilbenceno (1,49 g, 5 mmol), trimetil(vinil)silano (2,7 ml, 20 mmol) y tolueno (10 ml) y se rociaron con Ar. El vial se cerró herméticamente y se sometió a microondas a 170 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos, se filtró y se concentró. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos al 100 %), produciendo **30A** (750 mg, 76 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 5,31 (dd, J = 10,99, 1,10 Hz, 1 H) 5,62 (dd, J = 17,59, 1,10 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 17,04, 10,99 Hz, 1 H) 7,26-7,35 (m, 3 H).

10

30B: 2-(4-bromo-2-metilfenil)etanol

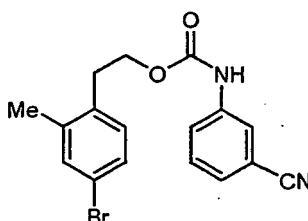


15

Una solución de **30A** (1,5 g, 7,6 mmol) en 9-BBN 0,5 M en THF (40 ml, 20 mmol) se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 15 min en un microondas. La mezcla se enfrió a 0 °C en un matraz Erlenmeyer de 250 ml. Se añadieron lentamente gota a gota NaOH (1,0 M, 40 ml) y después H₂O₂ (30 %, 40 ml) al mismo tiempo que se mantuvo la temperatura interna por debajo de 30 °C. Se añadió HCl (1,0 M, 40 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos del 0 % al 50 % en EtOAc), produciendo **30B** (1,05 g, 64 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,80 (t, J = 7,20 Hz, 2 H) 3,69 (t, J = 7,07 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J = 8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,28-7,31 (m, 1 H).

20

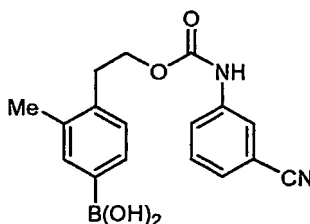
30C: 3-cianofenilcarbamato de 4-bromo-2-metilfenilo



25

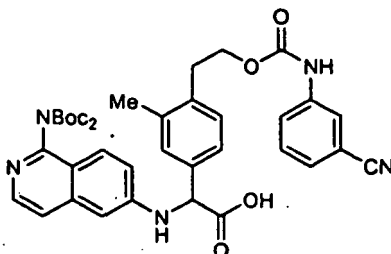
Se añadió en porciones NaH (150 mg, dispersión al 60 % en aceite) a una solución de **30B** (570 mg, 2,65 mmol) en THF (26,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió en una porción 3-isocianatobenzonitrilo (382 mg, 2,65 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 100 % en hexanos), produciendo **30C** (590 mg, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,92 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 4,28 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 7,17 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J = 8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,39, (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,41-7,55 (m, 2 H) 7,70 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 9,97 (s, 1H).

10 **30D: Ácido 4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenilborónico**



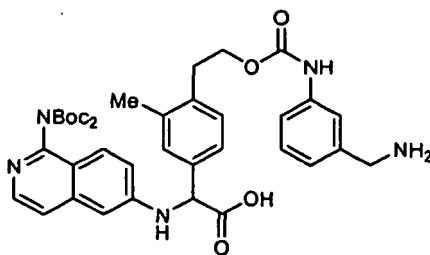
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **30C** (730 mg, 2,0 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **30D** (420 mg, 64 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,94 (t, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,26 (t, J = 7,07 Hz, 2 H) 7,11 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,33 (t, J = 7,96 Hz, 1 H) 7,36-7,52 (m, 2 H) 7,56 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H).

15 **30E: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)acético**



20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **30D** (420 mg, 1,30 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **30E** (308 mg) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z* 696,15 (M+H)⁺.

30F: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

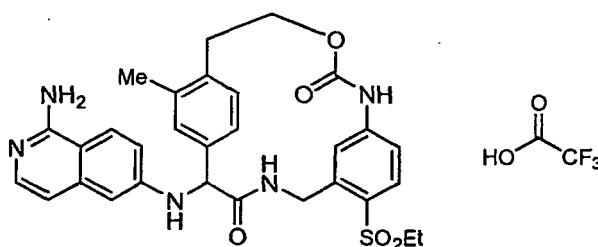


25 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **25E**, **30E** (308 mg, 0,44 mmol) se hidrogenó durante 15 h y se purificó por HPLC de fase inversa, dando **30F** (140 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 700,15 (M+H)⁺.

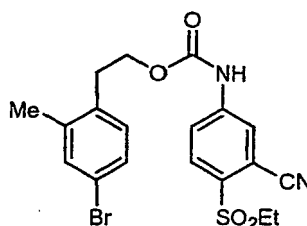
Ejemplo 30

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28, 30F** (140 mg, 0,2 mmol) se cicló con PyBOP en lugar de BOP, se desprotegió con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 30** (40 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,32 (s, 1,5 H) 2,48 (s, 1,5 H) 2,70-2,88 (m, 1 H) 3,04-3,22 (m, 1 H) 3,88-4,23 (m, 2 H) 4,41-4,61 (m, 1 H) 4,64-4,80 (m, 1H) 5,09-5,17 (m, J = 3,54 Hz, 1 H) 6,09-6,26 (m, J = 12,13 Hz, 1 H) 6,61-6,72 (m, 2 H) 6,72-6,83 (m, J = 12,88, 7,07 Hz, 1 H) 6,83-6,94 (m, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,03-7,20 (m, 3 H) 7,21-7,33 (m, 2 H) 7,36-7,54 (m, 1H) 7,98-8,10 (m, J = 9,09, 5,05 Hz, 1 H) 8,50-8,70 (m, 1H), mezcla de dos atropisómeros. EM (IEN) *m/z* 482,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 31: **2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-20-metil-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético**

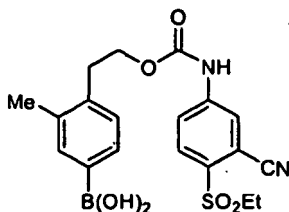


31A: 3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilcarbamato de 4-bromo-2-metilfenilo



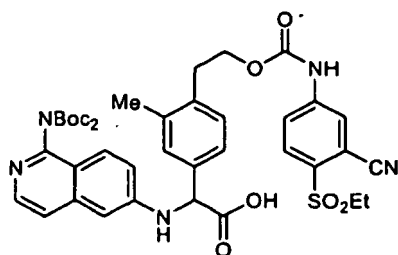
Se añadió en porciones NaH (230 mg, 4,4 mmol, dispersión al 60 % en aceite) a una solución de **30B** (490 mg, 2,3 mmol) en THF (12 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La solución se enfrió a -40 °C y se añadió en una porción **25A** (760 mg, 2,3 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl (5 ml, ac. sat.). La mezcla resultante se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 100 % en hexanos), produciendo **31A** (745 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,94 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 4,19 (c, J = 7,15 Hz, 2 H) 5,14 (t, J = 6,87 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 8,14 (dd, J = 7,70, 2,20 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 1,65 Hz, 1 H) 8,72-8,77 (m, 1 H) 8,79-8,84 (m, 1 H) 8,90 (d, J = 2,20 Hz, 1 H).

31B: Ácido 4-(2-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenilborónico



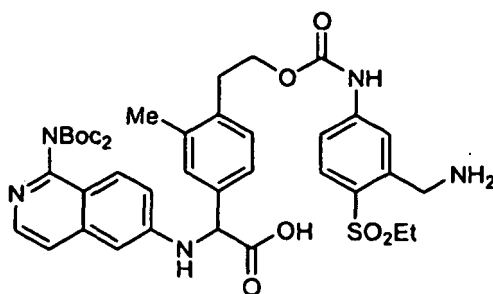
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D, 31A** (745 mg, 1,66 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **31B** (468 mg, 68 %) en forma de una espuma de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,25 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 2,34-2,40 (m, 3 H) 3,03 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 3,35 (c, J = 7,33 Hz, 2 H) 4,39 (t, J = 7,07 Hz, 2 H) 7,20 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,30-7,43 (m, 2 H) 7,86 (dd, J = 8,84, 1,77 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H).

31C: **Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-ciano-4-(etilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)acético**



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **31B** (468 mg, 1,1 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **31C** (419 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z 788,07 (M+H)⁺.

- 5 **31D**: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

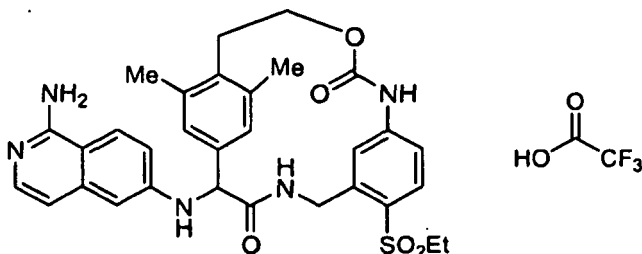


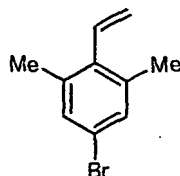
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **25E**, **31C** (419 mg) se hidrogenó durante 15 h, dando **31D** (400 mg, 95 %) en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) m/z 792,43 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 31**

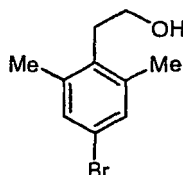
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **31D** (400 mg, 0,51 mmol) se cicló con PyBOP en lugar de BOP, se desprotegió con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 31** (100 mg, 35 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,09-1,24 (m, 3 H) 2,27 (s, 2 H) 2,49 (s, 2 H) 2,67-2,88 (m, 1 H) 3,05-3,17 (m, 1 H) 3,22-3,28 (m, 2 H) 4,05 (d, J = 9,89 Hz, 0,5 H) 4,13-4,25 (m, 0,5 H) 4,29-4,39 (m, 1 H) 5,01-5,12 (m, 2 H) 5,14-5,18 (m, J = 3,30 Hz, 1 H) 6,43 (ninguno, 1 H) 6,68 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 6,70-6,78 (m, J = 5,50 Hz, 1 H) 6,78-6,86 (m, 1 H) 6,92-7,16 (m, 2,5 H) 7,21 (m, 0,5 H) 7,44 (m, 0,5 H) 7,51 (s, 0,5 H) 7,65-7,74 (m, 1 H) 7,90-8,02 (m, 1 H) 8,76-8,92 (m, J = 6,05 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 574,18 (M+H)⁺.

- 20 **Ejemplo 32**: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-17,20-dimetil-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético

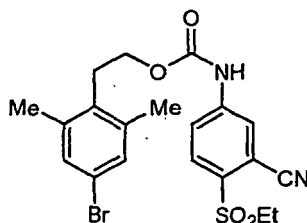


32A: 5-bromo-1,3-dimetil-2-vinilbenceno

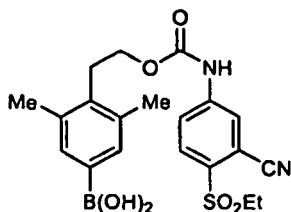
5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30A**, 5-bromo-2-yodo-1,3-dimetilbenceno (15,6 g, 48 mmol) se hizo reaccionar con trimetil(vinil)silano en un recipiente a presión a 160 °C durante 1 h, produciendo **32A** (10,0 g, 94 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,26 (s, 6 H) 5,24 (dd, J = 17,86, 1,92 Hz, 1 H) 5,55 (dd, J = 11,54, 2,20 Hz, 1H) 7,18 (s, 2 H).

32B: 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)etanol

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30B**, **32A** se calentó en un recipiente a presión con 9-BBN a 100 °C durante 10 h, produciendo **32B** (6,7 g, 62 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 6 H) 2,89 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,73 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 7,16 (s, 2 H).

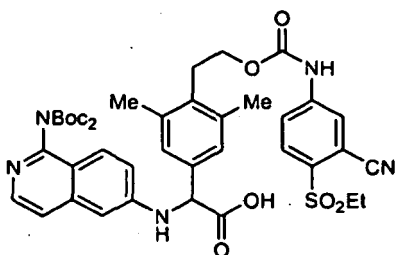
32C: 3-ciano-4-(etilsulfonyl)fenilcarbamato de 4-bromo-2,6-dimetilfenilo

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **31A**, **32B** (400 mg, 1,75 mmol) se hizo reaccionar con **25A** (579 mg, 1,75 mmol), dando **32C** (480 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 465,1/467,1 (M+H)⁺.

32D: ácido 4-(2-(3-ciano-4-(etilsulfonyl)fenilcarbamoiloxi)etil)-3,5-dimetilfenilborónico

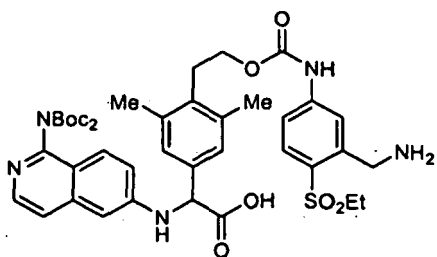
20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **32C** (480 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5''-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **32D** (240 mg, 54 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z* 453,12 (M+Na)⁺.

32E: **Ácido** **2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-ciano-4-(etilsulfonyl)fenilcarbamoiloxi)etil)-3,5-dimetilfenil)acético**



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **32D** (240 mg, 0,56 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **32E** (560 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 802,07 (M+H)⁺.

- 5 **32F**: **Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3,5-dimetilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético**

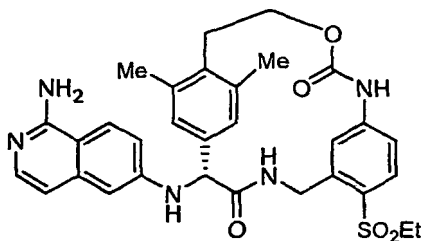


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **32E** (560 mg, 0,70) se hidrogenó durante 14 h, dando **32F** (547 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 806,12 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 32

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **32F** (547 mg, 0,68 mmol) se cicló con PyBOP en lugar de BOP, se desprotegió con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 32** (139 mg, 35 %) en forma de un sólido de color castaño RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,18 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,87-2,98 (m, 1 H) 3,07-3,18 (m, 1 H) 3,19-3,28 (m, 2 H) 4,03-4,36 (m, 2 H) 5,03-5,08 (m, 2 H) 5,11 (s, 1 H) 6,64 (d, J = 13,74 Hz, 2 H) 6,68-6,76 (m, 1 H) 6,80 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 9,34 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 6,60 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,96 (ninguno, 1 H) 8,70-8,87 (m, 1 H). EM (IEN) m/z 589,21 (M+H)⁺.

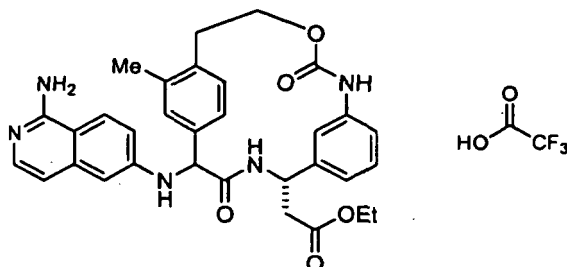
Ejemplo 33: **(R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-7-etanosulfonil-17,20-dimetil-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona**



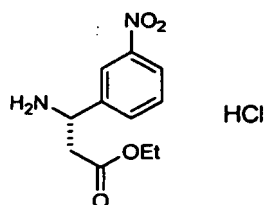
20 El **Ejemplo 32** (139 mg) se purificó se purificó por HPLC quiral y después de nuevo por HPLC de fase inversa, dando el pico 1 (40 mg) y el **Ejemplo 32** (pico 2, 35 mg). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: Chiralcel OD-H (2,0 cm x 25 cm, 5 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), MeOH al 40 %/EtOH (1:1)/Heptano al 60 %, 15 ml/min de caudal, y detección UV a 220 nm. Datos analíticos del pico 2: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,86-2,95 (m, J = 13,19 Hz, 1 H) 3,07-3,20 (m, 1 H) 3,21-3,33 (m, 2 H) 4,04-4,40 (m, 2 H) 4,94-5,02 (m, 2 H) 5,05 (s, 1 H) 6,60 (d, J = 1,65 Hz, 1 H) 6,66 (d, J = 1,65 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 6,60 Hz, 1 H) 6,80 (dd, J = 8,24, 2,20 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,02 (dd, J = 9,07, 1,92 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1H) 7,40 (d, J = 6,05 Hz, 1H) 7,72 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 9,34 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 588,2 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 7,55 min; pico 2, 10,87 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: Chiral AD (4,6 x 250 mm, 10 micrómetros), (1:1 de etanol/metanol) al 40 %/heptano al 60 %/DEA al 0,1 % como

eluyente, 0,7 ml/min de caudal y detección UV a 270 nm.

Ejemplo 34: Éster etílico del ácido [(S)-2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-20-metil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético, sal del ácido trifluoroacético

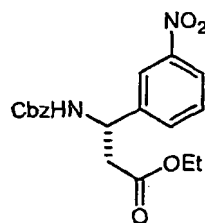


5 **34A: Sal clorhidrato de 3-amino-3-(3-nitrofenil)propanoato de (S)-etilo**



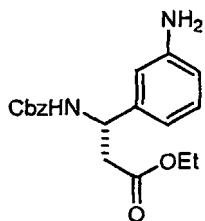
10 Se disolvió ácido (S)-3-amino-3-(3-nitrofenil)propanoico (500 mg, 2,4 mmol) en 2,0 HCl en dioxano (2 ml) y se concentró al vacío. En un matraz separado, se añadió cloruro de tionilo (0,21 ml, 2,8 mmol) a etanol a -10 °C. La solución etanólica se agitó durante 20 min a -10 °C y después se añadió a la sal HCl del ácido (S)-3-amino-3-(3-nitrofenil)propanoico. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 y a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, produciendo **34A** (600 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 239,09 (M+H)⁺.

34B: 3-(benciloxicarbonilamino)-3-(3-nitrofenil)propanoato de (S)-etilo



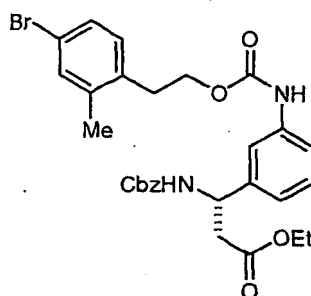
15 Se añadió N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (1,3 g, 5,2 mmol) a una solución de **34A** (1,3 g, 4,7 mmol) y DIEA en CH₂Cl₂ (20 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml), se lavó con cloruro de amonio, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 60 % en hexanos), produciendo **34B** (1,49 g, 70 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z 395,07 (M+Na)⁺.

20 **34C: 3-(3-aminofenil)-3-(benciloxicarbonilamino)propanoato de (S)-etilo**



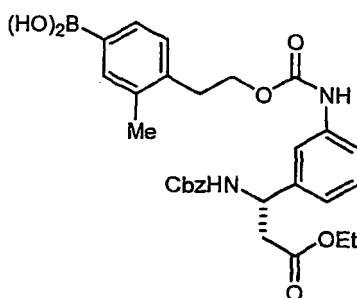
Se añadió en porciones Fe (1 g, 18,5 mmol, polvo) a una solución a reflujo de **34B** (1,38 g, 3,7 mmol) en EtOH (75 ml)/agua (16 ml)/AcOH (4 ml). Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos), produciendo **34C** (1,19 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. 343,23 (M+H)⁺.

34D: 3-(benciloxicarbonilamino)-3-(3-((4-bromo-2-metilfenetoxi)carbonilamino)fenil)propanoato de (S)-etilo



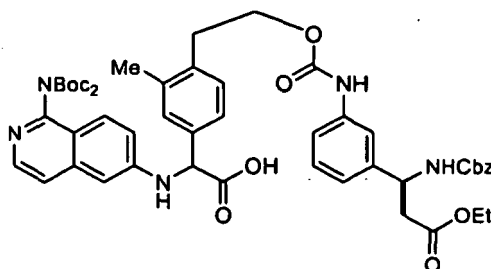
Se añadió fosgeno (3,5 mmol, 1,75 ml, 20 % en tolueno) a una solución de **34C** (600 mg, 1,75 mmol) y NaHCO₃ (1,47 g, 17,5 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a ta, la solución se filtró y se concentró al vacío. Al isocianato en bruto se le añadió **30B** (375 mg, 1,75 mmol) en THF (20 ml) y la solución se enfrió a -45 °C. Se añadió en una porción NaH (93 mg), y la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 15 h a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio (5 ml, saturado), y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos), produciendo **34D** (578 mg, 57 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,15 (t, J = 7,15 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,80-2,87 (m, J = 6,87, 6,87 Hz, 2 H) 2,93 (t, J = 7,15 Hz, 2 H) 4,05 (c, J = 7,15 Hz, 2 H) 4,30 (t, J = 7,15 Hz, 2 H) 5,02-5,18 (m, 3 H) 6,95-7,09 (m, 2 H) 7,23-7,37 (m, 10 H).

34E: Ácido (S)-4-(2-(3-(1-(benciloxicarbonilamino)-3-etoxi-3-oxopropil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenilborónico



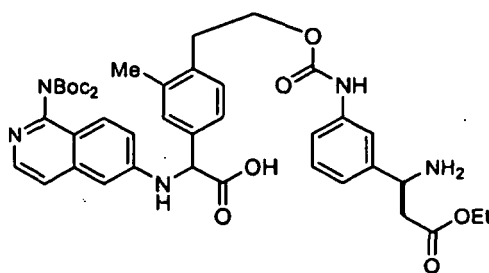
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **34D** (800 mg, 1,37 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **34E** (530 mg, 70 %) en forma de un sólido oleoso de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,16 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,67-2,85 (m, 2 H) 3,01 (t, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,06 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,31 (t, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,96-5,11 (m, J = 12,55, 12,55 Hz, 3 H) 6,99 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,15-7,25 (m, J = 7,83, 7,83 Hz, 3 H) 7,31 (s, 5 H) 7,35-7,43 (m, 3 H).

34F: Ácido 2-(4-(2-(3-((S)-1-(benciloxicarbonilamino)-3-etoxi-3-oxopropil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metil-fenil)-2-(1-bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **34E** (400 mg, 0,73 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **34F** (670 mg, 96 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) m/z 697,15 (M+H)⁺.

34G: Ácido 2-(4-(2-(3-((S)-1-amino-3-etoxi-3-oxopropil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

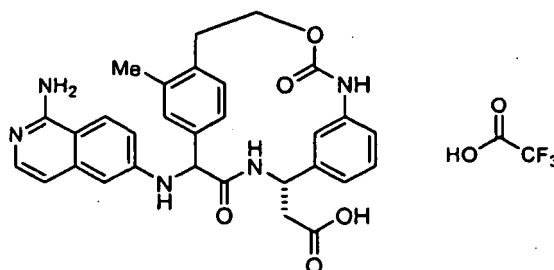


10 Una solución de **34F** (670 mg, 0,96 mmol) en MeOH (60 ml) y HCl (2,5 ml, acuoso 1,0 M) y Pd/C (60 mg) se agitó en una atmósfera de H₂ (413,69 kPa (60 psi)) durante 8 h. La solución se filtró y se concentró al vacío, produciendo **34G** (600 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 786,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **34F** (600 mg, 0,73 mmol) se cicló con PyBOP en lugar de BOP, se desprotegió con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 34** (50 mg, rendimiento del 23 %) y su diastereómero (49 mg) en forma de sólidos de color castaño. EM (IEN) m/z 568,12 (M+H)⁺.

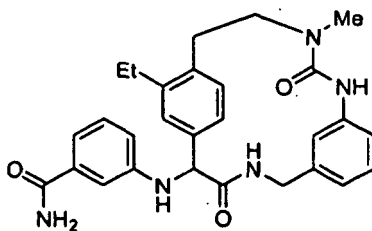
Ejemplo 35: Ácido [(S)-2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-20-metil-3,12-dioxo-13-oxi-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético, sal del ácido trifluoroacético



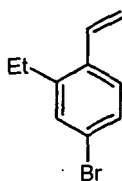
20 Se añadió LiOH (1,0 M, 0,75 ml, acuoso) a una solución de **Ejemplo 34** (46 mg, 0,08 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa, proporcionando el **Ejemplo 35** (10 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 539,3 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 36: 3-(20-Etil-13-metil-3,12-dioxo-4,11,13-triaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamida



36A: 4-bromo-2-etil-1-vinilbenceno

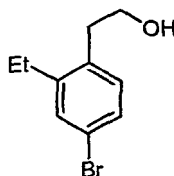


5

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30A**, 4-bromo-2-etil-1-yodobenceno (2,1 g, 6,9 mmol) se hizo reaccionar con trimetil(vinil)silano en un recipiente a presión a 175 °C durante 45 min, produciendo **36A** (1,1 g, 77 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,03 (t, J = 7,58 Hz, 3 H) 2,51 (c, J = 7,66 Hz, 2 H) 5,15 (dd, J = 10,99, 1,14 Hz, 1 H) 5,47 (dd, J = 17,31, 1,14 Hz, 1 H) 6,74 (dd, J = 17,43, 11,12 Hz, 1 H) 7,08-7,20 (m, 3 H).

10

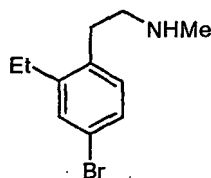
36B: 2-(4-bromo-2-etilfenil)etanol



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30B**, **36A** (1,98 g, 5,1 mmol) se calentó en un recipiente a presión con 9-BBN a 100 °C durante 15 h, produciendo **36B** (0,95 g, 81 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23 (t, J = 7,58 Hz, 3 H) 2,66 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,87 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,83 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,25-7,31 (m, 1 H) 7,32-7,37 (m, 1 H).

15

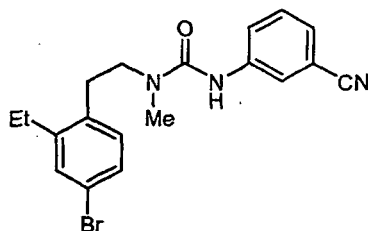
36C: 2-(4-bromo-2-etilfenil)-N-metiletanamina



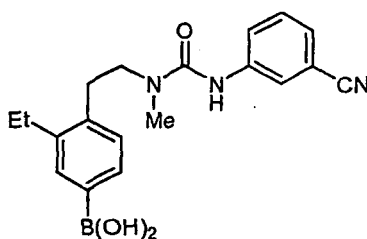
Se añadió en porciones anhídrido de mesilo (430 mg, 2,46 mmol) a una solución de **36B** (470 mg, 2,05 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y Et₃N (0,57 ml, 4,1 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (80 ml), se lavó con 1,0 M HCl, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El mesilato en bruto se disolvió en EtOAc (20 ml) y metil amina (33 %, 5 ml) y se calentó en un tubo a presión durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando **36C** (500 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 242,0/244,0 (M+H)⁺.

20

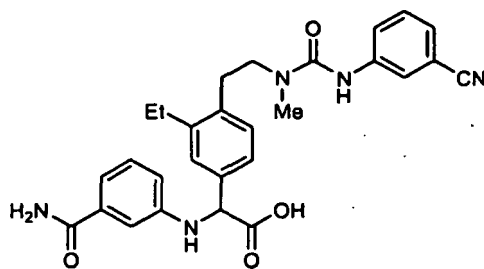
25

36D: 1-(4-bromo-2-etilfenil)-3-(3-cianofenil)-1-metilurea

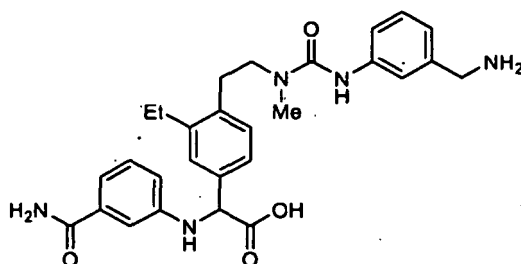
5 Una solución de **36C** (250 mg, 1,03 mmol) y 3-isocianatobenzonitrilo (164 mg, 1,03 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos), proporcionando **36D** (250 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 386,04/388,05 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

36E: Ácido 4-(2-(3-(3-cianofenil)-1-metilureido)etil)-3-etilfenilborónico

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **36D** (500 mg, 1,3 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5''-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **36E** (183 mg, 40 %) en forma de una espuma de color castaño. EM (IEN) m/z 352,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

36F: Ácido 2-(3-carbamoilfenilamino)-2-(4-(2-(3-(3-cianofenil)-1-metilureido)etil)-3-etilfenil)acético

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **36E** (183 mg, 0,52 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **36F** (95 mg, 37 %) en forma de una película de color amarillo. EM (IEN) m/z 500,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

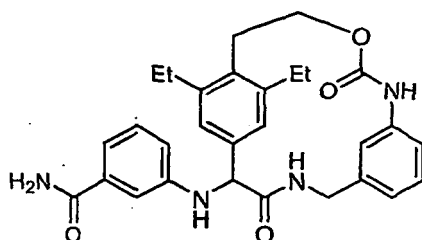
36G: Ácido 2-(4-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)-1-metilureido)etil)-3-etilfenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **36F** (92 mg, 0,19 mmol) se hidrogenó durante 4 h y se purificó por HPLC preparativa, produciendo **36G** (91 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 504,3 (M+H)⁺.

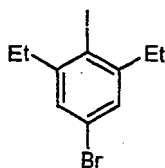
Ejemplo 36

- 5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **36G** (91 mg, 0,18 mmol) se cicló con PyBOP en lugar de BOP y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 36** (10 mg, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,11 (t, J = 7,45 Hz, 1,5 H) 1,27 (t, J = 7,45 Hz, 1,5 H) 2,98 (s, 3 H) 3,06 (d, J = 2,27 Hz, 2 H) 3,21 (c, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,66-3,79 (m, 2 H) 4,04 (dd, J = 16,80, 5,94 Hz, 1 H) 4,57-4,74 (m, 1 H) 5,00-5,12 (m, J = 5,05 Hz, 1 H) 6,73-6,90 (m, J = 21,85, 7,20 Hz, 3 H) 6,99-7,24 (m, 6 H) 7,29-7,40 (m, J = 6,32 Hz, 1 H) 7,41-7,57 (m, 1 H) 7,97 (s, 1 H). EM (IEN) m/z 486,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 37: 3-(17,20-Dietil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamida

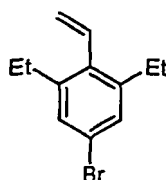


37A: 5-bromo-1,3-dietil-2-yodobenceno



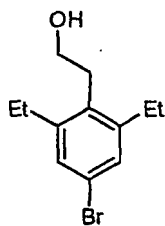
- 15 Se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2,6-dietilanilina (10 g, 44 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a una solución de I₂ (33,4 g, 131,6 mmol), nitrito de terc-butilo (7,4 ml, 65,8 mmol) en acetonitrilo (80 ml), nunca dejando que la temperatura interna excediera de 30 °C. Después de agitar 4 h a temperatura ambiente, se añadió Na₂SO₃ (100 ml, acuoso saturado) y se agitó durante 1 h. La mezcla se extrajo con hexanos (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos al 100 %), proporcionando **37A** (1,9 g, 13 %) en forma de un aceite de color rojo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (t, J = 7,45 Hz, 6 H) 2,77 (c, J = 7,58 Hz, 4 H) 7,18 (s, 2 H).

37B: 5-bromo-1,3-dietil-2-vinilbenceno

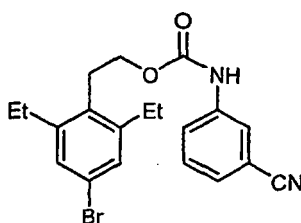


- 25 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30A**, **37A** (1,9 g, 5,6 mmol) se hizo reaccionar con trimetil (vinil)silano, produciendo **37B** (1,2 g, 90 %) en forma de un aceite de color rojo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 (t, J = 7,47 Hz, 6 H) 2,60 (c, J = 7,62 Hz, 4 H) 5,21 (dd, J = 17,80, 1,98 Hz, 1 H) 5,51 (dd, J = 11,42, 1,76 Hz, 1 H) 6,64 (dd, J = 18,02, 11,42 Hz, 1 H) 7,18 (s, 2 H).

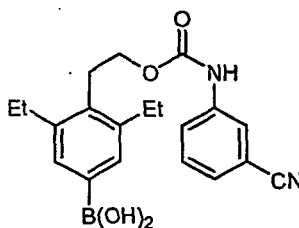
30

37C: 2-(4-bromo-2,6-dietilfenil)etanol

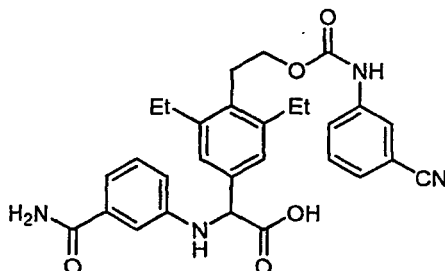
5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30B**, **37B** (1,2 g, 5 mmol) se calentó en un recipiente a presión con 9-BBN a 115 °C durante 1 h, produciendo **37C** (735 mg, 58 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (t, J = 7,58 Hz, 6 H) 2,66 (c, J = 7,49 Hz, 4 H) 2,92 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 3,66-3,77 (t, J = 7,57 Hz, 2 H) 7,17 (s, 2H).

37D: 3-cianofenilcarbamato de 4-bromo-2,6-dietilfenilo

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30C**, **37C** (280 mg, 1,95 mmol) se hizo reaccionar con 3-isocianatobenzonitrilo, produciendo **37D** (670 mg, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,22 (t, J = 7,58 Hz, 6 H) 2,73 (c, J = 7,5 8 Hz, 4 H) 3,06 (t, J = 8,1 Hz, 2 H) 4,21 (t, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,19 (s, 2 H) 7,32-7,39 (m, 1 H) 7,40-7,50 (m, J = 8,08, 8,08 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H).

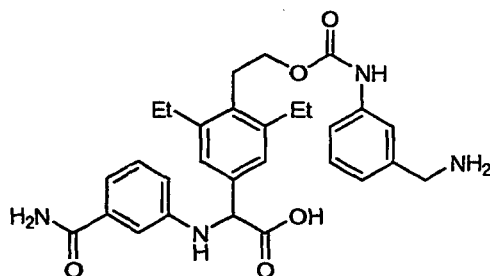
37E: Ácido 4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3,5-dietilfenilborónico

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **37D** (670 mg, 1,7 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **37E** (278 mg, 45 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,16 (t, J = 7,45 Hz, 6 H) 2,68 (c, J = 7,41 Hz, 4 H) 3,03 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 4,14 (t, J = 7,82 Hz, 2 H) 7,13-7,29 (m, 2 H) 7,30-7,45 (m, 2 H) 7,59 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H).

37F: Ácido 2-(3-carbamoilfenilamino)-2-(4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3,5-dietilfenil)acético

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **37E** (80 mg, 0,22 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **37F** (81 mg, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 515,21 (M+H)⁺.

37G: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3,5-dietilfenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético



5

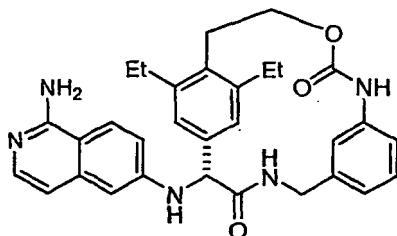
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **37F** (81 mg, 0,16 mmol) se hidrogenó durante 16 h, produciendo **37G** (85 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 519,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

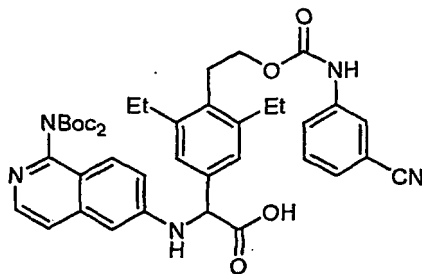
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **37F** (90 mg, 0,15 mmol) se cicló con PyBOP en lugar de BOP y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 37** (5 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,11 (t, J = 7,45 Hz, 3 H) 1,28 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 2,48-2,81 (m, 2 H) 2,83-3,21 (m, 4 H) 4,12 (s, 1 H) 4,63 (s, 1 H) 4,98 (s, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 6,65 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 6,78- 6,95 (m, 2 H) 7,03-7,22 (m, 5 H) 7,29 (s, 1 H) 8,39-8,57 (m, 1 H) 8,72 (s, 1 H). EM (IEN) m/z 501,3 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 38: (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-17,20-dietil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicoso-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



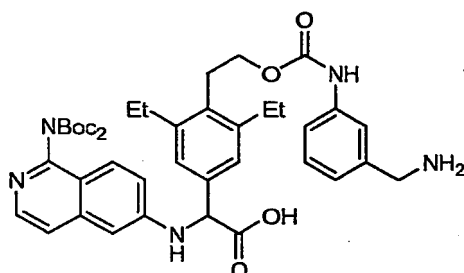
38A: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3,5-dietilfenil)acético



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **37E** (200 mg, 0,55 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **38A** (304 mg, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 738,22 (M+H)⁺.

20

38B: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3,5-dietilfenil)-2(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

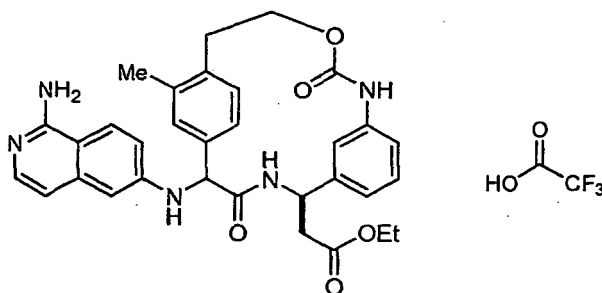


5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **38A** (304 mg, 0,41 mmol) se hidrogenó y se purificó por HPLC prep., produciendo **38B** (150 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 742,5 (M+H)⁺.

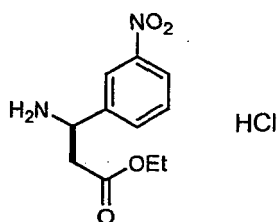
Ejemplo 38

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **38B** (150 mg, 0,2 mmol) se cicló con PyBOP en lugar de BOP, se desprotegió con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 38** racémico (20 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. El racemato se purificó por HPLC quiral, dando el pico 1 (5 mg) y el **Ejemplo 38** (pico 2, 5 mg). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: Welk-O 1 (R,R) (500 x 21,1 mm de DI; 10 micrómetros, Regis Technologies), MeOH al 40 %/EtOH (1:1), Heptano al 60 %, 15 ml/min de caudal, y detección UV a 220 nm. Datos analíticos del pico 2: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,11 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 1,30 (t, 3 H) 2,50-3,22 (m, 6 H) 4,08 (d, J = 16,49 Hz, 1 H) 4,74 (d, J = 15,94 Hz, 1 H) 5,10 (s, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 6,59-6,74 (m, 2 H) 6,79 (d, J = 6,60 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,00-7,20 (m, 3 H) 7,31-7,42 (m, 2 H) 7,98 (d, J = 9,34 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 524,2 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 7,94 min; pico 2, 11,40 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Welko-O1 (R, R) (250 x 4,6 mm de DI; 5 micrómetros, MeOH al 50 %/EtOH (1:1), Heptano al 50 %, DEA al 0,1 % como eluyente, 1 ml/min de caudal y detección UV a 254 nm.

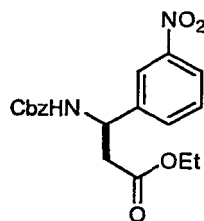
20 **Ejemplo 39:** éster etílico del ácido [(R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-20-metil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético, sal del ácido trifluoroacético



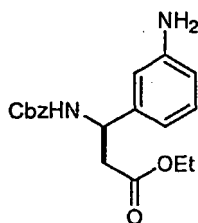
39A: Sal clorhidrato de 3-amino-3-(3-nitrofenil)propanoato de (R)-etilo



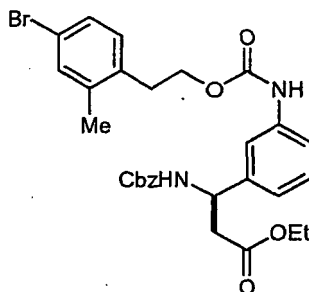
25 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **34A**, ácido (S)-3-amino-3-(3-nitrofenil)propanoico (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de tionilo, proporcionando **39A** (2,75 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 239,08 (M+H)⁺.

39B: 3-(benciloxycarbonilamino)-3-(3-nitrofenil)propanoato de (R)-etilo

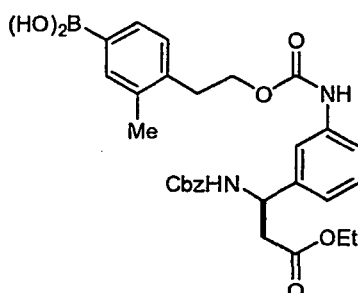
5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **34B**, **39A** (2,75 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con N-(Benciloxycarbonilo)succinimida, proporcionando **39B** (3,1 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 395,13 (M+Na)⁺.

39C: 3-(3-aminofenil)-3-(benciloxycarbonilamino)propanoato de (R)-etilo

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **34C**, **39B** (3,1 g, 8,3 mmol) se hizo reaccionar con Fe, proporcionando **39C** (2,7 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 343,35 (M+H)⁺.

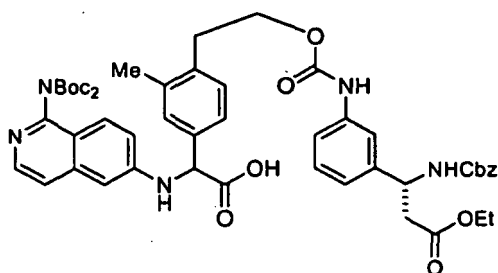
10 39D: 3-(benciloxycarbonilamino)-3-(3-((4-bromo-2-metilfeniloxi)carbonilamino)fenil)propanoato de (R)-etilo

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **34D**, **39C** (1,12 g, 3,3 mmol) se hizo reaccionar con **30B** (700 mg, 3,3 mmol), proporcionando **39D** (1,07 g, 56 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z 583,13/585,13 (M+H)⁺.

15 39E: Ácido metilfenilborónico (R)-4-(2-(3-(1-(benciloxycarbonilamino)-3-etoxi-3-oxopropil)fenilcarbamoilo)etil)-3-

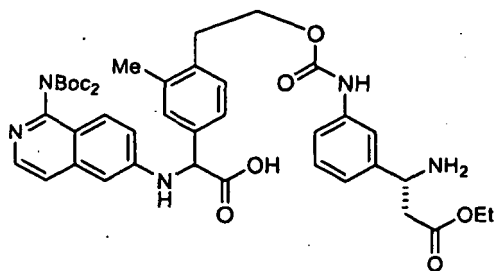
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **39D** (1,07 g, 1,84 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **39E** (640 mg, 64 %) en forma de una espuma de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,14 (t, J = 7,15 Hz, 3 H) 2,65-2,86 (m, 2 H) 2,99 (t, J = 7,15 Hz, 2 H) 4,05 (c, J = 7,15 Hz, 2 H) 4,19-4,35 (m, 2 H) 4,93-5,14 (m, 3 H) 6,98 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,12-7,33 (m, 8 H) 7,34-7,45 (m, 2 H) 7,45-7,59 (m, 1 H) 9,14 (s, 1 H)

39F: Ácido 2-(4-(2-(3-((R)-1-(benciloxycarbonilamino)-3-etoxi-3-oxopropil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metil-fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **39E** (440 mg, 0,8 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **39F** (538 mg, 44 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z 920,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 39G: Ácido 2-(4-(2-(3-((R)-1-amino-3-etoxi-3-oxopropil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

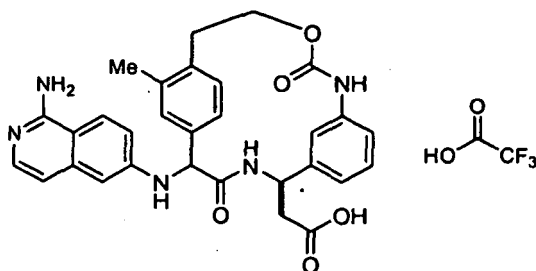


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **39F** (538 mg, 0,58 mmol) se hidrogenó y se purificó por HPLC prep., produciendo **39G** (270 mg, 59 %) en forma de una película de color amarillo. EM (IEN) m/z 786,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

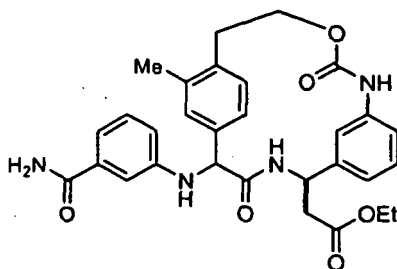
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **39F** (600 mg, 0,73 mmol) se cicló, se desprotegió con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 39** (80 mg, 41 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z 568,43 (M+H)⁺.

Ejemplo 40: ácido [(R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-20-metil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético, sal del ácido trifluoroacético

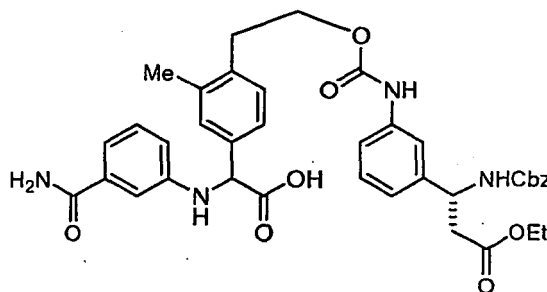


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 35**, el **Ejemplo 39** (40 mg, 0,07 mmol) se hizo reaccionar con LiOH y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 40** (12 mg, 32 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z 539,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 41: Éster etílico del ácido [(R)-2-(3-carbamoil-fenilamino)-20-metil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético

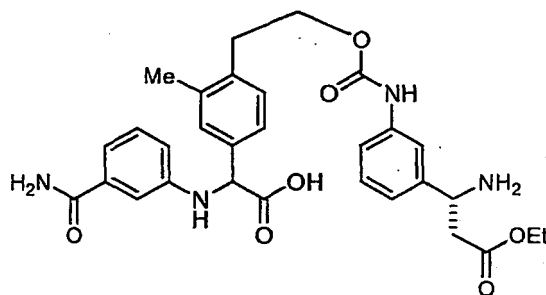


5 **41A:** Ácido 2-(4-(2-(3-((R)-1-(benciloxycarbonilamino)-3-etoxi-3-oxopropil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metil-fenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **39E** (200 mg, 0,36 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **41A** (232 mg, 44 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z 697,4 (M+H)⁺.

10 **41B:** Ácido 2-(4-(2-(3-((R)-1-amino-3-etoxi-3-oxopropil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

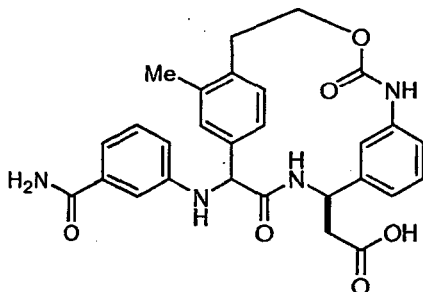


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **41A** (232 mg, 0,33 mmol) se hidrogenó, proporcionando **41B** (202 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 563,2 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 41**

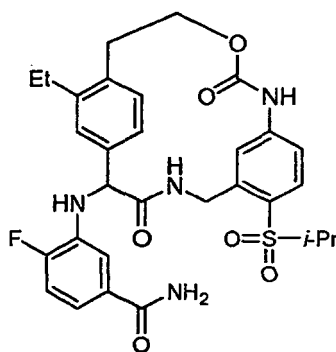
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **41B** (202 mg, 0,31 mmol) se cicló con BOP y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 41** (50 mg, 26 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z 545,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 42: Ácido [(R)-2-(3-carbamoil-fenilamino)-20-metil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético

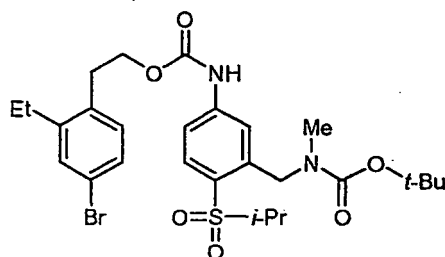


5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 35**, el **Ejemplo 41** (40 mg, 0,07) se hizo reaccionar con LiOH y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 42** (15 mg, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 517,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 43: 3-[20-Etil-3,12-dioxo-7-(propano-2-sulfonyl)-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino]-4-fluoro-benzamida

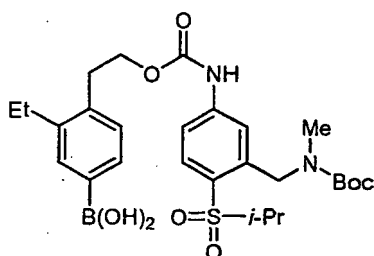


10 **43A:** 2-(4-bromo-2-etil-fenil)-etil éster del ácido [3-[(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-carbámico



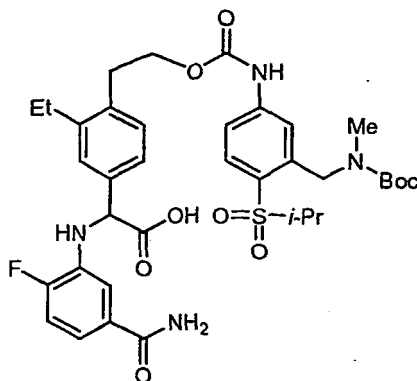
15 Se añadió en una porción NaH (190 mg, 4,7 mmol) a una solución de **16G** (547 mg, 1,2 mmol) y **36B** (1000 mg, 4,4 mmol) en THF (20 ml) a -40 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h y se agitó durante 15 h. La reacción se interrumpió con ácido cítrico saturado y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos), proporcionando **43A** (650 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 597,1/599,1 (M+H)⁺.

43B: Ácido 4-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-etilfenilborónico



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **43A** (650 mg, 1,1 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **43B** (362 mg, 59 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z 563,2 (M+H)⁺.

43C: Ácido 2-(4-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)metil)-4-(isopropilsulfonil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-etilfenil)-2-(5-carbamoil-2-fluorofenilamino)acético



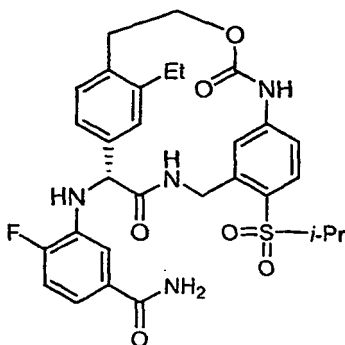
10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **43B** (362 mg, 0,65 mmol) se hizo reaccionar con 3-amino-4-fluorobenzamida y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **43C** (296 mg, 62 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z 729,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

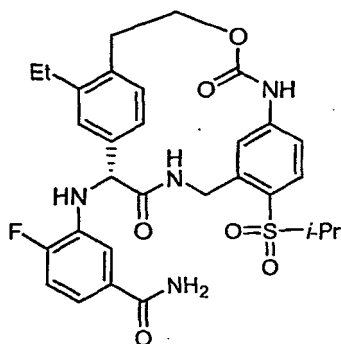
15 Se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 10 ml) a una solución **43C** (296 mg, 0,41 mmol) en EtOAc (10 ml) y se agitó durante 1 h. La solución se concentró al vacío. Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, el sólido se cicló con BOP y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 43** (40 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino que consistía en una mezcla de atropisómeros. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,71 (t, J = 7,70 Hz, 1,5 H) 1,94-2,05 (m, 6 H) 2,09 (t, J = 7,42 Hz, 1,5 H) 3,14-3,27 (m, 0,5 H) 3,35-3,69 (m, 3 H) 3,78-3,99 (m, 2,5 H) 4,04 (s, 1,5 H) 4,04 (s, 1,5 H) 4,17-4,37 (m, 1 H) 4,73-5,03 (m, 3 H) 5,47-5,64 (m, 1 H) 6,25-6,44 (m, J = 21,71, 17,31 Hz, 1 H) 6,48-6,61 (m, J = 5,50 Hz, 1 H) 7,04-7,20 (m, 1 H) 7,52 (d, J = 7,70 Hz, 0,5 H) 7,61-7,77 (m, 2 H) 7,79-7,95 (m, 2,5 H) 8,02-8,16 (m, 1 H) 8,22-8,33 (m, 1 H) 8,37-8,64 (m, 2 H). EM (IEN) m/z 611,20 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 44: 3-[(R)-20-Etil-3,12-dioxo-7-(propano-2-sulfonyl)-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino]-4-fluoro-benzamida, atropisómero 1

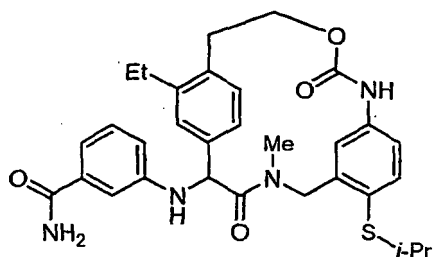


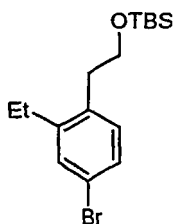
5 **Ejemplo 45:** 3-[(R)-20-Etil-3,12-dioxo-7-(propano-2-sulfonyl)-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino]-4-fluoro-benzamida, atropisómero 2



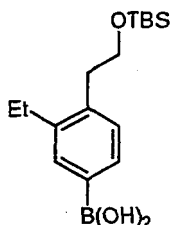
El **Ejemplo 43** (37 mg) se purificó por HPLC quiral para separar los enantiómeros y los atropisómeros: pico 1 (2,5 mg), pico 2 (3,5 mg), **Ejemplo 44** (2,5 mg) y **Ejemplo 45** (3,5 mg). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: Chiralpack AD (250 x 20 mm de DI; 10 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), IPA al 30 %, EtOH al 30 %, Heptano al 40 %, DEA al 0,1 %, 18 ml/min de caudal, y detección UV a 270 nm. Datos analíticos del pico 3: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,99 (t, J = 7,70 Hz, 3 H) 1,23 (d, J = 7,15 Hz, 3 H) 1,33 (d, J = 6,60 Hz, 3 H) 2,39-2,53 (m, J = 14,57, 7,42 Hz, 1 H) 2,68-2,78 (m, J = 13,74 Hz, 1 H) 2,81-2,94 (m, 1 H) 3,33 (s, 3 H) 3,43-3,56 (m, 1 H) 3,74-3,88 (m, 1 H) 4,08-4,30 (m, 2 H) 4,59 (s, 1 H) 5,52-5,71 (m, 2 H) 6,48 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 8,25, 2,20 Hz, 1 H) 6,95-7,04 (m, 2 H) 7,07-7,18 (m, 1 H) 7,31-7,40 (m, 2 H) 7,52-7,62 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 8,79 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z* 611,3 (M+H)⁺. Datos analíticos del pico 4: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,19-1,40 (m, 9 H) 2,67-2,94 (m, 3 H) 3,17 (d, J = 13,74 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,46-3,60 (m, 1 H) 3,76-3,85 (m, 1 H) 4,02 (dd, J = 10,99, 2,75 Hz, 1 H) 4,17 (d, J = 17,04 Hz, 1 H) 4,59 (s, 1 H) 5,54-5,68 (m, 2 H). EM (IEN) *m/z* 611,3 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 7,62 min; pico 2, 11,75 min; pico 3, 15,88 min; pico 4, 21,12 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: Chiralpack AD (250 x 4,6 mm de DI; 10 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), IPA al 30 %, EtOH al 30 %, Heptano al 40 %, DEA al 0,1 %, 1 ml/min de caudal, y detección UV a 270 nm.

Ejemplo 46: 3-(20-Etil-7-isopropilsulfanil-4-metil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamida



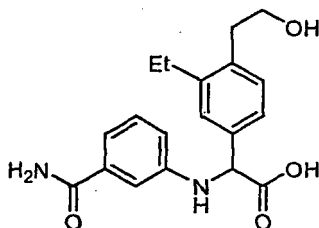
46A: (4-bromo-2-etilfenetoxi)(terc-butildimetilsilano)

5 Se añadió imidazol (2,1 g, 30,6 mmol) seguido de terc-butilclorodimetilsilano (2,5 g, 16,8 mmol) a una solución de **36B** (3,5 g, 15,3 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), produciendo **46A** (4,3 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm-0,02 (s, 6 H) 0,86 (s, 9 H) 1,20 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 2,63 (c, J = 7,51 Hz, 2 H) 2,79 (t, J = 7,15 Hz, 2 H) 3,74 (t, J = 7,15 Hz, 2 H) 7,22 (dd, J = 7,97, 1,92 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,20 Hz, 1H).

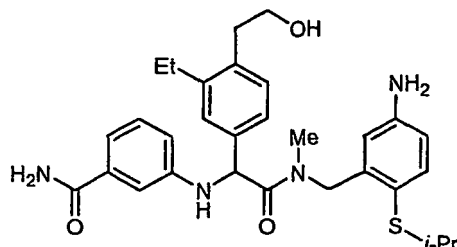
46B: Ácido 4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-3-etilfenilborónico

10 Se añadió n-butil litio (4,7 ml) a una solución de **46A** (2,1 g, 6,1 mmol) en THF a -78°C . Después de agitar durante 10 min a -78°C , se añadió gota a gota borato de trimetilo (1,0 ml, 12,3 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó 2 h más. A la mezcla se le añadió HCl (1,0 M, 30 ml, acuoso) a -40°C y se agitó a -20°C durante 30 min. La solución se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 % al 20 % en CH_2Cl_2), produciendo **46B** (0,90 mg, 48 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z 307,4 (M-H) $^-$.

15

46C: Ácido 2-(3-carbamoilfenilamino)-2-(3-etil-4-(2-hidroxietil)fenil)acético

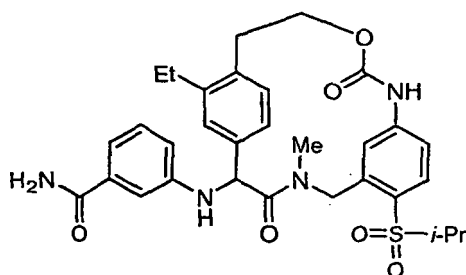
20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **46B** (1,4 g, 4,1 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **46C** (1,25 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 343,3 (M+H) $^+$.

46D: 3-((5-amino-2-(isopropiltio)encil)(metil)amino)-1-(3-etil-4-(2-hidroxietil)fenil)-2-oxoetil-amino)benzamida

5 Se añadieron EDCI (67 mg, 0,35 mmol), HOAt (80 mg, 0,58 mmol) y trietilamina (0,79 ml, 0,58 mmol) a una solución de **46C** (100 mg, 0,3 mmol) y **16D** (67 mg, 0,3 mmol) y se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 % al 20 % en CH₂Cl₂), produciendo **46D** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 535,4 (M+H)⁺.

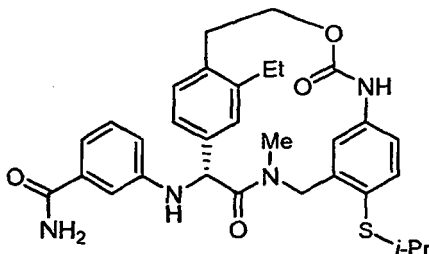
Ejemplo 46

10 Se añadió gota a gota fosgeno (0,072 ml, 0,14 mmol, 20 % en tolueno) a una solución de **46D** (70 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió DMPU (0,5 ml) y la solución se añadió mediante una bomba de jeringa durante 4 h a una solución de trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a 40 °C. La solución se concentró al vacío, se combinó con una realización anterior (30 mg de **46D**) y se purificó por HPLC, produciendo dos atropisómeros: el pico 1 (16 mg, 15 %) y el **Ejemplo 46** (pico 2, 31 mg, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,23 (t, J = 6,87 Hz, 6 H) 1,30 (t, J = 7,70 Hz, 3 H) 2,70-2,90 (m, 4 H) 3,19 (s, 3 H) 3,18-3,18 (m, 1 H) 4,00-4,04 (m, 2 H) 5,44 (d, J = 17,04 Hz, 1 H) 5,63 (s, 1 H) 6,07 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 8,24, 2,20 Hz, 1 H) 6,95-7,04 (m, 1 H) 7,11 (s, 2 H) 7,19-7,27 (m, 2 H) 7,29-7,36 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H). EM (IEN) *m/z* 561,4 (M+H)⁺. Tiempos de retención de HPLC analítica: pico 1, 6,52 min; pico 2, 6,76 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: Phenomenex Luna (S-5) C-18 (4,6 x 750 mm, 5 micrómetros), gradiente de MeOH del 10 % al 90 % en agua con H₃PO₄ al 0,2 % como eluyente, 2,5 ml/min de caudal y detección UV a 220 nm.

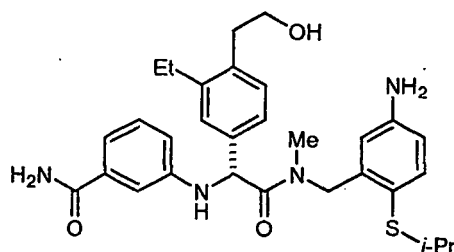
Ejemplo 47: 3-(20-Etil-7-isopropilsulfonil-4-metil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamida

25 Se añadió gota a gota peróxido ácido (50 %, 0,2 ml) a una solución del **Ejemplo 46** (31 mg, 0,055 mmol) en TFA (0,4 ml) y agua (0,4 ml) a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y durante 2 h a -20 °C, y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC, produciendo el **Ejemplo 47** (6 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,21 (d, J = 7,15 Hz, 3 H) 1,27-1,35 (m, 6 H) 2,68-2,97 (m, 3 H) 3,18 (d, J = 13,74 Hz, 1 H) 3,28 (s, 3 H) 3,42-3,57 (m, 1 H) 4,03 (dd, J = 10,99, 2,20 Hz, 1 H) 4,16 (d, J = 17,59 Hz, 1 H) 5,54-5,64 (m, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 6,85 (dd, J = 8,24, 2,20 Hz, 1 H) 6,97 (dd, J = 13,19, 7,70 Hz, 2 H) 7,03-7,12 (m, 1 H) 7,18-7,30 (m, 2 H) 7,30-7,37 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,73 (d, J = 8,24 Hz, 1 H). EM (IEN) *m/z* 593,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 48: 3-((R)-20-Etil-7-isopropilsulfonil-4-metil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamida



5 **48A:** (R)-3-(2-((5-amino-2-(isopropiltio)encil)(metil)amino)-1-(3-etil-4-(2-hidroxietil)fenil)-2-oxoetilamino)benzamida

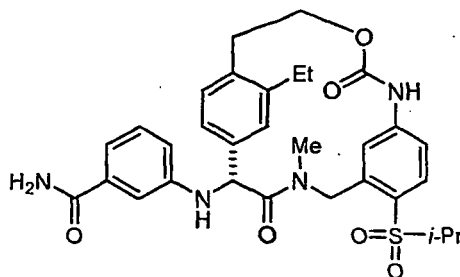


10 Se separó 46D (660 mg) por HPLC quiral, produciendo 48A (pico 1, 250 mg) y su enantiómero (pico 2, 250 mg). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: Chiralcel OD-H (5,0 cm x 50 cm, 520 micrómetros, Chiral Technologies, Inc.), MeOH/EtOH (1:1) DEA al 0,1 %, 50 ml/min de caudal, y detección UV a 220 nm. EM (IEN) m/z 535,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el Ejemplo 46, 48A (200 mg, 0,36 mmol) se hizo reaccionar fosgeno y se purificó por HPLC, proporcionando el Ejemplo 48 (pico 1, 38 mg, 18 %) y el pico 2 (72 mg, 34 %) en forma de sólidos de color blanco. Datos analíticos para el pico 1: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,10 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 1,18-1,28 (m, J = 9,34, 6,60 Hz, 6 H) 2,51-2,64 (m, 1 H) 2,73 (d, J = 14,29 Hz, 1 H) 2,81-2,86 (m, 1 H) 2,88-2,99 (m, 1 H) 3,13-3,18 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,94-4,03 (m, 1 H) 4,08-4,19 (m, 1 H) 5,46 (d, J = 17,04 Hz, 1 H) 5,64 (s, 1 H) 5,94-6,12 (m, 1 H) 6,69 (dd, J = 7,70, 2,20 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 9,34 Hz, 1 H) 7,21-7,48 (m, 7 H). EM (IEN) m/z 561,6 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 49:** 3-((R)-20-Etil-7-isopropilsulfonil-4-metil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamida

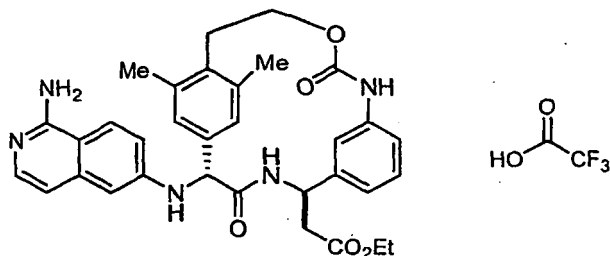


25 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el Ejemplo 47, el Ejemplo 48 (40 mg, 0,07 mmol) se hizo reaccionar con peróxido ácido, proporcionando el Ejemplo 49 (7 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,95 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 1,09-1,24 (m, J = 6,87, 1,37 Hz, 6 H) 2,34-2,46 (m, 2 H) 2,63-2,80 (m, 4 H) 3,01-3,13 (m, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,40-3,51 (m, 2 H) 4,02-4,19 (m, 3 H) 4,70-4,81 (m, 2 H) 5,52 (d, J = 17,04 Hz, 1 H) 5,60 (s, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 6,84 (dd, J = 8,52, 1,92 Hz, 1 H) 6,90 (dd, J = 7,97, 1,37

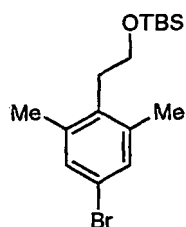
Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,99-7,05 (m, 1 H) 7,05-7,13 (m, 1 H) 7,16-7,24 (m, 2 H) 7,30 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 7,70, 1,65 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 9,73 (s, 1 H). EM (IEN) m/z 593,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 50: éster etílico del ácido [(2R,5R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-17,20-dimetil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético, sal del ácido trifluoroacético

5



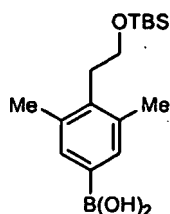
50A: (4-bromo-2,6-dimetilfenetoxi)(terc-butildimetilsilano)



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **46A**, **32B** (3,0 g, 13,1 mmol) se hizo reaccionar terc-butildimetilsilano, proporcionando **50A** (3,58 g, 80 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0,01 (s, 9 H) 2,30 (s, 6 H) 2,84 (t, J = 7,70 Hz, 2 H) 3,66 (t, J = 7,70 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H).

10

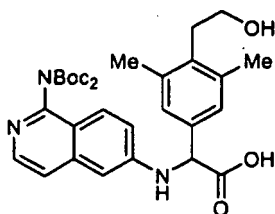
50B: Ácido 4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-3,5-dimetilfenilborónico



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **46B**, **50A** (3,58 g, 10,5 mmol) se hizo reaccionar borato de trimetilo, proporcionando **50B** (1,45 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm -0,03 (s, 6 H) 0,85 (s, 9 H) 2,33 (s, 6 H) 2,92 (t, J = 7,15 Hz, 2 H) 3,75 (t, J = 7,42 Hz, 2 H) 7,20 (s, 2 H).

15

50C: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilfenil)acético

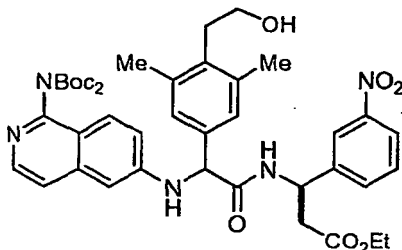


20

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **50B** (1,43 g, 4,6 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **50C** (1,1 g, 39 %) en forma de un sólido de color

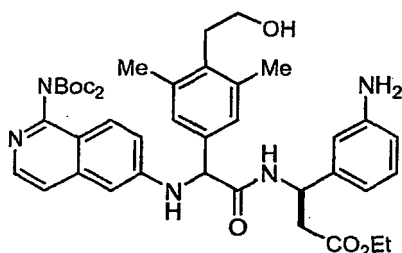
naranja. EM (IEN) m/z 566,6 (M+H)⁺.

50D: 3-(2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetilfenil)acetamido)-3-(3-nitrofenil)propanoato de (3R)-etilo



5 Se añadieron EDC (187 mg, 0,97 mmol) y HOAt (132 mg, 0,97 mmol) a una solución de **39A** (268 mg, 0,97 mmol) y **50C** (500 mg, 0,89 mmol) en DMF (10 ml). A la mezcla de reacción se le anadió trietilamina (0,36 ml, 2,7 mmol) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 % al 20 % en CH₂Cl₂), produciendo **50D** (580 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 786,9 (M+H)⁺.

10 **50E:** 3-(3-aminofenil)-3-(2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetilfenil)acetamido)propanoato de (3R)-etilo



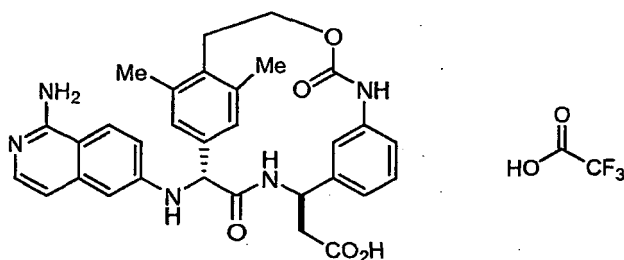
15 Una solución de **50D** (580 mg, 0,74 mmol) en MeOH (30 ml) con Pd/C (35 mg) se agitó en una atmósfera de H₂ (344,74 kPa (50 psi)) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 % al 20 % en CH₂Cl₂), proporcionando **50E** (400 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 756,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

20 Se añadió gota a gota fosgeno (0,16 ml, 0,32 mmol, 20 % en tolueno) a una solución de **50E** (200 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se burbujeó Ar a través de la mezcla de reacción durante 5 min. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a trietilamina (0,37 ml) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, se concentró al vacío, se disolvió en CH₂Cl₂/FFA (1:1) y se agitó durante 1 h. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa, produciendo el **Ejemplo 50** (33 mg, 43 %) y su diastereómero (37 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,25 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 2,66-2,81 (m, 1 H) 2,82-3,05 (m, 3 H) 3,09-3,25 (m, 1 H) 4,18 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 5,06 (s, 1 H) 5,26-5,41 (m, 1 H) 6,29 (s, 1 H) 6,62-6,72 (m, 2 H) 6,89 (dd, J = 17,05, 7,45 Hz, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,07-7,20 (m, 2 H) 7,25 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 7,33 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 582,6 (M+H)⁺.

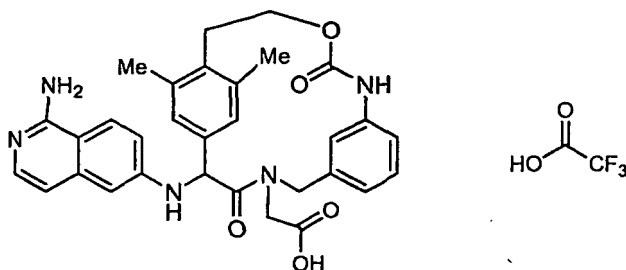
25

Ejemplo 51: Ácido [(2R,5R)-2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-17,20-dimetil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético, sal del ácido trifluoroacético

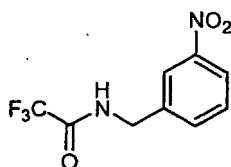


5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 35**, el **Ejemplo 50** (30 mg, 0,05 mmol) se hizo reaccionar con LiOH y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 51** (20 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 2,66-2,79 (m, 1 H) 2,81-3,00 (m, 2 H) 3,09-3,27 (m, 1 H) 5,05 (s, 1 H) 5,30 (dd, J = 10,23, 4,17 Hz, 1 H) 6,28 (s, 1 H) 6,60-6,77 (m, 2 H) 6,89-7,05 (m, 3 H) 7,10-7,20 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 8,00 (d, J = 9,09 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 545,2 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 52:** Ácido [2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-17,20-dimetil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.22.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-4-il]-acético, sal del ácido trifluoroacético

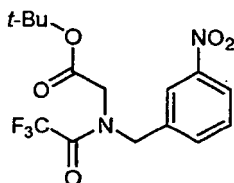


52A: 2,2,2-trifluoro-N-(3-nitrobenzil)acetamida



15 Se añadió anhídrido trifluoroacético (1,6 ml, 11,7 mmol) a una solución de clorhidrato de (3-nitrofenil)metanamina (2,0 g, 10,6 mmol) y Et₃N (3,7 ml, 26,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con Na₂CO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando **52A** (2,0 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. 247,3 (M-H)⁻.

52B: 2-(2,2,2-trifluoro-N-(3-nitrobenzil)acetamido)acetato de terc-butilo

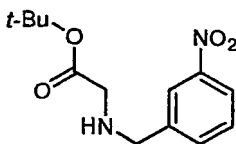


20

Se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo a una solución de **52A** (950 mg, 3,8 mmol) en DMF (8 ml) con Cs₂CO₃ (1,5 g, 4,6 mmol) y se agitó 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó

sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 60 % en hexanos), proporcionando **52B** (850 mg, 61 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z* 361,3 (M-H)⁻.

52C: 2-(3-nitrobenzilamino)acetato de terc-butilo

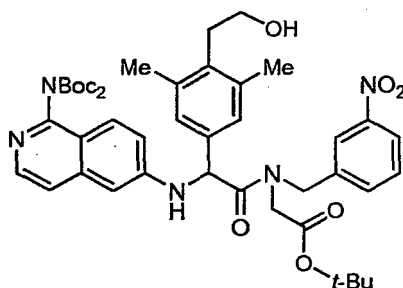


5

Se añadió K₂CO₃ (1,5 g, 11 mmol) a una solución de **52B** (800 mg, 2,2 mmol) en MeOH/H₂O (2:1, 9 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla acuosa restante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos), produciendo **52C** (275 mg, 47 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z* 267,1 (M+H)⁺.

10

52D: 2-(2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-hidroxietyl)-3,5-dimetilfenil)-N-(3-nitrobenzil)acetamido)acetato de terc-butilo

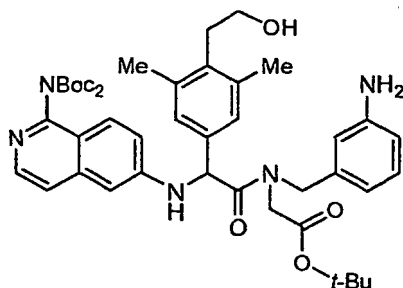


15

Se añadieron EDCI (142 mg, 0,74), HOAt (101 mg, 0,74 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,35 mmol) a una solución de **50C** (380 mg, 0,67 mmol) y **52C** (197 mg, 0,74 mmol) en este orden. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos), proporcionando **52D** (230 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 814,9 (M+H)⁺.

20

52E: 2-(N-(3-aminobencil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-hidroxietyl)-3,5-dimetilfenil)acetamido)acetato de terc-butilo



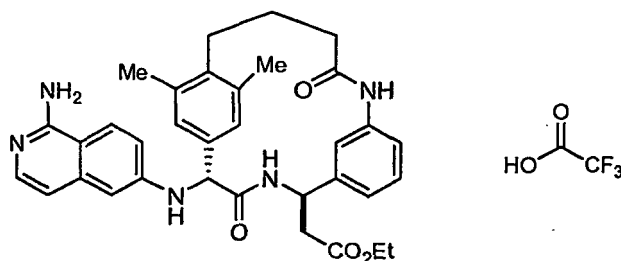
Una solución de **52D** (230 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5 ml) con Pd/C (15 mg) se agitó en una atmósfera de H₂ (413,69 kPa (60 psi)) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío, proporcionando **52E** (200 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 784,85 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

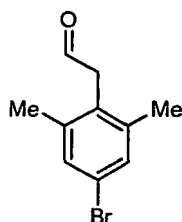
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 50**, **52E** (200 mg, 0,25 mmol) se cicló, se desprotegió con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 52** (100 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 3,77-3,99 (m, 2 H)

4,02-4,20 (m, 1 H) 4,79 (d, $J = 18,69$ Hz, 1 H) 5,04 (s, 1 H) 5,36 (s, 1 H) 5,42 (d, $J = 17,04$ Hz, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 6,70 (d, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 6,89 (d, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 6,94-7,02 (m, 2 H) 7,08-7,25 (m, 3 H) 7,32 (d, $J = 6,60$ Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 8,04 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 554,5 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 53: éster etílico del ácido [(2R,5R)-2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-17,20-dimetil-3,12-dioxo-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicoso-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético, sal del ácido trifluoroacético**

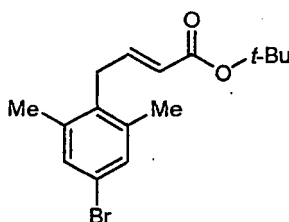


53A: 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)acetaldehído



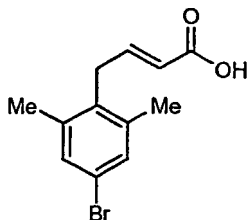
10 Se añadió en porciones peryodinato de Dess-Martin (5,2 g, 12,5 mmol) a una solución de **32B** (2,6 g, 11,4 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se agitó con NaOH (1,0 M, 40 ml) durante 10 min. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, produciendo **53A** (2,6 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,24 (s, 6 H) 3,71 (d, $J = 1,77$ Hz, 2 H) 7,20-7,20 (m, 2 H) 9,66 (t, $J = 1,89$ Hz, 1 H).

53B: 4-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)but-2-enoato de (E)-terc-butilo

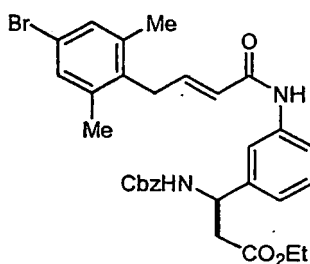


15 Se añadió gota a gota 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butilo (2,5 ml, 12,7 mmol) a una suspensión de NaH (490 mg, 12,7 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en THF (60 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, una solución de **53A** (2,6 g, 11,4 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml NaHCO₃ saturado/400 ml de agua y se extrajo con éter dietílico.

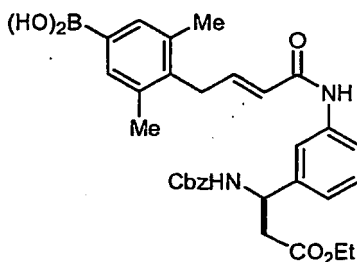
20 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos), produciendo **53B** (2,35 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,22 (s, 6 H) 3,43 (dd, $J = 5,56, 1,77$ Hz, 2 H) 5,43 (dt, $J = 15,54, 2,02, 1,89$ Hz, 1 H) 6,92 (dt, $J = 15,66, 5,56$ Hz, 1 H) 7,17 (s, 2 H).

53C: Ácido (E)-4-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)but-2-enoico

5 Se añadió TFA (10 ml) a una solución de **53B** (2,35 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, produciendo **53C** (1,95 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z* 267,2/269,2 (M-H)⁻.

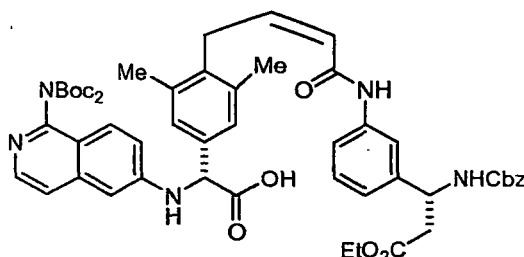
53D: 3-(benciloxycarbonilamino)-3-(3-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)but-2-enamido)fenil)propanoato de (R,E)-etilo

10 Se añadió BOP (1,3 g, 3,0 mmol) a una solución de **53C** (675 mg, 2,5 mmol), **39C** (1,0 g, 2,75 mmol) y trietilamina (5,0 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 60 % en hexanos), proporcionando **53D** (800 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 593,3/595,3 (M+H)⁺.

53E: Ácido (R,E)-4-(4-(3-(1-(benciloxycarbonilamino)-3-etoxi-3-oxopropil)fenilamino)-4-oxobut-2-enil)-3,5-dimetilfenilborónico

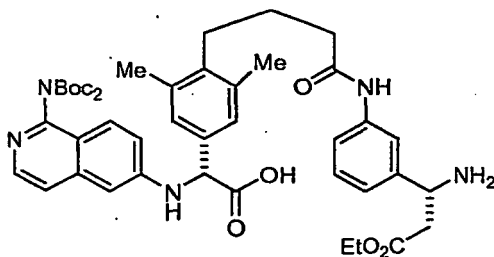
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **53D** (1000 mg, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **53E** (775 mg, 82 %) en forma de un polvo de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 559,54 (M+H)⁺.

53F: Ácido (R)-2-(4-((Z)-4-(3-((R)-1-(benciloxycarbonilamino)-3-etoxi-3-oxopropil)fenilamino)-4-oxobut-2-enil)-3,5-dimetilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **53D** (718 mg, 1,3 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **53E** (900 mg, 75 %) en forma de una espuma naranja. EM (IEN) m/z 930,8 (M+H)⁺.

53E: Ácido (R)-2-(4-(4-(3-((R)-1-amino-3-etoxi-3-oxopropil)fenilamino)-4-oxobutil)-3,5-dimetilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

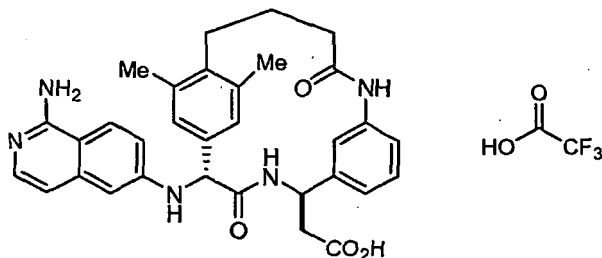


10 Una solución de **53D** (400 mg, 0,43 mmol) en MeOH (10 ml) y HCl (0,50 ml, 1,0 M) con Pd/C (80 mg) se agitó en una atmósfera de H₂ (413,69 kPa (60 psi)) durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, proporcionando **53E** (300 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z 798,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

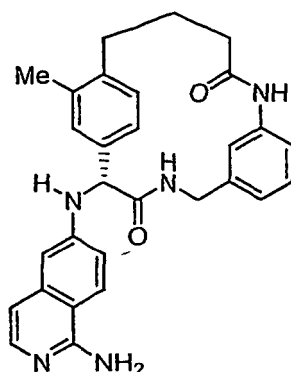
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **53E** (300 mg, 0,38 mmol) se cicló con BOP, se desprotegió con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 53** (50 mg, 46 %) y su diastereómero (12 mg) en forma de sólidos de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,94-2,11 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 2,35-2,49 (m, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 2,67-2,94 (m, 4 H) 4,18 (c, J = 7,24 Hz, 2 H) 5,04 (s, 1 H) 5,21-5,35 (m, 1 H) 6,28 (s, 1 H) 6,62-6,75 (m, 2 H) 6,81-6,92 (m, 2 H) 6,97 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,09-7,22 (m, 1 H) 7,24-7,36 (m, 2 H) 8,02 (d, J = 9,35 Hz, 1 H) 8,59 (d, J = 7,33 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 580,6 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 54:** Ácido [(2R,5R)-2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-17,20-dimetil-3,12-dioxo-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-5-il]-acético, sal del ácido trifluoroacético

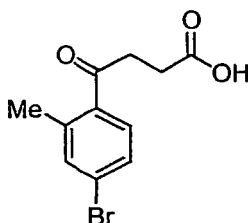


25 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 35**, el **Ejemplo 53** (47 mg, 0,08 mmol) se hizo reaccionar con LiOH y se purificó por HPLC de fase inversa, dando el **Ejemplo 54** (28 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,96-2,10 (m, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,37-2,49 (m, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 2,72-2,91 (m, 4 H) 5,04 (s, 1 H) 5,24-5,35 (m, 1 H) 6,28 (s, 1 H) 6,63 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,66-6,74 (m, 1 H) 6,81-6,90 (m, 2 H) 6,99 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J = 9,35, 2,27 Hz, 1 H) 7,12-7,19 (m, J = 7,83, 7,83 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 7,33 Hz, 1 H).

Ejemplo 55: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-17-metil-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



55A: Ácido 4-(4-bromo-2-metilfenil)4-oxobutanoico

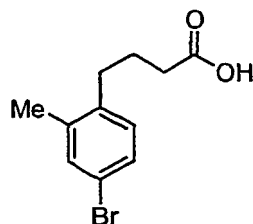


5

A una solución de 4-bromo-1-yodo-2-metilbenceno (148 mg, 0,5 mmol) en THF (10 ml) a -25 °C se le añadió bromuro de isopropilmagnesio (0,5 ml, 0,5 mmol) y se agitó durante 3 h. Se añadió anhídrido succínico (55 mg, 0,55 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (10 ml), se lavó con NaOH 1 N (10 ml), HCl 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó (MgSO₄). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hexano), proporcionando **55A** (42 mg, 31 %) en forma de un sólido cristalino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (t, 3 H) 2,42 (c, 2 H) 2,73 (t, 2 H) 4,10 (t, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 7,09 (t, 2 H) 7,15 (t, 1 H) 7,36 (d, 1 H) 7,58-7,63 (m, 1 H).

10

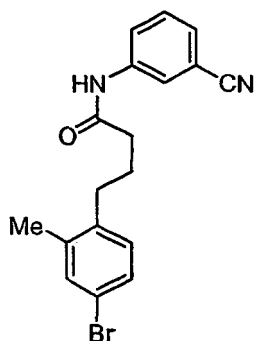
55B: Ácido 4-(4-bromo-2-metilfenil)butanoico



A una solución de **55A** (542 mg, 2 mmol) en TFA (5 ml) se le añadió trietilsilano (0,8 ml, 5 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 7 h. La reacción se interrumpió con NaOH 1 N (20 ml) y se lavó con EtOAc (20 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron (MgSO₄). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hexano), proporcionando **55B** (216 mg, 42 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (t, 3 H) 2,42 (c, 2 H) 2,73 (t, 2 H) 4,10 (t, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 7,09 (t, 2 H) 7,15 (t, 1 H) 7,36 (d, 1 H) 7,58-7,63 (m, 1 H).

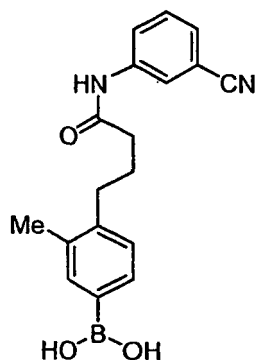
15

20

55C: 4-(4-bromo-2-metilfenil)-N-(3-cianofenil)butanamida

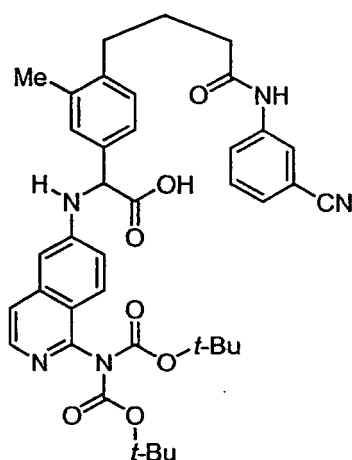
5

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6C**, **55B** (216 mg, 0,84 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzonitrilo, proporcionando **55C** (228 mg, 76 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z 358,1 (M+H)⁺.

55D: Ácido 4-(4-(3-cianofenilamino)-4-oxobutil)-3-metilfenilborónico

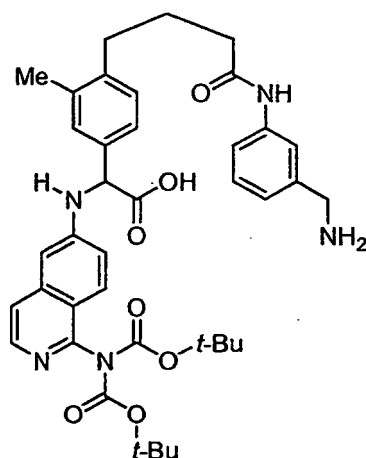
10

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **55C** (200 mg, 0,56 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **55D** (200 mg, 56 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z 323,2 (M+H)⁺.

55E: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(4-(3-cianofenilamino)-4-oxobutil)-3-metilfenil)acético

15

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **55D** (200 mg, 0,623 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **55E** (200 mg, 46 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 694,4 (M+H)⁺.

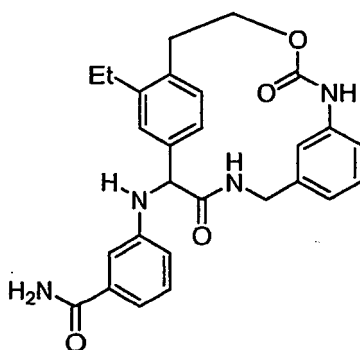
55F: Ácido 2-(4-(4-(3-(aminometil)fenilamino)-4-oxobutil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

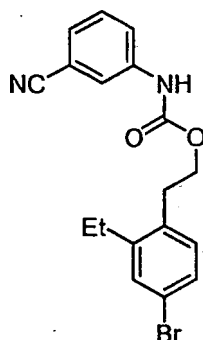
5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **55E** (220 mg, 0,289 mmol) se hidrogenó durante 18 h, dando **55F** (164 mg, 82 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1,22-1,28 (m, 18 H) 1,93 (c, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,40 (t, J = 7,25 Hz, 2 H) 2,67 (t, 2 H) 3,35 (s, 1 H) 3,82 (s, 2 H) 6,59-6,63 (m, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,10 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,18-7,44 (m, 6 H) 7,57 (t, 2 H) 7,98 (d, J = 5,71 Hz, 1 H).

Ejemplo 55

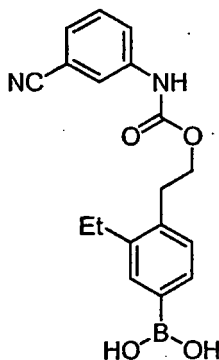
10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 6**, **55F** (200 mg, 0,287 mmol) se cicló con BOP. Este material se desprotegió con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC de fase inversa y HPLC quiral, dando el **Ejemplo 55** (pico 1, 10 mg, 15 %) y el pico 2 (10 mg, 15 %). Las condiciones cromatográficas fueron las que se indican a continuación: Welk-O 1 (R,R) (500 x 21,1 mm de DI; 10 micrómetros, Regis Technologies), MeOH al 60 %/EtOH (1:1), Heptano al 40 %, DEA al 0,1 %, 20 ml/min de caudal, y detección UV a 254 nm. Datos analíticos del pico 1: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,00 (m, 1 H) 2,18-2,28 (m, 1 H) 2,30 (s, 1,5 H) 2,34-2,43 (m, 2 H) 2,46 (s, 1,5 H) 2,48-2,69 (m, 2 H) 2,91-3,11 (m, 1 H) 4,08 (t, J = 16,76 Hz, 1 H) 4,64 (dd, J = 21,44, 15,94 Hz, 1 H) 5,03 (d, Tiempos de retención de HPLC analítica quiral: pico 1, 11,22 min; pico 2, 16,00 min usando las siguientes condiciones cromatográficas: columna Welko-O1 (R, R) (250 x 4,6 mm de DI; 5 micrómetros, MeOH al 60 %/EtOH (1:1), Heptano al 40 %, DEA al 0,1 % como eluyente, 1 ml/min de caudal y detección UV a 254 nm.

20 **Ejemplo 56: 3-(17-Etil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]**h**enicosa-1(19),6,8,10(21),16(20), 17-hexaen-2-ilamino)-benzamida**

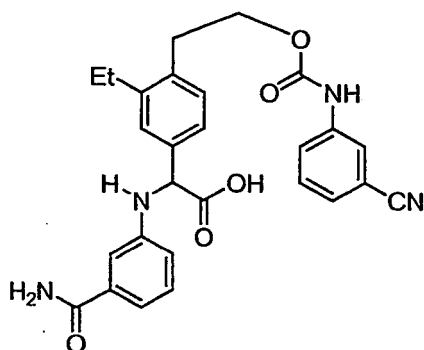


56A: 3-cianofenilcarbamato de 4-bromo-2-etilfenetilo

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30C**, **36B** (687 mg, 3 mmol) se hizo reaccionar con 3-isocianatobenzonitrilo (432 mg, 3 mmol), dando **56A** (630 mg, 57 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 373,2 (M+H)⁺.

56B: Ácido 4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3-etilfenilborónico

10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **56A** (630 mg, 1,69 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **56B** (350 mg, 61 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 0,98 (t, 3 H) 2,42 (c, 2 H) 2,73 (t, 2 H) 4,10 (t, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 7,09 (t, 2 H) 7,15 (t, 1 H) 7,36 (d, 1 H) 7,58-7,63 (m, 1 H).

56C: Ácido 2-(3-carbamoilfenilamino)-2-(4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3-etilfenil)acético

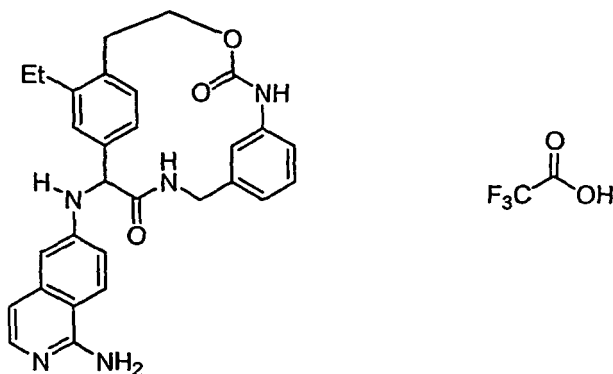
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **56B** (175 mg, 0,52 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **56C** (175 mg, 72 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 487,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

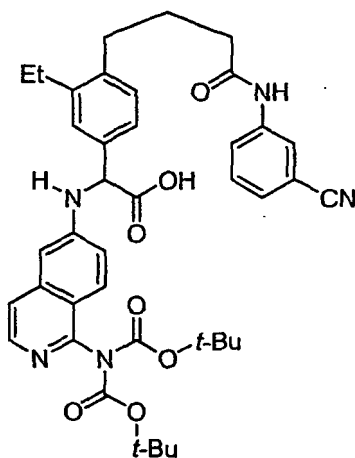
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **56C** (175 mg, 0,36 mmol) se hidrogenó durante 5 h, dando ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-etilfenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

(170 mg, 97 %) en forma de un aceite. Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, el material en bruto se cicló con BOP y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 56** (13 mg, 8 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,15 (t, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 1,29 (t, $J = 7,42$ Hz, 2 H) 2,55-2,68 (m, 1 H) 2,69-2,98 (m, 3 H) 3,06-3,26 (m, 1 H) 3,93-4,25 (m, 1,6 H) 4,37-4,51 (m, 0,4 H) 4,55-4,86 (m, 2 H) 5,00-5,10 (m, $J = 5,50$ Hz, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 6,66 (d, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 6,87 (d, $J = 7,15$ Hz, 1 H) 6,91-6,98 (m, 1 H) 7,07-7,20 (m, 2 H) 7,20-7,27 (m, 2 H) 7,27-7,36 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H). EM (IEN) m/z 473,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 57: 2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-17-etil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1 6,10]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



10 **57A:** Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3-etilfenil)acético

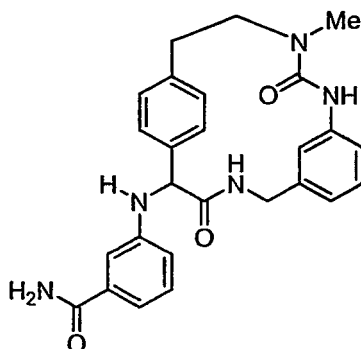


15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **56B** (175 mg, 0,52 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **57A** (186 mg, 52 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 710,5 (M+H) $^+$.

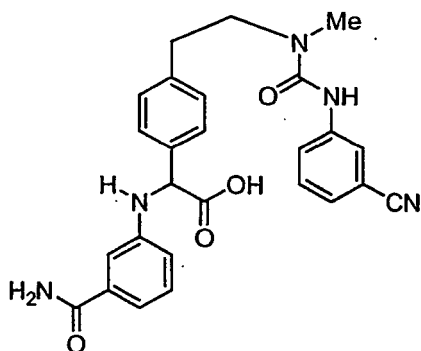
Ejemplo 57

20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **57A** (180 mg, 0,25 mmol) se hidrogenó durante 5 h, dando ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-etilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético (180 mg) en forma de un aceite. Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, el aceite en bruto se cicló con BOP, se desprotegió con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 57** (16 mg, 13 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,13 (t, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 1,34 (t, $J = 7,42$ Hz, 2 H) 2,70-3,01 (m, 3 H) 3,09-3,25 (m, 1 H) 3,95-4,38 (m, 2 H) 4,40-4,83 (m, 2 H) 5,10-5,19 (m, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 6,63-6,76 (m, 2 H) 6,82-6,93 (m, 2 H) 7,07-7,27 (m, 4 H) 7,28-7,34 (m, 2 H) 7,39-7,55 (m, 1 H) 8,00-8,12 (m, 1 H) 8,56-8,76 (m, 1 H). EM (IEN) m/z 496,3 (M+H) $^+$.

25 **Ejemplo 58:** 3-(13-Metil-3,12-dioxo-4,11,13-triaza-triciclo[14.2.2.1 6,10]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamida

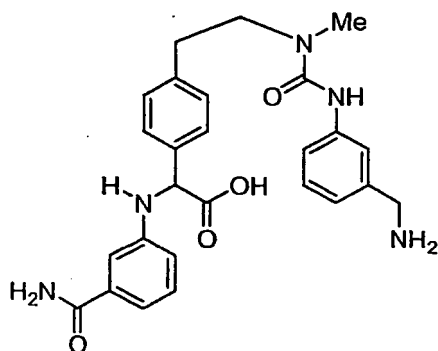


58A: Ácido 2-(3-carbamoilfenilamino)-2-(4-(2-(3-(3-cianofenil)-1-metilureido)etil)fenil)acético



5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **23D** (170 mg, 0,52 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **58A** (157 mg, 64 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 472,3 (M+H)⁺.

58B: Ácido 2-(4-(2-(3-(3-aminometil)fenil)-1-metilureido)etil)fenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

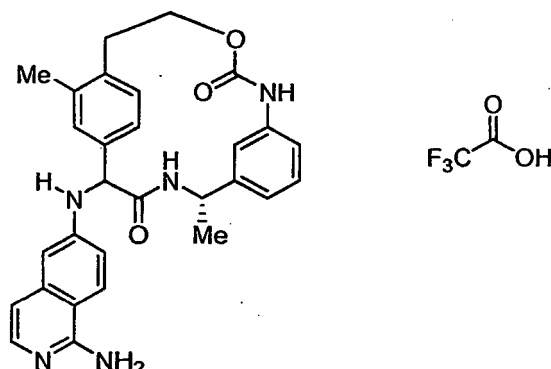


10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **58A** (245 mg, 0,52 mmol) se hidrogenó durante 5 h, dando **58B** (239 mg, 97 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 476,1 (M+H)⁺.

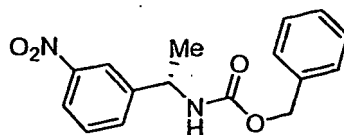
Ejemplo 58

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **58B** (150 mg, 0,316 mmol) se cicló con BOP y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 58** (**47** mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 2,86 (t, J = 5,93 Hz, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 4,03 (d, J = 15,82 Hz, 1 H) 4,63 (d, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 6,82 (d, J = 6,59 Hz, 2 H) 6,88-6,94 (m, 1 H) 7,16-7,24 (m, 4 H) 7,27 (d, 2 H) 7,31 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 7,91 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z 458,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 59: (S)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-5,17-dimetil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



59A: 1-(3-nitrofenil)etilcarbamato de (S)-bencilo

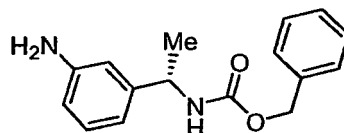


5

Se añadió 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato de bencilo (1,36 g, 5,5 mmol) a una solución de (S)-1-(3-nitrofenil) etanamina HCl (1 g, 4,95 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) y DIEA (2,2 ml, 12,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, produciendo **59A** (1,76 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 323,02 (M+Na)⁺.

10

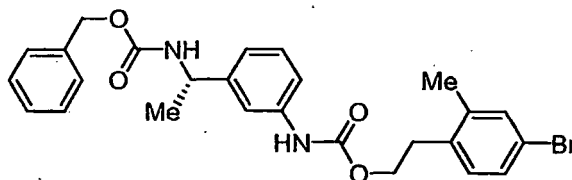
59B: 1-(3-aminofenil)etilcarbamato de (S)-bencilo



A una solución a reflujo de **59A** (1,7 g, 5,9 mmol), EtOH (60 ml), agua (15 ml) y AcOH (4 ml) se le añadió en porciones polvo de Fe (1,6 g, 29,5 mmol) durante 30 min. La mezcla se calentó durante 45 min antes de la refrigeración a temperatura ambiente y el filtrado a través de celite. La filtración y la concentración al vacío proporcionaron **59B** (1,5 g, 94 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 5,00-5,17 (m, 2 H) 5,40 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 6,53-6,60 (m, 2 H) 6,69 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,11 (t, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,29-7,39 (m, 5 H).

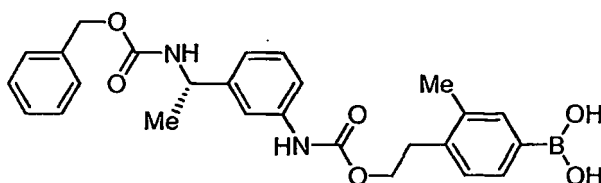
15

59C: fenilbromuro de (S)-4-(2-(3-(1-(benciloxycarbonilamino)etil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metil

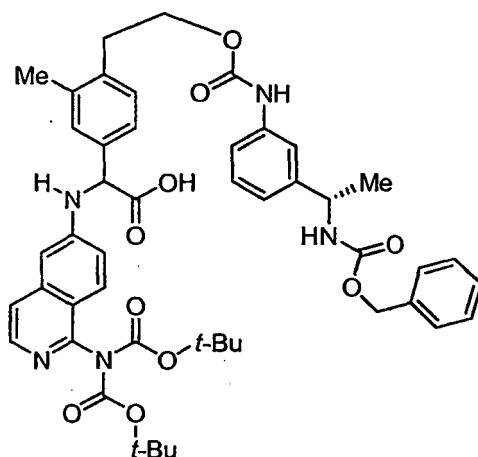


20

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **34D**, **59B** (1,5 g, 5,5 mmol) se hizo reaccionar con **30B**, dando **59C** (2,46 g, 9 %) en forma de un aceite. EM (IEN) *m/z* 512,2 (M+H)⁺.

59D: Ácido (S)-4-(2-(3-(1-(benciloxicarbonilamino)etil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenilborónico

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **59C** (2,46 g, 4,8 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **59D** (560 mg, 22 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1,25-1,41 (m, J = 4,39 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,61 (s, 2 H) 2,92 (s, 2 H) 4,22 (s, 2 H) 4,64 (s, 1 H) 6,84-7,56 (m, 12 H).

59E: Ácido 2-(4-(2-(3-((S)-1-(benciloxicarbonilamino)etil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(tercbutoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

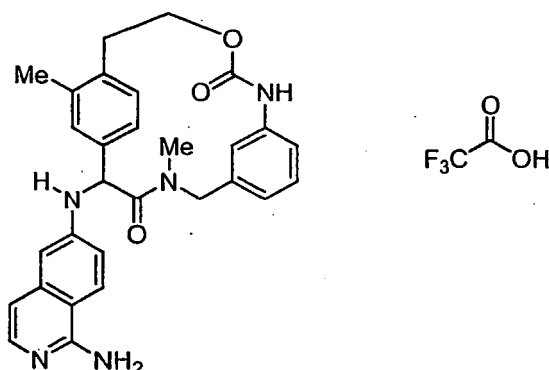
10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **59D** (280 mg, 0,588 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glicóxico monohidrato, proporcionando **59E** (313 mg, 63 %) en forma de un aceite. EM (IEN) *m/z* 848,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

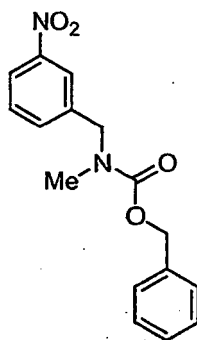
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **59E** (313 mg, 0,37 mmol) se hidrogenó durante 18 h, dando ácido 2-(4-(2-(3-((S)-1-aminoetil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(tercbutoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético (188 mg) en forma de un aceite. Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, el aceite en bruto (188 mg, 0,26 mmol) se cicló con BOP, se desprotegió con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 59** (15 mg, 4 %). EM (EN) *m/z* 496,3 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 60: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-4,17-dimetil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



60A: metil(3-nitrobenzil)carbamato de bencilo

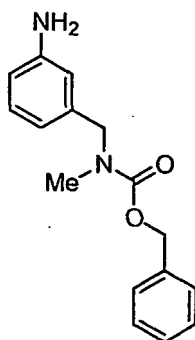


5

Se añadió 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato de bencilo (1,65 g, 6,6 mmol) a una solución de N-metil-1-(3-nitrofenil)metanamina (1 g, 6 mmol) en CH₂Cl₂ (24 ml) y DIEA (2,7 ml, 15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con NH₄Cl, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, produciendo **60A** (1,75 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 301,03 (M+H)⁺.

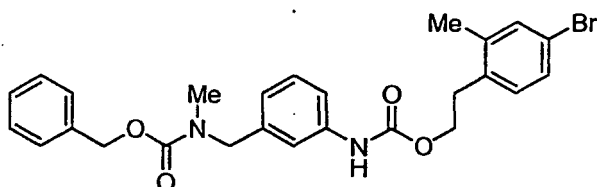
10

60B: 3-aminobencil(metil)carbamato de bencilo

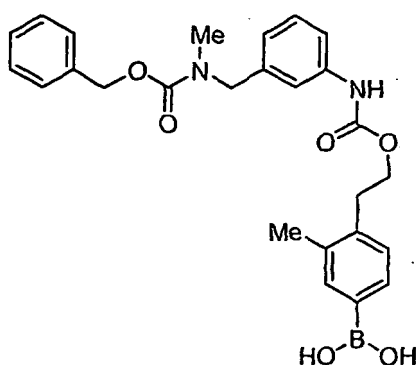


A una solución a reflujo de **60A** (1,7 g, 5,8 mmol), EtOH (60 ml), agua (15 ml) y AcOH (4 ml) se le añadió en porciones polvo de Fe (1,63 g, 29,0 mmol) durante 30 min. La mezcla se calentó durante 45 min antes de la refrigeración a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando **60B** (1,5 g, 95 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25-1,41 (m, J = 4,39 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,61 (s, 2 H) 2,92 (s, 2 H) 4,22 (s, 2 H) 4,64 (s, 1 H) 6,84-7,56 (m, 12 H)

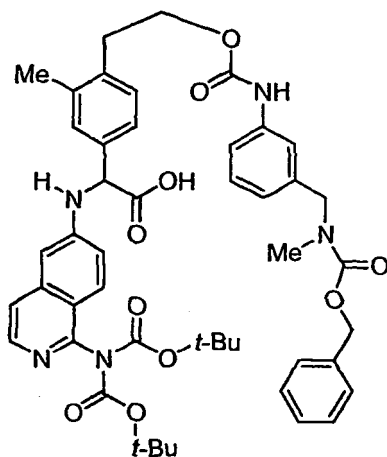
15

60C: fenilbromuro de 4-(2-(3-(((benciloxicarbonil)(metil)amino)metil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilo

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **34D**, **60B** (1,6 g, 5,9 mmol) se hizo reaccionar con **30B**, dando **60C** (2,0 g, 69 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 512,2 (M+M)+.

5 **60D: Ácido 4-(2-(3-(((benciloxicarbonil)(metil)amino)metil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenilborónico**

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **60C** (2,9 g, 5,6 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **60D** (720 mg, 28 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z 475,3 (M-H)-.

10 **60E: Ácido 2-(4-(2-(3-(((benciloxicarbonil)(metil)amino)metil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético**

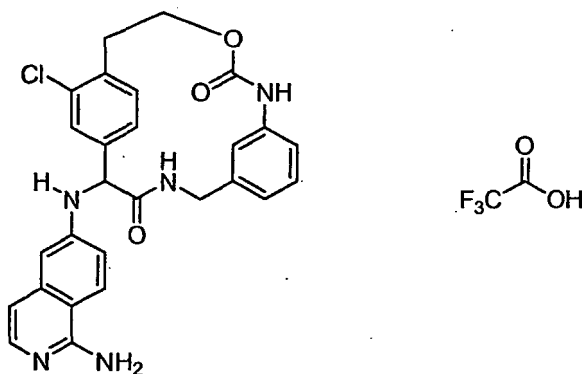
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **60D** (350 mg, 0,73 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glicólico monohidrato **60E** (535 mg, 87 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 848,1 (M+H)+.

Ejemplo 60

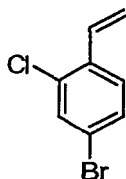
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **60E** (535 mg, 0,63 mmol) se hidrogenó durante 18 h, dando ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino) isoquinolin-6-ilamino)-2-(3-metil-4-(2-(3-((metilamino)metil)fenil-carbamoiloxi)etil)fenil)acético (350 mg, 77 %) en forma de un aceite. Usando un

procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, el aceite en bruto se cicló con BOP, se desprotegió con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 60** (2,88 mg, 1,2 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,33 (s, 1,5 H) 2,49 (s, 1,5 H) 2,65-2,84 (m, 1 H) 3,05-3,19 (m, 1 H) 3,24 (s, 1,5 H) 3,26 (s, 1,5 H) 3,81-4,06 (m, 1,5 H) 4,32-4,35 (m, 0,5H) 5,28-5,51 (m, 1 H) 5,62-5,76 (m, 1 H) 5,94-6,04 (m, 1 H) 6,69 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 6,78-6,85 (m, 1 H) 6,84-6,94 (m, 2 H) 7,07-7,36 (m, 6 H) 7,51-7,66 (m, 1 H) 8,02 (d, J = 9,23 Hz, 1 H). EM (IEN) *m/z* 496,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 61: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-17-cloro-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19), 6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



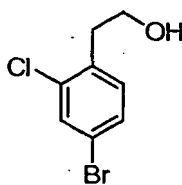
10 **61A: 4-bromo-2-cloro-1-vinilbenceno**



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30A**, 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno (8 g, 25 mmol) se hizo reaccionar con trimetil(vinil)silano en un recipiente a presión a 160 °C durante 1 h y se trató de manera similar a la de **30A**, produciendo **61A** (5,2 g, 96 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,41 (d, J = 11,86 Hz, 1 H) 7,02 (dd, J = 17,36, 11,21 Hz, 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,52 (d, J = 1,76 Hz, 1 H).

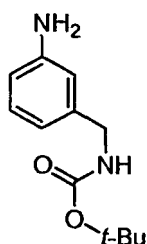
15

61B: 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanol

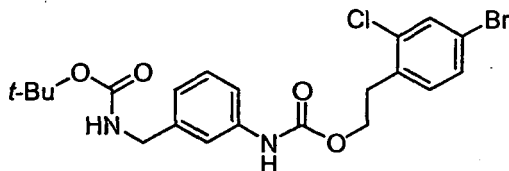


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30B**, **61A** (5 g, 23 mmol) se calentó en un recipiente a presión con 9-BBN a 100 °C durante 10 h y se trató como en **30B**, produciendo **61B** (2,9 g, 54 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,95 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 3,85 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 7,14 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J = 8,13, 1,98 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 2,20 Hz, 1 H).

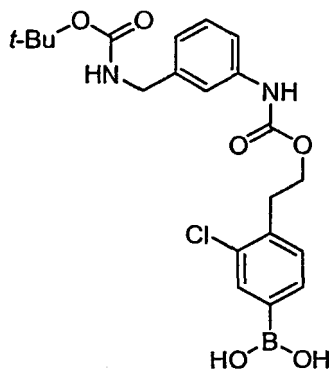
20

61C: 3-isocianatobencilcarbamato de terc-butilo

- 5 A una solución de 3-(aminometil)anilina (25 g, 205 mmol) y TEA (80 ml, 451 mmol) en DCM (500 ml) y acetonitrilo (200 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (45 g, 205 mmol) en DCM (70 ml). La mezcla se agitó durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hexano), proporcionando **61C** (43 g, 94 %) en forma de un sólido cristalino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42-1,47 (m, 9 H) 4,18 (d, J = 5,71 Hz, 2 H) 6,52-6,65 (m, 3 H) 7,07 (t, J = 7,91 Hz, 1 H).

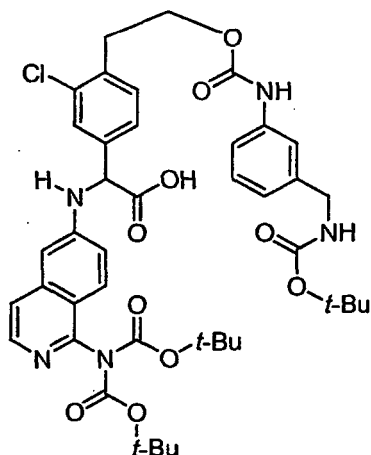
61D: bromuro de 4-(2-(3-((terc-butoxicarbonilamino)metil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-clorofenilo

- 10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **34D**, **61C** (1,94 g, 8,73 mmol) se hizo reaccionar con **61B**, dando **61D** (1,84 g, 50 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 385,1 (M+H)⁺.

61E: Ácido 4-(2-(3-((terc-butoxicarbonilamino)metil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-clorofenilborónico

- 15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **61D** (1,84 g, 3,8 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **61E** (750 mg, 44 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z 447,1 (M-H)⁻.

61F: **Ácido** **2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-((terc-butoxicarbonilamino)metil) fenilcarbamoiloxi)etil)-3-clorofenil)acético**

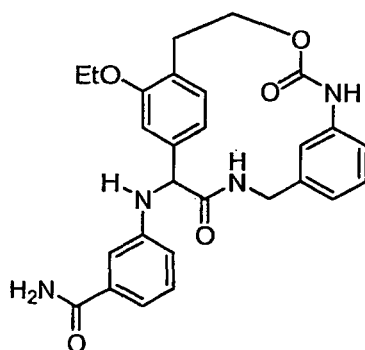


5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **61E** (350 mg, 0,781 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioixílico monohidrato, proporcionando **61F** (547 mg, 86 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 822,0 (M+2H)⁺.

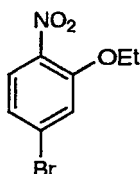
Ejemplo 61

10 Se agitó **61F** (547 mg, 0,67 mmol) en dioxano (10 ml) y HCl 4 M/dioxano (5 ml) a temperatura ambiente durante 6 h y se concentró, dando la bencil amina en bruto (346 mg, 98 %) en forma de un aceite. Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, el aceite se cicló con BOP antes de la concentración y la purificación por HPLC, dando el **Ejemplo 61** (6,2 mg, 2,0 %). EM (IEN) m/z 502,3 (M+H)⁺.

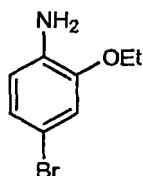
Ejemplo 62: 3-(17-Etoxi-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14,2,21]^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20), 17-hexaen-2-ilamino)-benzamida



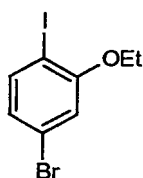
15 **62A:** 4-bromo-2-etoxi-1-nitrobenzono



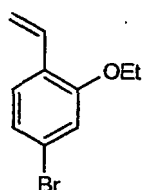
20 A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzono (3 g, 13,6 mmol) y EtOH (50 ml) se le añadió NaOEt (21 % p/p, 50 ml). La mezcla se agitó durante 2 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hexano), proporcionando **62A** (3 g, 90 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (t, 3 H) 4,19 (c, 2 H) 7,22 (dd, 2 H) 7,71-7,81 (m, 1 H).

62B: 4-bromo-2-etoxianilina

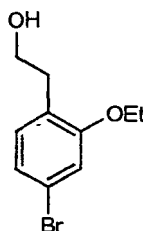
- 5 A una solución a reflujo de **62A** (3,0 g, 12,2 mmol), EtOH (60 ml), agua (15 ml) y AcOH (10 ml) se le añadió en porciones polvo de Fe (5 g, 89,3 mmol) durante 30 min. La mezcla se calentó durante 1 h antes de la refrigeración a temperatura ambiente y la filtración a través de celite. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando **62B** (2,5 g, 96 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (t, J = 7,03 Hz, 3 H) 4,02 (c, J = 6,88 Hz, 2 H) 6,57 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 6,85-6,90 (m, 2 H).

62C: 4-bromo-2-etoxi-1-yodobenceno

- 10 A una solución de **62B** (2,5 g, 1,2 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de yodo (6 g, 2,4 mmol) y t-BuONO (1,44 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) durante 30 min y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con Na₂SO₃ acuoso mientras se mantuvo la temperatura <10 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se extrajo con hexano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) antes de concentrarse al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-5 %/Hexano), proporcionando **62C** (2 g, 53 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (t, J = 7,03 Hz, 4 H) 4,06 (c, J = 7,03 Hz, 2 H) 6,83 (dd, J = 8,35, 1,76 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 8,35 Hz, 1 H).
- 15

62D: 4-bromo-2-etoxi-1-vinilbenceno

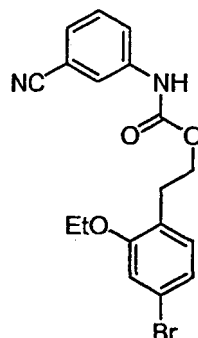
- 20 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30A**, **62C** (2 g, 6,1 mmol) se hizo reaccionar con trimetil(vinil)silano en un recipiente a presión a 160 °C durante 1 h y se trató de manera similar a la de **30A**, produciendo **62D** (1,4 g, 88 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (t, J = 7,03 Hz, 3 H) 4,02 (c, J = 6,74 Hz, 2 H) 5,27 (d, J = 10,99 Hz, 1 H) 5,74 (d, 1 H) 6,92-7,01 (m, 2 H) 7,04 (d, 1 H) 7,31 (d, J = 7,91 Hz, 1 H).

62E: 2-(4-bromo-2-etoxifenil)etanol

25

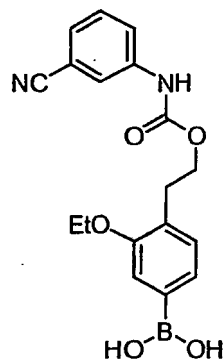
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **30B**, **62D** (700 mg, 3,3 mmol) se calentó en un recipiente a presión con 9-BBN a 100 °C durante 10 h y se trató como en **30B**, produciendo **62E** (620 mg, 82 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (t, J = 6,95 Hz, 3 H) 2,85 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 3,81 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 4,02 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 6,96 (s, 1 H) 6,99-7,03 (m, 2 H).

5 **62F: 3-cianofenilcarbamato de 4-bromo-2-etoxifenetilo**

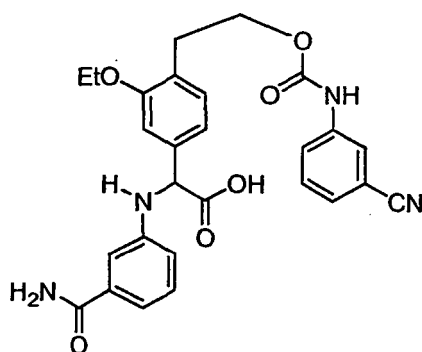


10 Se añadió NaH (346 mg, 8,7 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en una porción a una solución de 3-isocianatobenzonitrilo (567 mmol, 3,9 mmol) y **62E** (960 mg, 3,9 mmol) en THF (40 ml) y el baño de refrigeración se retiró. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente se añadió ácido cítrico 1,0 N (50 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 60 % en hexanos), produciendo **62F** (611 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z* 411,0/413,0 (M+H)⁺.

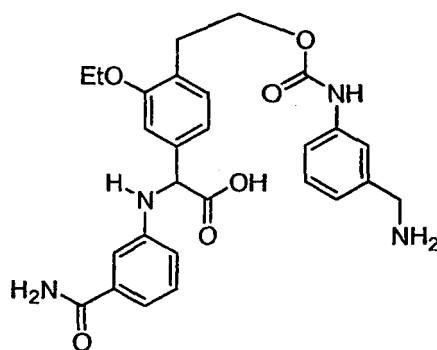
62G: Ácido 4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3-etoxifenilborónico



15 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **62F** (811 mg, 2,1 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **62G** (400 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 355,2 (M+H)⁺.

62H: Ácido 2-(3-carbamoilfenilamino)-2-(4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3-etoxifenil)acético

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **62G** (150 mg, 0,423 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **62H** (170 mg, 80 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 503,2 (M+H)⁺.

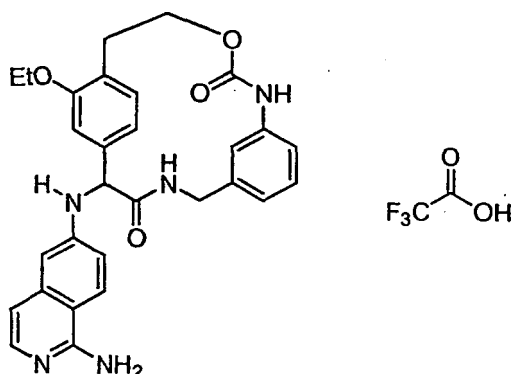
62I: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-etoxifenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

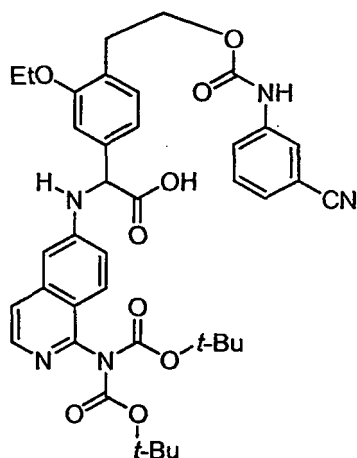
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **62H** (212 mg, 0,42 mmol) se hidrogenó durante 18 h, dando **62I** (190 mg, 89 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 507,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

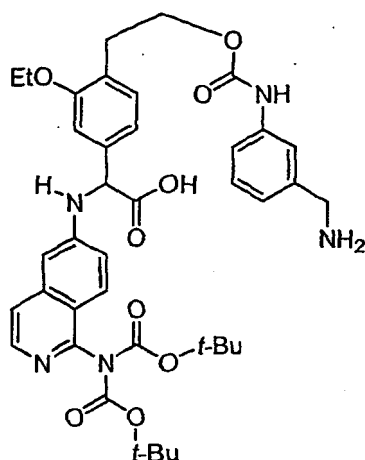
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **62I** (190 mg, 0,38 mmol) se cicló con BOP y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 62** (23 mg, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,36 (t, J = 6,81 Hz, 1,5 H) 1,47 (t, J = 6,81 Hz, 1,5 H) 3,09-3,25 (m, 4 H) 3,88-4,28 (m, 4 H) 4,98-5,05 (m, J = 4,39 Hz, 1 H) 6,15-6,30 (m, J = 13,18 Hz, 1 H) 6,60-6,72 (m, 1 H) 6,82-6,96 (m, 3 H) 6,98-7,29 (m, 7 H). EM (IEN) m/z 489,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 63: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-17-etoxi-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



63A: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-cianofenilcarbamoiloxi)etil)-3-etoxifenil)acético

- 5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **62G** (250 mg, .0706 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glioixílico monohidrato, proporcionando **63A** (329 mg, 64 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z 726,4 (M+H)⁺.

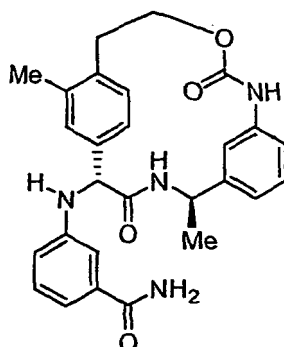
63B: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-etoxifenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

- 10 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **63A** (329 mg, 0,45 mmol) se hidrogenó durante 18 h, dando **63B** (300 mg, 91 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 731,4 (M+H)⁺.

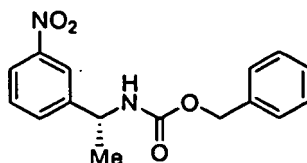
Ejemplo 63

- Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **63B** (300 mg, 0,41 mmol) se cicló con BOP, se desprotegió con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 63** (35 mg, 17 %).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,34 (t, J = 7,03 Hz, 1,5 H) 1,50 (t, J = 7,03 Hz, 1,5 H) 2,92-3,00 (m, 1 H) 3,13-3,26 (m, 1 H) 3,89-4,18 (m, 3 H) 4,19-4,34 (m, 1 H) 5,10-5,19 (m, 1 H) 6,22 (m, 1 H) 6,59-6,94 (m, 4 H) 7,02-7,35 (m, 6 H) 7,98-8,12 (m, 1 H). EM (IEN) m/z 512,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 64: 3-((2R,5R)-5,17-Dimetil-3,12-dioxo-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-2-ilamino)-benzamida



64A: 1-(3-nitrofenil)etilcarbamato de (R)-bencilo

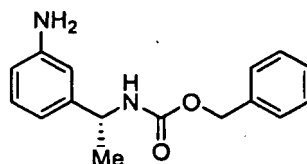


5

A una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato de bencilo (4,95 g, 19,9 mmol) y TEA (10 ml) en DCM (50 ml) se le añadió una solución de (R)-1-(3-nitrofenil)etanamina (3 g, 18 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y se inactivó con agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó (MgSO₄) antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-35 %/Hexano), proporcionando **64A** (5 g, 93 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 4,87-4,98 (m, 1 H) 5,00-5,15 (m, 2 H) 7,34 (s, 5 H) 7,49 (t, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H).

10

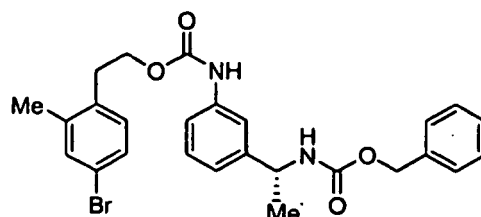
64B: 1-(3-aminofenil)etilcarbamato de (R)-bencilo



15

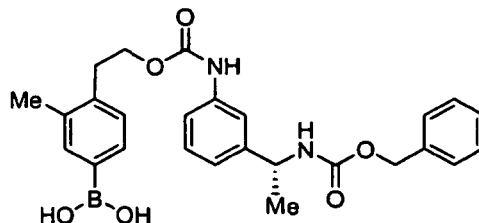
A una solución a reflujo de **64A** (5 g, 16,7 mmol), EtOH (100 ml), agua (30 ml) y AcOH (15 ml) se le añadió en porciones polvo de Fe (5 g, 89 mmol) durante 30 min. La mezcla se calentó durante 1 h antes de la refrigeración a temperatura ambiente y la filtración a través de celite. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando **64B** (2,7 g, 61 %) en forma de un aceite. EM (IEN) *m/z* 271,2 (M+H)⁺.

64C: 3-(1-(benciloxycarbonilamino)etil)fenilcarbamato de (R)-((4-bromo-2-metilfenil)etilo)



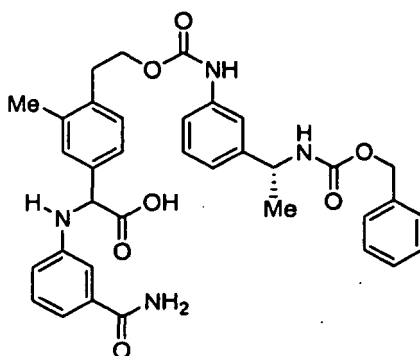
20

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **34D**, **64B** (2,7 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con **30B**, dando **64C** (1,8 g, 72 %) en forma de un aceite. EM (IEN) *m/z* 513,2 (M+H)⁺.

64D: Ácido (R)-4-(2-(3-(1-(benciloxicarbonilamino)etil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenilborónico

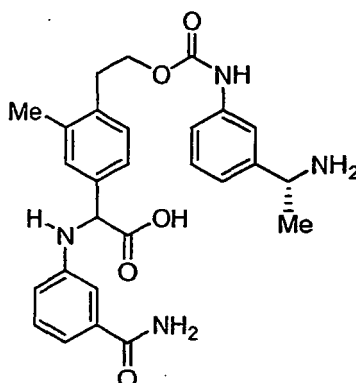
5

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6D**, **64C** (1 g, 1,96 mmol) se hizo reaccionar con 5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano], dando **64D** (175 mg, 19 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z 475,3 (M+H)⁺.

64E: Ácido 2-(4-(2-(3-((R)-1-(benciloxicarbonilamino)etil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

10

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **64D** (175 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminobenzamida y ácido glioxílico monohidrato, proporcionando **64E** (175 mg, 70 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 625,3 (M+H)⁺.

64F: Ácido 2-(4-(2-(3-((R)-1-aminoetil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(3-carbamoilfenilamino)acético

15

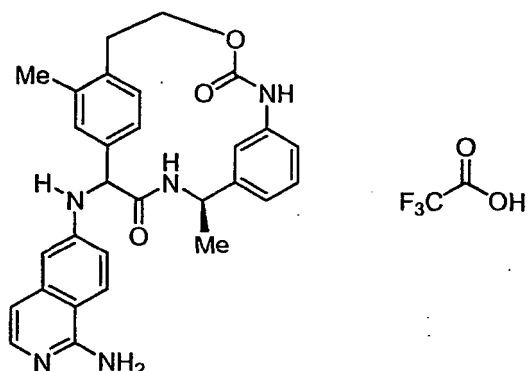
Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **64E** (175 mg, 0,28 mmol) se hidrogenó durante 18 h, dando **64F** (116 mg, 85 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 491,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

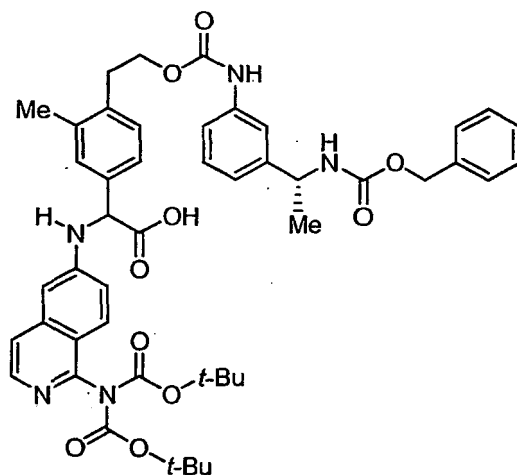
20

Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **64F** (116 mg, 0,24 mmol) se cicló con BOP y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 64** (7,39 mg, 13 %). EM (IEN) m/z 473,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 2,86 (t, J = 5,93 Hz, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 4,03 (d, J = 15,82 Hz, 1 H) 4,63 (d, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 6,82 (d, J = 6,59 Hz, 2 H) 6,88-6,94 (m, 1 H) 7,16-7,24 (m, 4 H) 7,27 (d, 2 H) 7,31 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 7,91 Hz, 1 H).

Ejemplo 65: (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-5,17-dimetil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético

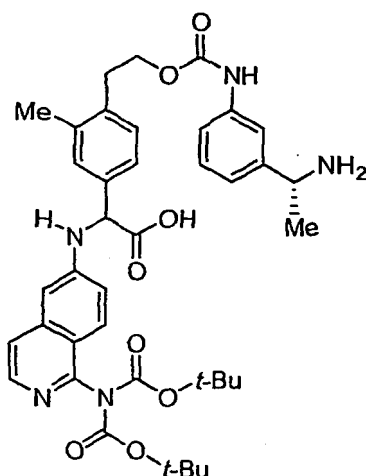


5 **65A:** Ácido 2-(4-(2-(3-((R)-1-(benciloxycarbonilamino)etil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **2D**, **64D** (175 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con el **Intermedio 1** y ácido glicólico monohidrato, proporcionando **65A** (300 mg, 95 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 848,5 (M+H)⁺.

10 **65B:** Ácido 2-(4-(2-(3-((R)-1-aminoetil)fenilcarbamoiloxi)etil)-3-metilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

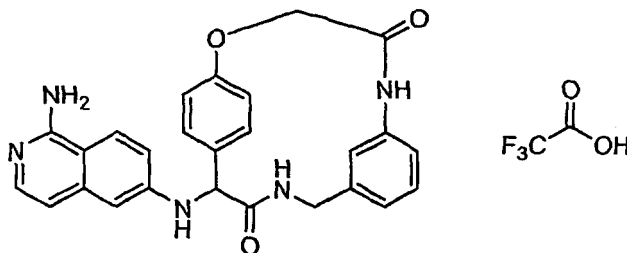


Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar **6F**, **65A** (300 mg, 0,35 mmol) se hidrogenó durante 18 h, dando **65B** (220 mg, 88 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 714,2 (M+H)⁺.

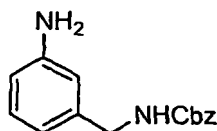
Ejemplo 65

- 5 Usando un procedimiento análogo al que se ha usado para preparar el **Ejemplo 28**, **65B** (220 mg, 0,31 mmol) se cicló con BOP, se desprotegió con ácido trifluoroacético y se purificó por HPLC, dando el **Ejemplo 65** (6,1 mg, 4 %). EM (IEN) m/z 496,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 66: 14-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-2-oxa-5,12-diaza-triciclo[13.2.2.1^{6,10}]jicosa-1(18),6(20),7,9,15(19),16-hexaeno-4,13-diona, sal del ácido trifluoroacético

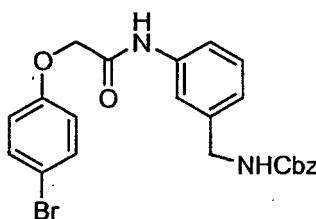


- 10 **66A** : éster bencílico del ácido (3-amino-bencil)-carbámico

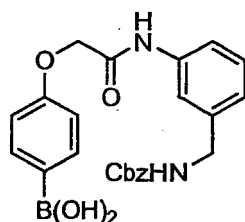


- 15 A una solución de 3-aminobencilamina (610 mg, 5 mmol) y TEA (1,01 g, 10 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (936 mg, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) dio **66A** (911 mg, 71 %). EM (IEN) m/z 257,3 (M+H)⁺.

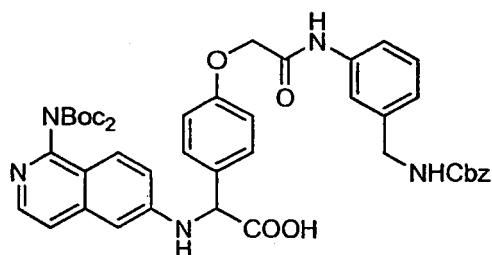
66B: éster bencílico del ácido 3-[2-(4-bromo-fenoxi)-acetilamino]-bencil)-carbámico



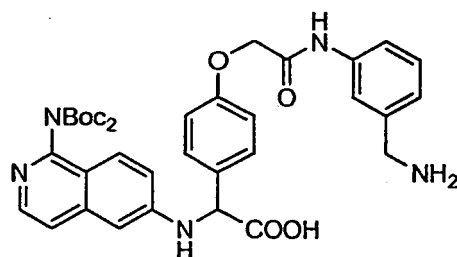
- 20 Una mezcla de ácido 3-bromo-fenoxi acético (222 mg, 0,96 mmol), **66A** (246 mg, 0,96 mmol), EDCI (250 mg, 1,3 mmol), HOAt (30 mg, 0,22 mmol) y DIEA (0,5 ml, 3 mmol) en THF (4 ml) se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 % en hexanos) dio **66B**. (398 mg, 88 %). EM (IEN) m/z 469,1 (M+H)⁺.

66C: Ácido 4-(2-(3-((benciloxycarbonilamino)metil)fenilamino)-2-oxoetoxi)fenilborónico

Un tubo cerrado herméticamente se cargó con **66B** (235 mg, 0,5 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborinano] (135 mg, 0,6 mmol), acetato potásico (98 mg, 1,25 mmol) y DMSO (2 ml). La suspensión de color naranja resultante se desoxigenó mediante rociado con gas nitrógeno. Se añadió un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (30 mg, 0,041 mmol), y el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, dando **66C** (157 mg, 72 %). EM (IEN) *m/z* 435,4(M+H)⁺.

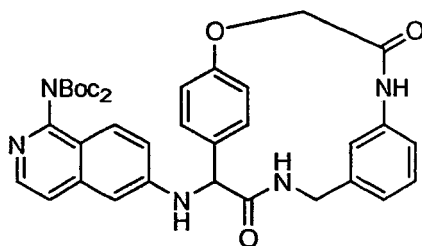
66D: Ácido 2-(4-(2-(3-((benciloxycarbonilamino)metil)fenilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

Una solución de **66C** (127 mg, 0,29 mmol), **Intermedio 1** (116 mg, 0,32 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (33 mg, 0,35 mmol) en CH₃CN (4 ml)/DMF (0,5 ml) se calentó a 65 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. Esta mezcla se concentró y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 10 % en DCM), dando **66D** (152 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 806,6(M+H)⁺.

66E: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

A una solución de **66D** (152 mg) en 10 ml de MeOH, se le añadió Pd al 10 %/C (aprox. 20 mg). La mezcla se hidrogenó a 34,47 kPa (5 psi) durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 25 % en DCM), dando **66E** (85 mg, 68 %). EM (IEN) *m/z* 672,4(M+H)⁺.

66F: 14-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-oxa-5,12-diaza-triciclo[13.2.2.1^{6,10}]icosa-1(18),6(20),7,9,15(19),16-hexaeno-4,13-diona

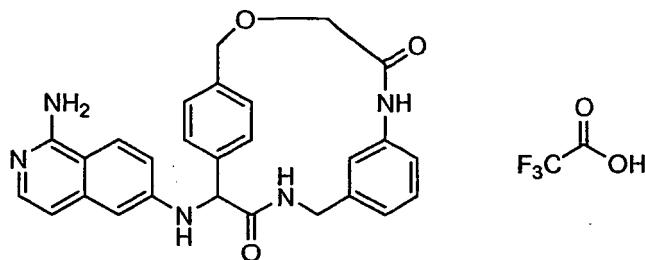


5 Se añadió gota a gota una solución de **66D** (55 mg, 0,082 mmol) en 10 ml de DMF a una solución de PyBOP (88 mg, 0,17 mmol), DMAP (49 mg, 0,4 mmol) y TEA (40 mg, 0,4 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a través de una bomba de jeringa durante 3 h. La solución se agitó a ta durante 16 h. La solución se lavó con H₃PO₄ 1 M, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 80 % en hexanos), dando **66F** (8,5 mg, 16 %). EM (IEN) *m/z* 654,8 (M+H)⁺.

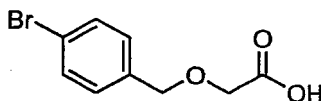
Ejemplo 66

10 A una solución de **66F** (8,5 mg, 0,013 mmol) en 1 ml de CH₂Cl₂, se le añadió TFA (1 ml). La solución se agitó a ta durante 1 h y después se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 5 mg (85 %) del **Ejemplo 66**. EM (IEN) *m/z* 454,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,78-4,01 (m, 2 H) 4,66 (dd, J = 15,94, 8,79 Hz, 2 H) 4,80-4,88 (m, 1 H) 5,06 (s, 1 H) 6,68 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 6,89-7,05 (m, 3 H) 7,12 (t, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J = 9,34,2,20 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 8,79,2,20 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J = 8,52, 2,47 Hz, 1 H) 8,00 (d, J = 9,34 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H)

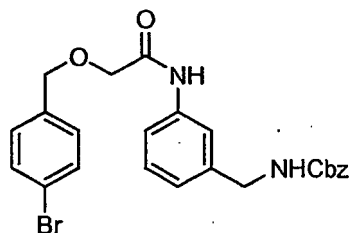
15 **Ejemplo 67: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-14-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10 (21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético**



67A: Ácido (4-Bromo-benciloxi)-acético

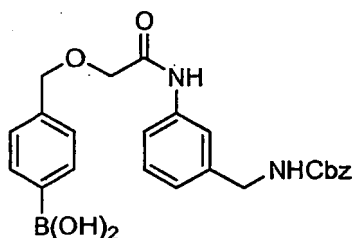


20 A un matraz que contenía NaH (1 g, 25 mmol) en THF seco (25 ml) a 0 °C, se le añadió una solución de 4-bromobencil alcohol (2,11 g, 11,3 mmol) en THF seco (10 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h y después se añadió una solución de ácido bromoacético (1 g, 7,14 mmol) en THF seco (10 ml). La solución se calentó a reflujo durante 3 h y después se enfrió. Se añadió una solución de MeOH (1 ml) en agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase de agua se acidificó con HCl 1 N a pH = 2 y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando **67A**. (1,66 g, 95 %).
25 EM (IEN) *m/z* 169,0 (M-OCH₂CO₂H)⁺.

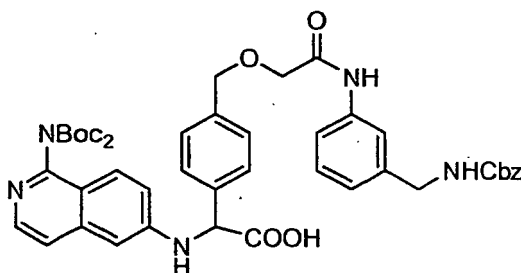
67B: 3-(2-(4-bromobenciloxi)acetamido)bencilcarbamato de bencilo

5

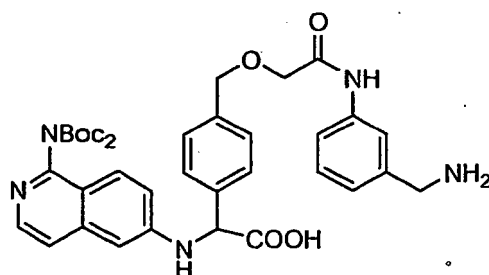
A una solución de **67A** (245 mg, 1 mmol) y **66A** (268 mg, 1,05 mmol) en DMF (4 ml), se le añadieron EDCI (288 mg, 1,5 mmol), HOAt (14 mg, 0,1 mmol) y DIEA (0,54 ml, 3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 % en hexanos) dio **67B** (300 mg, 62 %). EM (IEN) m/z 483,3 (M+H)⁺.

67C: Ácido 4-((2-(3-((benciloxicarbonilamino)metil)fenilamino)-2-oxoetoxi)metil)fenilborónico

10 **67C** (172 mg, 80 %) se obtuvo a partir de **67B** (233 mg, 0,48 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66C**. EM (IEN) m/z 430,2 (M-H₂O)⁺.

67D: Ácido 2-(4-((2-(3-((benciloxicarbonilamino)metil)fenilamino)-2-oxoetoxi)metil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

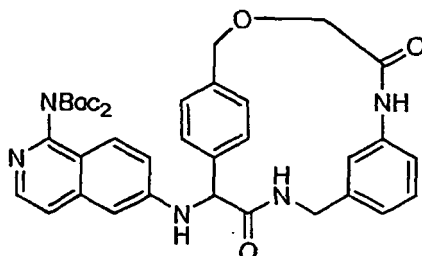
15 **67D** (116 mg, 43 %) se obtuvo a partir de **67C** (150 mg, 0,33 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66D**. EM (IEN) m/z 820,9 (M+H)⁺.

67E: Ácido 2-(4-((2-(3-(aminometil)fenilamino)-2-oxoetoxi)metil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

20

67E (79 mg, 82 %) se obtuvo a partir de **67D** (116 mg, 0,14 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66E**. EM (IEN) m/z 686,8 (M+H)⁺.

67F: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-14-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



5

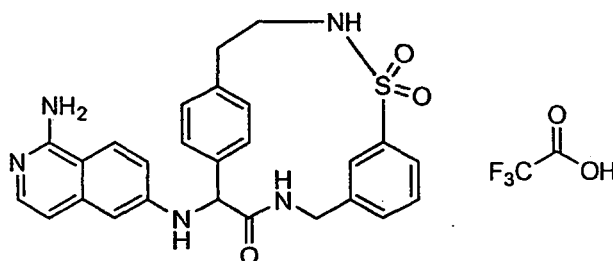
67F (40 mg, 53 %) se obtuvo a partir de **67E** (79 mg, 0,115 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66F**. EM (IEN) m/z 686,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

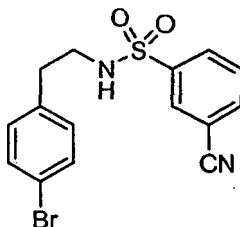
El **Ejemplo 67** (20 mg, 79 %) se obtuvo a partir de **67F** (40 mg, 0,06 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 468,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,03 (d, J = 16,26 Hz, 1 H) 4,24 (s, 2 H) 4,61-4,81 (m, 3 H) 5,25 (s, 1 H) 5,36 (s, 1 H) 6,71 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 6,97 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,16-7,23 (m, 2 H) 7,24 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,42-7,47 (m, 1 H) 7,48 -7,53 (m, 1 H) 7,57-7,62 (m, 1 H) 7,81 (dd, J = 7,69,1,98 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 9,23 Hz, 1 H)

Ejemplo 68: 14-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-5,5-dioxo-5 λ^6 -tia-4,12-diaza-triciclo[13.2.2.1^{6,10}]icosa-1(18),6(20),7,9,15(19),16-hexaen-13-ona, sal del ácido trifluoroacético

15

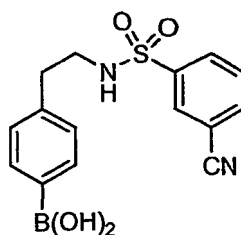


68A: N-(4-bromofenil)-3-cianobencenosulfonamida

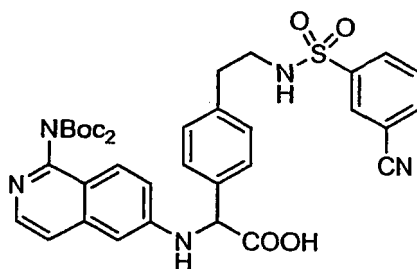


A una solución de 2-(4-bromofenil)etanamina (600 mg, 3,13 mmol) y TEA (800 mg, 8 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (580 mg, 2,88 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 % en hexanos) dio **68A** (708 mg, 71 %). EM (IEN) m/z 365,3 (M+H)⁺.

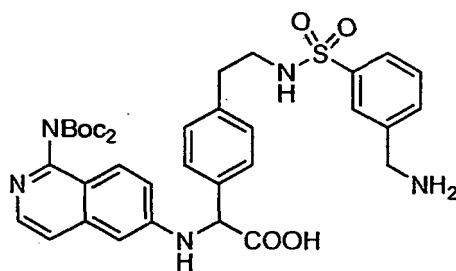
20

68B: Ácido 4-(2-(3-cianofenilsulfonamido)etil)fenilborónico

5 **68B** (256 mg, 78 %) se obtuvo a partir de **68A** (365 mg, 1 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66C**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,73 (t, J = 7,03 Hz, 2 H) 3,16 (t, J = 7,25 Hz, 2 H) 6,99-7,24 (m, 2 H) 7,48 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,59 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,67 (c, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H)

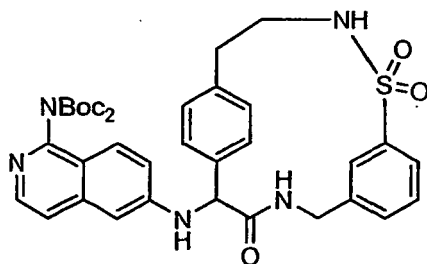
68C: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(3-cianofenilsulfonamido)etil)fenil)acético

10 **68C** (300 mg, 56 %) se obtuvo a partir de **68B** (250 mg, 0,76 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66D**. EM (IEN) *m/z* 702,3 (M+H)⁺.

68D: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)fenilsulfonamido)etil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético

15 A una solución de **68C** (160 mg) en 10 ml de MeOH se le añadió Pd/C (50 mg). La mezcla se hidrogenó a 413,69 kPa (60 psi) durante 60 min. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH del 0 al 15 % en DCM), dando **68D** (108 mg, 66 %). EM (IEN) *m/z* 706,3 (M+H)⁺.

68E: 14-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-5,5-dioxo-5λ⁶-tia-4,12-diazatriciclo[13.2.2.1^{6,10}]jicosa-1(18),6(20),7,9,15(19),16-hexaen-13-ona

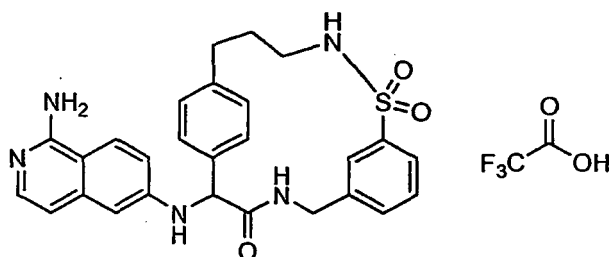


68E (18 mg, 32 %) se obtuvo a partir de **68D** (58 mg, 0,082 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66F**. EM (IEN) m/z 688,9 (M+H)⁺.

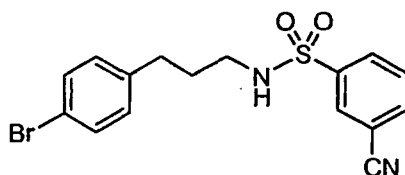
Ejemplo 68

- 5 El **Ejemplo 68** (14 mg, 91 %) se obtuvo a partir de **68E** (18 mg, 0,026 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 488,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,62-2,77 (m, 2 H) 3,10-3,24 (m, 1 H) 3,33-3,44 (m, 1 H) 3,90 (dd, J = 14,29, 4,40 Hz, 1 H) 4,61 (dd, J = 14,29, 8,24 Hz, 1 H) 5,06 (s, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6,80-6,87 (m, 2 H) 6,92-6,98 (m, 1 H) 7,17 (d, J = 6,05 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 9,34, 2,20 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,34 (t, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 9,34 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J = 8,24, 4,40 Hz, 1 H).

Ejemplo 69: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-11,11-dioxo-11 λ^6 -tia-4,12-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-3-ona, sal del ácido trifluoroacético



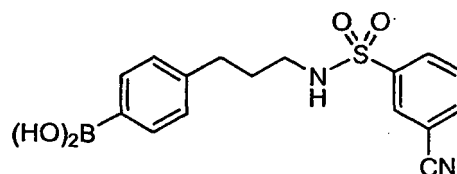
69A: N-(3-(4-bromofenil)propil)-3-cianobencenosulfonamida



15

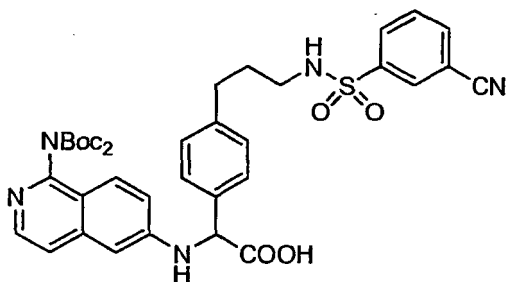
69A (228 mg, 67 %) se obtuvo a partir de 3-(4-bromofenil)propan-1-amina (630 mg, 3,31 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **68A**. EM (IEN) m/z 365,2 (M+H)⁺.

69B: Ácido 4-(3-(3-cianofenilsulfonamido)propil)fenilborónico



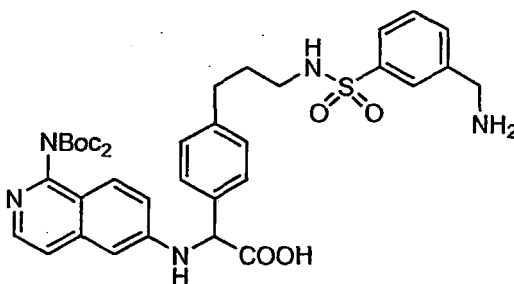
- 20 **69B** (160 mg, 80 %) se obtuvo a partir de **69A** (221 mg, 0,58 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66C**. EM (IEN) m/z 345,2 (M+H)⁺.

69C: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(3-(3-cianofenilsulfonamido)propil)fenil)acético



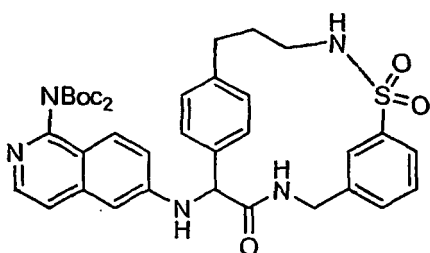
5 **69C** (200 mg, 61 %) se obtuvo a partir de **69B** (159 mg, 0,46 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66D**. EM (IEN) m/z 716,5 (M+H)⁺.

69D: Ácido 2-(4-(3-(3-(aminometil)fenilsulfonamido)propil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



10 **69D** (155 mg, 78 %) se obtuvo a partir de **69C** (198 mg, 0,28 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **68D**. EM (IEN) m/z 720,6 (M+H)⁺.

69E: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-11,11-dioxo-11 λ^6 -tia-4,12-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaen-3-ona

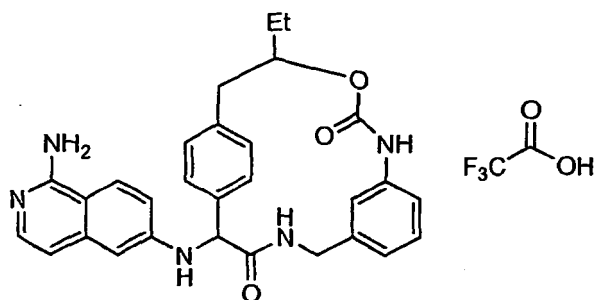


15 **69E** (43 mg, 54 %) se obtuvo a partir de **69D** (82 mg, 0,114 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **66F**. EM (IEN) m/z 702,4 (M+H)⁺.

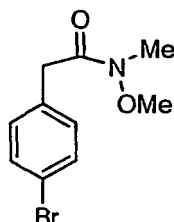
Ejemplo 69

20 El **Ejemplo 69** (23 mg, 88 %) se obtuvo a partir de **69E** (30 mg, 0,043 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 502,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,66-1,91 (m, 2 H) 1,90-2,05 (m, 2 H) 2,68-2,81 (m, 1 H) 3,93 (dd, J = 14,94, 4,39 Hz, 1 H) 4,64 (dd, J = 14,94, 7,9,1 Hz, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 6,82 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 6,94-7,01 (m, 2 H) 7,10 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,40 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 7,42-7,48 (m, 2 H) 7,48-7,58 (m, 3 H) 7,61-7,71 (m, 2 H) 8,15 (d, J = 9,23 Hz, 1 H) 8,39 (s, 2 H) 8,68 (dd, J = 7,91, 4,3 9 Hz, 1 H) 12,12-12,36 (m, 1 H)

Ejemplo 70: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-14-etil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19), 6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



70A: 2-(4-bromofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

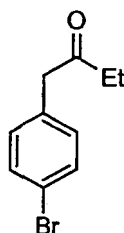


5

A un matraz de fondo redondo que contenía clorhidrato de N-metil-N-metoxi amina (878 mg, 9 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se le añadió gota a gota una solución de ClAlMe₂ (9 ml, 1 M, 9 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a ta durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de 4-bromfenilacetato de etilo (1,09 g, 4,05 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a ta durante 1 h, se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/hexanos) proporcionó **70A** (1,03 g, 80 %). EM (IEN) *m/z* 258,1 (M+H)⁺.

10

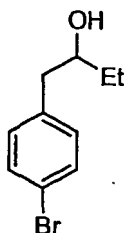
70B: 1-(4-bromofenil)butan-2-ona



15

A un matraz de fondo redondo que contenía EtMgCl (10 ml, 2M en THF, 20 mmol) a 0 °C, se le añadió una solución de **70A** (516 mg, 2 mmol) en 10 ml de THF. La solución se agitó a ta durante 30 min, después se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 %/hexanos) proporcionó **70B** (288 mg, 65 %). EM (IEN) *m/z* 227,1 (M+H)⁺.

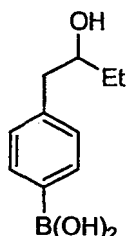
70C: 1-(4-bromofenil)butan-2-ol



20

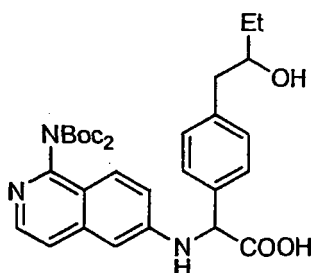
A una solución de **70B** (478 mg, 2,1 mmol) en 5 ml de MeOH a 0 °C se le añadió NaBH₄ (110 mg, 2,98 mmol). La solución se agitó a ta durante 30 min, después se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 %/hexanos) proporcionó **70C** (460 mg, 96 %). EM (IEN) *m/z* 221,2 (M-OH)⁺.

5 **70D: Ácido 4-(2-hidroxibutil)fenilborónico**



70D (98 mg, 79 %) se obtuvo a partir de **70C** (471 mg, 2,06 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66C**. EM (IEN) *m/z* 177,3 (M-OTBS)⁺.

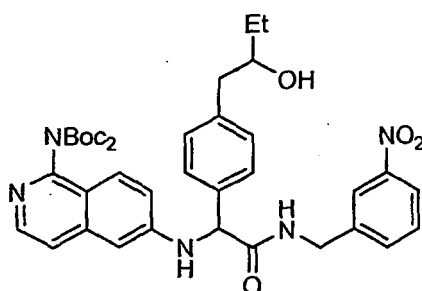
70E: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-hidroxibutil)fenil)acético



10

70E (140 mg, 65 %) se obtuvo a partir de **70D** (74 mg, 0,38 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66D**. EM (IEN) *m/z* 566,6 (M+H)⁺.

70F: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-[4-(2-hidroxibutil)fenil]-N-(3-nitro-bencil)-acetamida

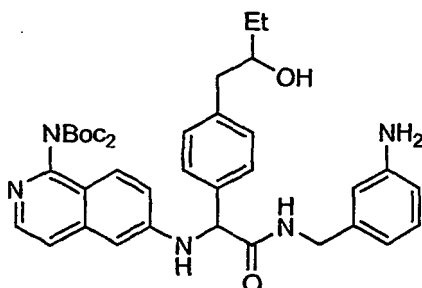


15

70E (140 mg, 0,25 mmol) se mezcló con clorhidrato de 3-cianobencilamina (57 mg, 0,3 mmol), PyBOP (156 mg, 0,3 mmol), TEA (76 mg, 0,75 mmol) en DMF (3 ml) y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-80 %/hexanos) proporcionó **70F** (180 mg, 63 %). EM (IEN) *m/z* 700,8 (M+H)⁺.

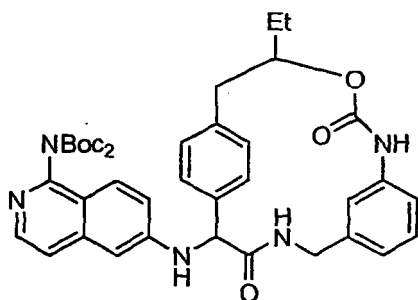
20

70G: *N*-(3-Amino-bencil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-[4-2-hidroxi-butil]-fenil]-acetamida



5 A una solución de **70F** (110 mg en 10 ml de MeOH, 0,16 mmol) se le añadió Pd al 10 %/C (20 mg). La mezcla se hidrogenó a 275,79 kPa (40 psi) durante 3 h, después se filtró y se concentró, dando **70G** (107 mg, 100 %). EM (IEN) m/z 670,7 (M+H)⁺.

70H: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-14-etil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona

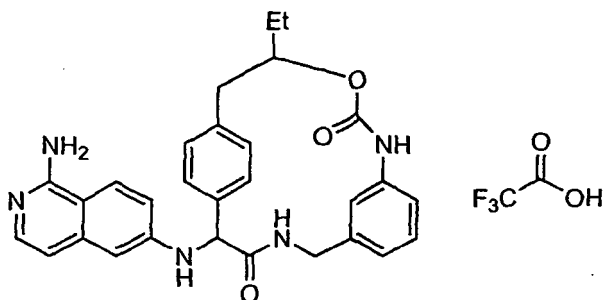


10 A una solución de **70G** (77 mg, 0,115 mmol) en 20 ml de CH₃CN se le añadió una solución de COCl₂ (20 % en tolueno, 0,07 ml, 0,13 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a ta durante 30 min y después se burbujó con Ar durante 5 min. Esta solución se añadió gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 4 h a una solución de TEA (110 mg, 1 mmol) en 20 ml de CH₃CN a 65 °C. La solución se agitó a ta durante 16 h y después se concentró. La purificación a través de HPLC preparativa de fase inversa proporcionó **70H** (15 mg, 19 %). (ESI) m/z 696,5 (M+H)⁺.

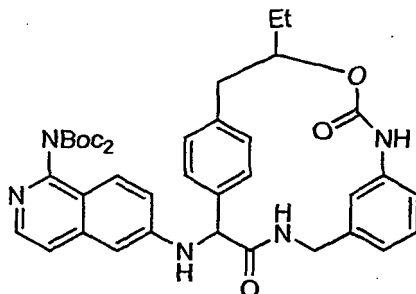
15 Ejemplo 70

El **Ejemplo 70** (3,0 mg, 28 %) se obtuvo a partir de **70H** (15 mg, 0,022 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 496,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,88-1,15 (m, 3 H) 1,63-1,90 (m, 2 H) 2,54-2,75 (m, 1 H) 2,92-3,10 (m, 1 H) 3,82-4,74 (m, 1 H) 4,92-5,11 (m, 2 H) 5,09-5,31 (m, 1 H) 6,16 (d, J = 29,88 Hz, 1 H) 6,58-6,84 (m, 2 H) 6,83-6,98 (m, 2 H) 7,08-7,41 (m, 5 H) 7,45-7,71 (m, 2 H) 8,06 (t, J = 9,67 Hz, 1 H)

Ejemplos 71 y 72: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-14-etil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético, diastereómeros 1 y 2, respectivamente.



71A y 72A, diastereómeros 1 y 2, respectivamente: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-14-etil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



5 La purificación de **70H** (5 mg) por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 40 %/hexanos) proporcionó **71A** (1,5 mg), seguido de **72A**. EM (IEN) m/z 696,5 (M+H)⁺, para cada intermedio.

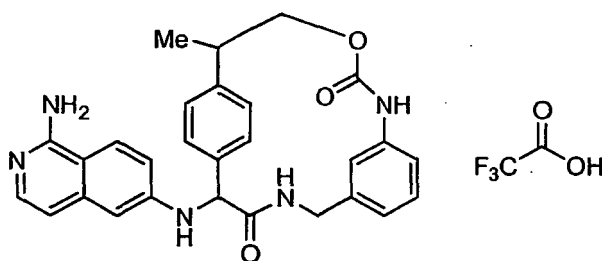
Ejemplo 71

10 El **Ejemplo 71** (0,90 mg) se obtuvo a partir de **71A** (1,5 mg, 0,022 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 496,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,88-1,41 (m, 3 H) 1,63-1,88 (m, 2 H) 2,58-2,72 (m, 1 H) 2,94-3,19 (m, 1 H) 3,81 (d, J = 15,39 Hz, 1 H) 4,91-5,08 (m, 2 H) 5,15 (s, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 6,72 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,15 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 9,34 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J = 10,99, 8,24 Hz, 2 H) 8,07 (d, J = 9,34 Hz, 1 H)

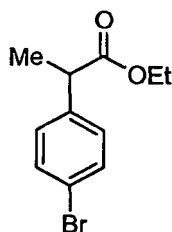
Ejemplo 72

15 El **Ejemplo 72** (1,98 mg) se obtuvo a partir de **72A** (2,5 mg, 0,022 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 496,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,96-1,39 (m, 3 H) 1,63-1,86 (m, 2 H) 2,56-2,72 (m, 1 H) 2,98-3,10 (m, 1 H) 4,13 (dd, J = 16,49, 4,95 Hz, 1 H) 4,67 (dd, J = 16,49, 7,15 Hz, 1 H) 4,98-5,12 (m, 1 H) 5,20 (s, 1 H) 6,09-6,23 (m, 1 H) 6,63-6,70 (m, 1 H) 6,71-6,76 (m, 1 H) 6,85-6,94 (m, 2 H) 7,08-7,23 (m, 3 H) 7,25-7,35 (m, 2 H) 7,43-7,53 (m, 1 H) 7,62-7,70 (m, 1 H) 8,06 (t, J = 9,89 Hz, 1 H)

20 **Ejemplo 73: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-15-metil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético**



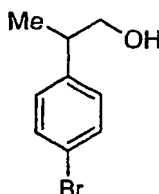
73A: 2-(4-bromofenil)propanoato de etilo



25 A una solución de LDA (8,66 ml, 2 M en heptano/THF/etilbenceno, 17,3 mmol) en 30 ml de THF a -78 °C se le añadió una solución de 4-bromofenilacetato de etilo (4,00 g, 16,5 mmol) en 20 ml de THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y después se añadió una solución de yodometano (10,7 ml, 2 M en metil terc-butil éter, 21,5

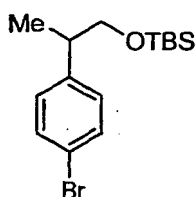
mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después se retiró del baño de refrigeración y se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con NH_4Cl sat. y después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, Na_2SO_3 sat. y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 10 %/hexanos), proporcionando 3,07 g de **73A** en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z 257,1, 259,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

73B: 2-(4-bromofenil)propan-1-ol



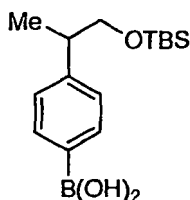
A una solución de **73A** (3,06 g, 11,9 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (35,7 ml, 35,7 mmol, 1 M en hexanos). La mezcla se retiró del baño de refrigeración, se agitó durante 1 h, después se enfrió de nuevo a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactivó con EtOAc (2 ml). La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y después se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró a través de un lecho de 1" de SiO_2 , y después se concentró, proporcionando 2,34 g de **73B** en forma de un aceite incoloro. MS (ES) m/z 197,1 ($\text{M}-\text{OH}$)⁺.

73C: (2-(4-bromofenil)propoxi)(terc-butil)dimetilsilano



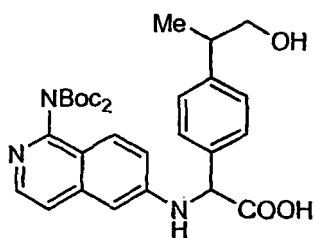
A una solución de **73B** (2,34 g, 10,9 mmol) en 30 ml de DMF se le añadieron imidazol (1,11 g, 16,3 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (1,97 g, 13,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y después se diluyó con hexanos. La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0 al 10 %/hexanos), proporcionando 2,00 g de **73C** en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z 197,1 ($\text{M}-\text{OTBS}$)⁺.

73D: ácido 4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-il)fenilborónico



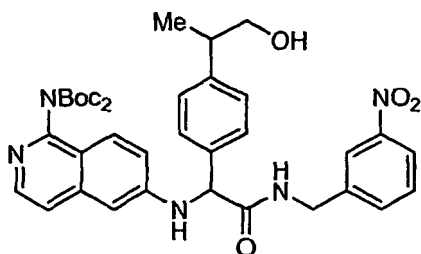
A una solución de **73C** (100 mg en 2 ml de THF seco, 0,3 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió n-BuLi (1,6 M, 0,2 ml, 0,32 mmol) seguido de $\text{B}(\text{OMe})_3$ (0,1 ml, 0,9 mmol). La solución se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Se añadió HCl 1 N (4 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La purificación a través de ISCO (EtOAc al 0-80 % en hexanos) dio **73D** (3 7 mg, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm -0,03 (d, J = 3,52 Hz, 6 H) 0,84-0,89 (m, 9 H) 1,33 (d, J = 7,03 Hz, 3 H) 2,92-3,06 (m, 1 H) 3,62-3,79 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 7,91 Hz, 2 H) 8,16 (d, J = 7,91 Hz, 2 H)

73E: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)fenil)acético



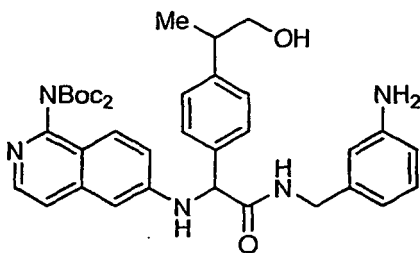
73E (39 mg, 57 %) se obtuvo a partir de **73D** (37 mg, 0,126 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66D**. EM (IEN) m/z 552,5 (M+H)⁺.

5 **73F:** 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(3-nitrobencil)acetamida



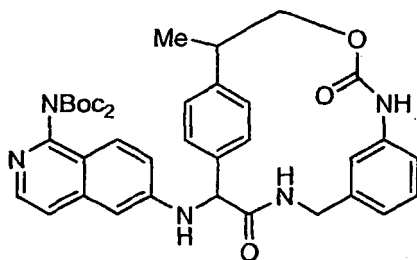
73F (32 mg, 99 %) se obtuvo a partir de **73E** (26 mg, 0,047 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **70F**. EM (IEN) m/z 686,5 (M+H)⁺.

10 **73G:** *N*-(3-aminobencil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida



73G (23 mg, 80 %) se obtuvo a partir de **73F** (30 mg, 0,044 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **70G**. EM (IEN) m/z 656,5 (M+H)⁺.

15 **73H:** 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-15-metil-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona

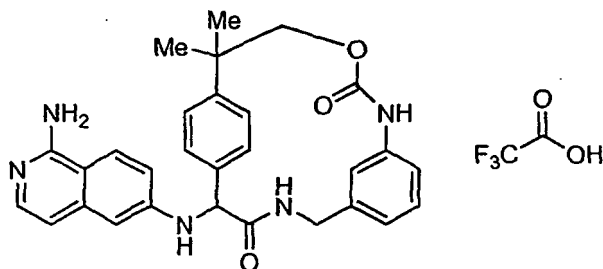


73H (12 mg, 50 %) se obtuvo a partir de **73G** (23 mg, 0,035 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **70H**. EM (IEN) m/z 682,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

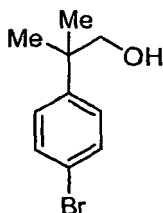
El **Ejemplo 73** (7 mg, 82 %) se obtuvo a partir de **73H** (12 mg, 0,018 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 482,4. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,20-1,44 (m, 3 H) 3,02-3,18 (m, 1 H) 3,93-4,19 (m, 2 H) 4,24-4,70 (m, 2 H) 5,18 (d, $J = 15,94$ Hz, 1 H) 6,15 (d, $J = 30,23$ Hz, 1 H) 6,62-6,74 (m, 2 H) 6,85 (t, $J = 7,42$ Hz, 1 H) 6,90 (d, $J = 7,15$ Hz, 1 H) 7,13 (t, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 7,16-7,21 (m, 1 H) 7,30 (d, $J = 6,05$ Hz, 2 H) 7,38 (d, $J = 8,25$ Hz, 1 H) 7,48 (dd, $J = 12,09, 8,25$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J = 57,99, 7,97$ Hz, 1 H) 8,06 (dd, $J = 9,34, 4,95$ Hz, 1 H)

Ejemplo 74: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-15,15-dimetil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicos-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



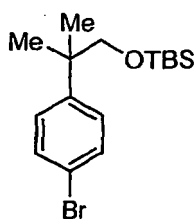
10

74A: 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol



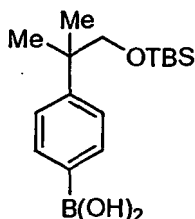
De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **73B**, el 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoato de metilo (2,15 g, 8,36 mmol) proporcionó 1,93 g de **74A** en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z 211,1 (M-OH)⁺.

74B: (2-(4-bromofenil)-2-metilpropoxi)(terc-butildimetilsilano)



De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **73C**, **74A** (1,93 g, 8,42 mmol) proporcionó 3,04 g de **74B** en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z 211,1 (M-OTBS)⁺.

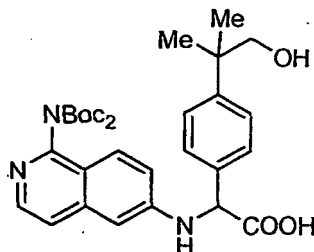
74C: Ácido 4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)fenilborónico



20

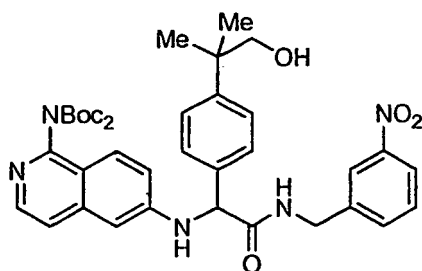
74C (58 mg, 13 %) se obtuvo a partir de **74B** (512 mg, 1,49 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **73D**. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ ppm -0,05-0,02 (m, 6 H) 0,87 (d, $J = 3,52$ Hz, 9 H) 1,36 (d, $J = 3,08$ Hz, 6 H) 3,61 (d, $J = 3,08$ Hz, 2 H) 7,53 (dd, $J = 8,13, 2,86$ Hz, 2 H) 8,17 (dd, $J = 7,91, 3,08$ Hz, 2 H)

- 5 **74D:** Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)acético



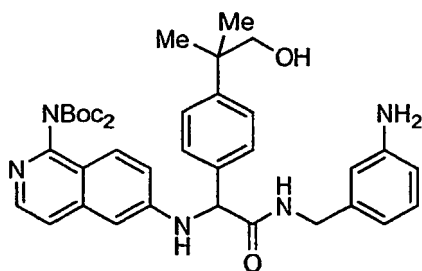
74D (59 mg, 56 %) se obtuvo a partir de **74C** (58 mg, 0,188 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66D**. EM (IEN) m/z 566,6 (M+H) $^+$.

- 10 **74E:** 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)-N-(3-nitrobencil)acetamida



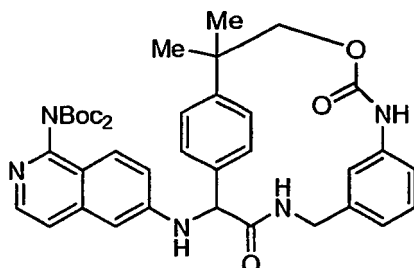
74E (35 mg, 51 %) se obtuvo a partir de **74D** (58 mg, 0,104 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **70F**. EM (IEN) m/z 700,3 (M+H) $^+$.

- 15 **74F:** N-(3-aminobencil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)acetamida



74F (28 mg, 95 %) se obtuvo a partir de **74E** (32 mg, 0,046 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **70G**. EM (IEN) m/z 670,7 (M+H) $^+$.

74G: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-15,15-dimetil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona

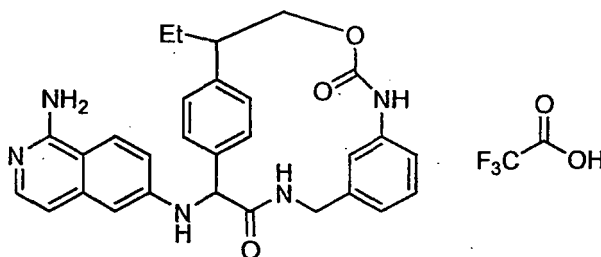


74G se obtuvo a partir de **74F** (27 mg, 0,04 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **70H**. EM (IEN) m/z 696,6 (M+H)⁺.

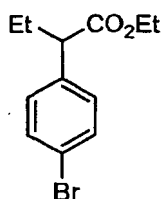
Ejemplo 74

El **Ejemplo 74** (9,5 mg) se obtuvo a partir de **74G** usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 496,5 (M+M)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,43 (d, J = 8,35 Hz, 6 H) 3,90-4,55 (m, 2 H) 4,71-4,99 (m, 2 H) 5,19 (s, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 6,64-6,73 (m, 2 H) 6,83 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,13 (t, J = 7,69 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 9,23, 2,20 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,36-7,46 (m, 2 H) 7,53-7,66 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 9,23 Hz, 1 H)

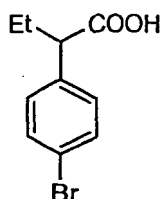
Ejemplo 75: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-15-etil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



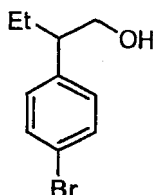
75A: 2-(4-bromofenil)butanoato de etilo



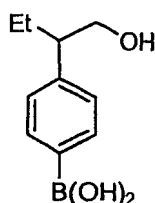
A una solución de 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (972 mg, 4 mmol) en 10 ml de THF seco a -78 °C se le añadió LDA (2 M, 2 ml, 4 mmol). La solución se calentó a ta, se agitó durante 2 h y después se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió EtI (0,52 ml) y después la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat., y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 % en hexanos) proporcionó **75A** (228 mg, 21 %). EM (IEN) m/z 271,0 (M+H)⁺.

75B: Ácido 2-(4-bromofenil)butanoico

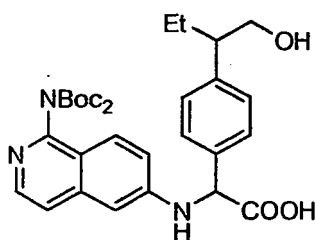
- 5 A una solución de **75A** (228 mg, 0,85 mmol) en 3 ml de THF se le añadió LiOH ac. (1 M, 2 ml, 2 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadió agua (20 ml), después la mezcla se acidificó con HCl 1 N (pH = 2) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, proporcionando **75B** (150 mg, 73 %). EM (IEN) *m/z* 243,0 (M+H)⁺.

75C: 2-(4-bromofenil)butan-1-ol

- 10 A una solución de **75B** (96 mg, 0,4 mmol) en 3 ml de THF se le añadió BH₃ (2 M en THF, 0,5 ml, 1 mmol). La solución se agitó a ta durante 16 h. Se añadió EtOAc (20 ml), y la fase orgánica se lavó con H₃PO₄ 1 M, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 % en hexanos) proporcionó **75C** (86 mg, 96 %). EM (IEN) *m/z* 211,2(M-H₂O)⁺.

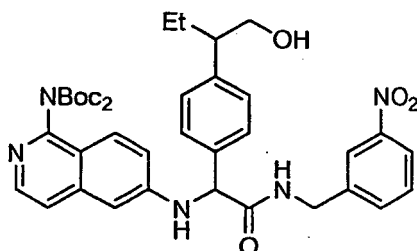
75D: Ácido 4-(1-hidroxiбутан-2-il)fenilborónico

- 15 **75D** (74 mg, 68 %) se obtuvo a partir de **75C** (128 mg, 0,56 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66C**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,79 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,50-1,63 (m, 1 H) 1,79-1,91 (m, 1 H) 2,56-2,68 (m, 1 H) 3,66 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 7,20 (d, J = 7,91 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 7,91 Hz, 2 H)

75E: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(1-hidroxiбутан-2-il)fenil)acético

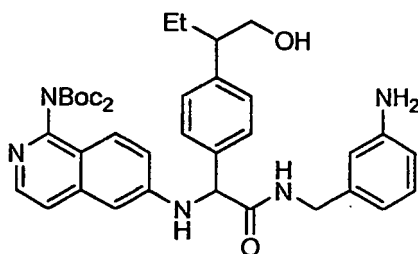
- 20 **75E** (94 mg, 44 %) se obtuvo a partir de **75D** (74 mg, 0,38 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66D**. EM (IEN) *m/z* 566,6 (M+H)⁺.

75F: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(1-hidroxibutan-2-il)fenil)-N-(3-nitrobencil)acetamida



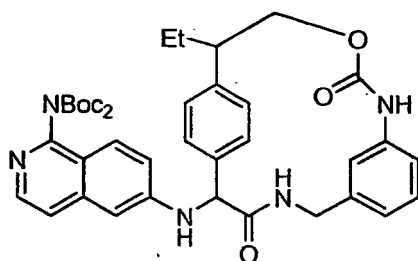
5 **75F** (60 mg, 51 %) se obtuvo a partir de **75E** (94 mg, 0,17 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **70F**. EM (IEN) m/z 700,8 (M+H)⁺.

75G: N-(3-aminobencil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(1-hidroxibutan-2-il)fenil)acetamida



10 **75G** (57 mg, 99 %) se obtuvo a partir de **75F** (60 mg, 0,086 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **70G**. EM (IEN) m/z 670,7 (M+H)⁺.

75H: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-15-etil-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona

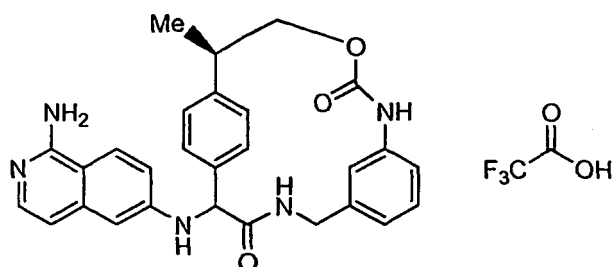


15 **75H** (25 mg, 42 %) se obtuvo a partir de **75G** (57 mg, 0,085 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **70H**. EM (IEN) m/z 696,6 (M+H)⁺.

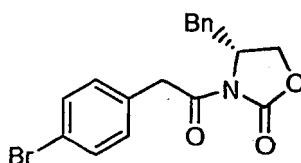
Ejemplo 75

20 El **Ejemplo 75** (17 mg, 94 %) se obtuvo a partir de **75H** (25 mg, 0,035 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 496,6 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,80-0,95 (m, 3 H) 1,64-1,92 (m, 2 H) 2,73-2,96 (m, 1 H) 3,96-4,45 (m, 2 H) 4,62-4,86 (m, 2 H) 5,18 (d, J = 19,33 Hz, 1 H) 6,15 (d, J = 36,91 Hz, 1 H) 6,63-6,74 (m, 2 H) 6,84 (dd, J = 7,03, 3,52 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,09-7,40 (m, 5 H) 7,48 (t, J = 10,11 Hz, 1 H) 7,52-7,73 (m, 1 H) 8,06 (dd, J = 9,23, 5,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 76: (R)-2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-15-metil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



76A: (R)-4-bencil-3-(2-(4-bromofenil)acetil)oxazolidin-2-ona

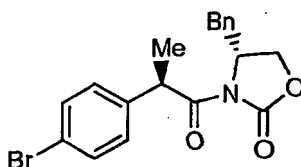


5

En un matraz de fondo redondo que contenía (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (800 mg, 4,51 mmol) en THF(10 ml), n-BuLi (2,83 ml, 1,6 M, 4,52 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió una solución de cloruro de 2-(4-bromofenil)acetilo (1,0 g, 4,28 mmol) en 10 ml de THF. La solución se agitó -78 °C durante 30 min, y a ta durante 3 h, y después se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 % en hexanos) proporcionó **76A** (1,29 g, 80 %). EM (IEN) *m/z* 374,1 (M+H)⁺.

10

76B: (R)-4-bencil-3-((R)-2-(4-bromofenil)propanoil)oxazolidin-2-ona

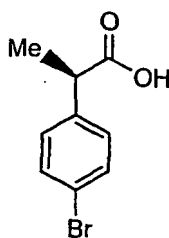


15

A una solución de **76A** (380 mg, 1,01 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota NaHMDS (1,3 ml, 1,0 M, 1,3 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 3 h. Se añadió una solución de MeI (0,62 ml, 10 mmol) en 2 ml THE. La solución se agitó -78 °C durante 3 h, y a -40 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 % en hexanos) proporcionó **76B** (70 mg, 18 %). EM (IEN) *m/z* 388,3 (M+H)⁺.

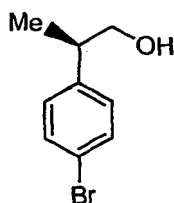
20

76C: Ácido (R)-2-(4-bromofenil)propanoico

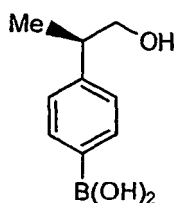


25

A una solución de **76B** (209 mg, 0,54 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota H₂O₂ (0,33 ml, 50 %, 5,4 mmol) seguido de LiOH ac. (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 h. Se añadió Na₂SO₃ ac. (1 M, 20 ml) y se agitó a ta durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), se acidificó a pH = 2 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando **76C** (110 mg, 90 %). EM (IEN) *m/z* 229,0 (M+H)⁺.

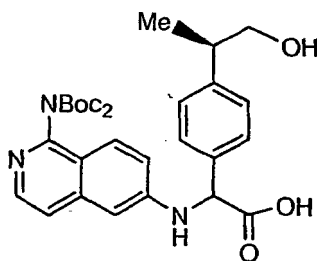
76D: (R)-2-(4-bromofenil)propan-1-ol

5 A una solución de **76C** (95 mg, 0,42 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió BH_3 (1 M en THF, 0,4 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con H_3PO_4 1 M, NaHCO_3 sat. y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando **76D** (90 mg, 100 %). EM (IEN) m/z 197,0 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺.

76E: Ácido (R)-2-(4-boronofenil)propanoico

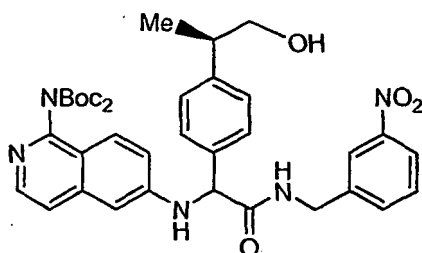
76E (77 mg, 97 %) se obtuvo a partir de **76D** (95 mg, 0,44 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66C**. EM (IEN) m/z 163,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺.

10 **76F: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-((R)-1-hidroxiopropan-2-il)fenil)acético**



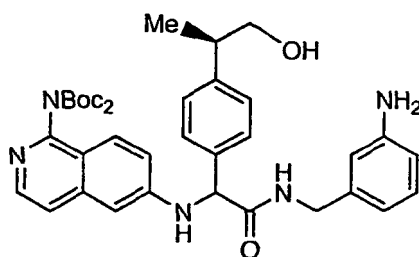
76F (200 mg, 87 %) se obtuvo a partir de **76E** (77 mg, 0,43 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **66D**. EM (IEN) m/z 552,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 **76G: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-((R)-1-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(3-nitrobenzil)acetamida**



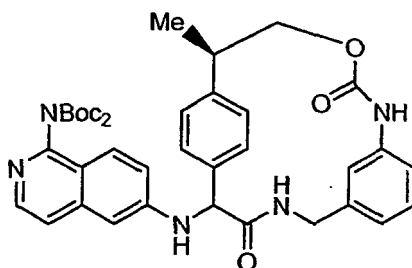
76G (172 mg, 87 %) se obtuvo a partir de **76F** (190 mg, 0,34 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **70F**. EM (IEN) m/z 686,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

76H: *N*-(3-aminobencil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-((*R*)-1-hidroxi-propan-2-il)fenil)acetamida



5 **76H** (145 mg, 88 %) se obtuvo a partir de **76G** (172 mg, 0,25 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **70G**. EM (IEN) m/z 656,4 (M+H)⁺.

76I: (*R*)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-15-metil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona

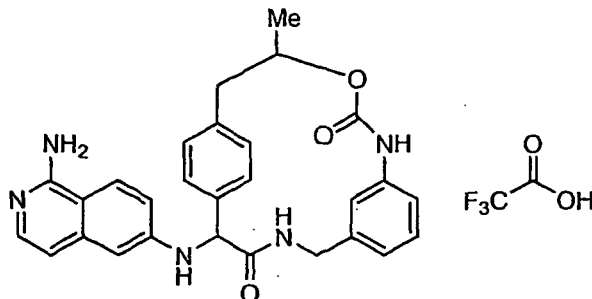


10 **76I** (20 mg, 24 %) se obtuvo a partir de **76H** (80 mg, 0,122 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación de **70H**. EM (IEN) m/z 682,6 (M+H)⁺.

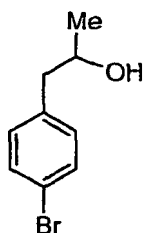
Ejemplo 76

15 El **Ejemplo 76** (13,2 mg, 98 %) se obtuvo a partir de **76I** (19 mg, 0,028 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación del **Ejemplo 70**. EM (IEN) m/z 482,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,24-1,45 (m, 3 H) 3,01-3,19 (m, 1 H) 3,92-4,15 (m, 2 H) 4,25-4,86 (m, 2 H) 5,18 (d, J = 14,94 Hz, 1 H) 6,15 (d, J = 29,00 Hz, 1 H) 6,62-6,74 (m, 2 H) 6,82 (t, J = 7,47 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,07-7,23 (m, 3 H) 7,25-7,34 (m, 2 H) 7,35-7,73 (m, 2 H) 8,05 (dd, J = 9,23, 4,83 Hz, 1 H).

Ejemplos 77 y 78: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-14-metil-13-oxa-4,11-diaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético, diastereómeros 1 y 2, respectivamente.

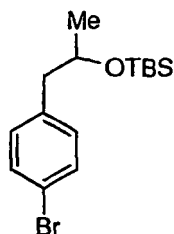


20

77A: 1-(4-bromofenil)propan-2-ol

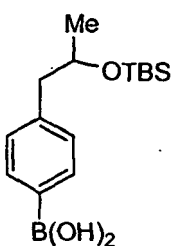
5

A una solución de 4-bromofenilacetona (5,00 g, 23,5 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C se le añadió en porciones borohidruro sódico (976 mg, 25,8 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó a ta durante 15 h y después se inactivó con ácido cítrico al 5 %. El disolvente volátil se retiró al vacío. La mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a 4,5 con HCl 1 N y después la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). El producto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de una capa de SiO₂ (eluyendo con EtOAc al 10 %/CH₂Cl₂) y se concentró, proporcionando 4,90 g de **77A** en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z* 197,1 (M-OH)⁺.

77B: (1-(4-bromofenil)propan-2-iloxi)(terc-butildimetilsilano)

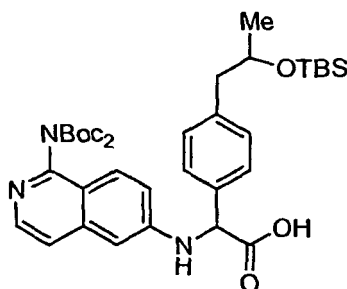
10

De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **73C**, **77A** (4,90 g, 22,8 mmol) proporcionó 6,51 g (87 %) de **77B** en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z* 197,1 (M-OTBS)⁺.

77C: Ácido 4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propil)fenilborónico

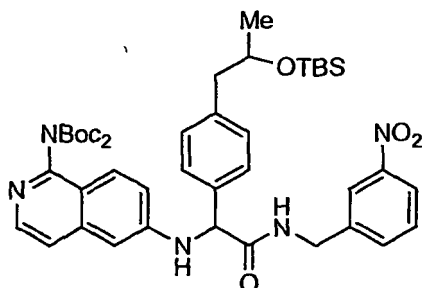
15

De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **73D**, **77B** (2,14 g, 6,50 mmol) proporcionó 1,04 g (54 %) de **77C** en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) *m/z* 295,2 (M+H)⁺.

77D: Ácido 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propil)fenil)acético

De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **66D**, **77C** (200 mg, 0,68 mmol) proporcionó 295 mg (65 %) de **77D** en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z 666,4(M+H)⁺.

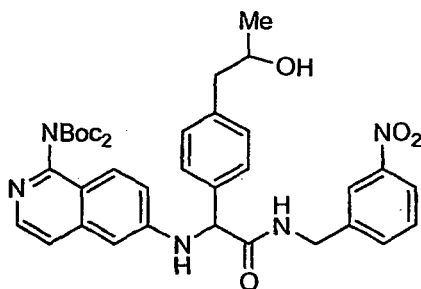
77E: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propil) fenil)-N-(3-nitrobencil)acetamida



5

De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **70F**, **77D** (150 mg, 0,225 mmol) proporcionó 172 mg (96 %) de **77E** en forma de un vidrio de color pardo. EM (IEN) m/z 800,5 (M+H)⁺.

77F: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-hidroxi)propil)fenil)-N-(3-nitrobencil)acetamida

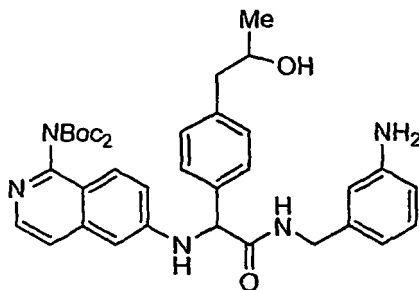


10

A una solución de **77E** (172 mg, 0,215 mmol) en 3 ml de THF se le añadió una solución de TBAF (1 M en THF, 1 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 17 h y después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) proporcionó 38 mg (26 %) de **77F** en forma de un vidrio de color amarillo. EM (IEN) m/z 686,4 (M+H)⁺.

15

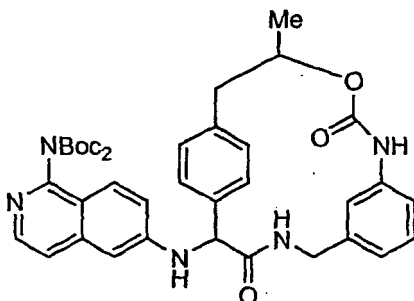
77G: N-(3-aminobencil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(4-(2-hidroxi)propil)fenil)acetamida



20

De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **70G**, **77F** (38 mg, 0,055 mmol) proporcionó 29 mg (80 %) de **77G** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 656,5 (M+H)⁺.

77H y 77I: 2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-14-metil-13-oxa-4,11-diazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, diastereómeros 1 y 2, respectivamente.



- 5 De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **70H**, **77G** (29 mg, 0,055 mmol) proporcionó después de la cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) 6,8 mg (23 %) de **77H** en forma de un residuo incoloro seguido de 9,0 mg (30 %) de **77I** en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN) m/z 656,5 (M+H)⁺ para cada diastereómero.

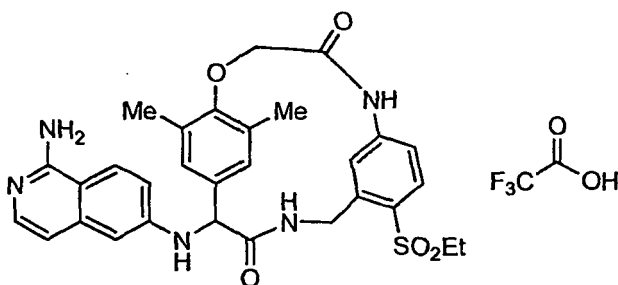
Ejemplo 77

- 10 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo **66**, **77H** (6,8 mg) proporcionó 5,2 mg del **Ejemplo 77** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 482,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,58 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 9,23 Hz, 1 H) 7,50 (t, J = 8,57 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 10,55 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,14 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 6,21 (s, 1 H) 5,18-5,27 (m, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 4,91-4,99 (m, 1 H) 3,86-3,94 (m, 1 H) 2,99 (d, J = 11,86 Hz, 1 H) 2,64 (dd, J = 13,18, 11,42 Hz, 1 H) 1,40 (d, J = 6,59 Hz, 3 H).

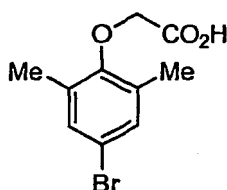
Ejemplo 78

- 20 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo **66**, **77I** (9,0 mg) proporcionó 5,2 mg del **Ejemplo 78** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z 482,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,77 (t, J = 6,15 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 9,23 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 7,69, 1,54 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J = 7,69, 1,10 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J = 8,13, 1,54 Hz, 1 H) 7,15-7,19 (m, 2 H) 7,13 (t, J = 7,69 Hz, 1 H) 6,88 (t, J = 6,15 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 6,66 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 6,14 (s, 1 H) 5,25-5,34 (m, J = 17,41, 6,12, 6,12, 2,86 Hz, 1 H) 5,20 (s, 1 H) 4,67 (dd, J = 16,48, 6,81 Hz, 1 H) 4,13 (dd, J = 16,48, 5,05 Hz, 1 H) 3,04 (dd, J = 13,40, 1,98 Hz, 1 H) 2,65 (dd, J = 13,18, 11,42 Hz, 1 H) 1,41 (d, J = 6,59 Hz, 3 H).

- 25 **Ejemplo 79:** 14-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-17,18-dimetil-9-(etilsulfonil)-2-oxa-5,12-diazatriciclo[13.2.2.1^{6,10}]icosa-1(18),6(20),7,9,15(19),16-hexaeno-4,13-diona, sal del ácido trifluoroacético

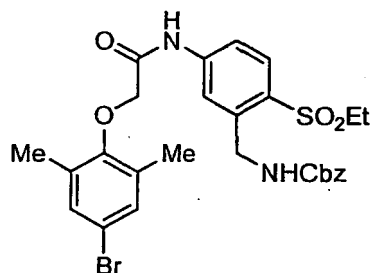


79A: Ácido 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acético



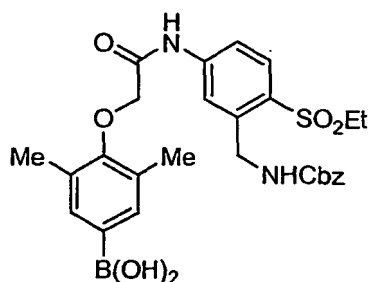
5 A una suspensión de hidruro sódico (60 %, 437 mg, 10,9 mmol) en THF (10 ml) a ta se le añadió una solución de 4-bromo-2,6-dimetilfenol (1,00 g, 4,97 mmol) en THF (10 ml), durante 5 min. La suspensión de color rojizo se agitó a ta durante 10 min y después se añadió una solución de ácido bromoacético (691 mg, 4,97 mmol) en 5 ml de THF. La suspensión se agitó a ta durante 20 h. El disolvente volátil se evaporó al vacío y después la mezcla se diluyó con 20 ml H₂O. El pH se ajustó a 7 con HCl 1 N y después la fase acuosa se extrajo con Et₂O (2 x). La fase acuosa se acidificó a pH = 2 con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc (2 x). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, proporcionando 1,10 g (85 %) de **79A** en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) *m/z* 259,0 (M+H)⁺.

79B: 5-(2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetamido)-2-(etilsulfonil)encilcarbamato de bencilo



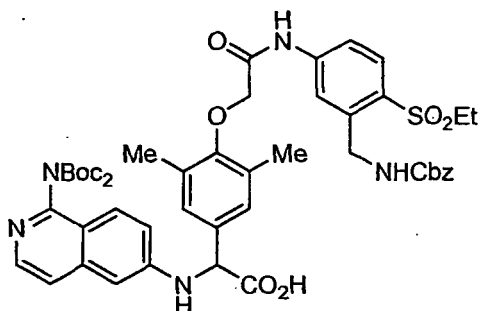
10 A una solución de **79A** (100 mg, 0,386 mmol) y **28A** (148 mg, 0,386 mmol) en 2 ml de piridina a -15°C se le añadió gota a gota POCl₃ (0,040 ml, 0,425 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min y después se inactivó con agua. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x), HCl 1 N, agua, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando 222 mg (98 %) de **79B** en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z* 589,2 (M+H)⁺.

15 **79C: Ácido 4-(2-(3-((benciloxicarbonilamino)metil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-2-oxoetoxi)-3,5-dimetilfenilborónico**



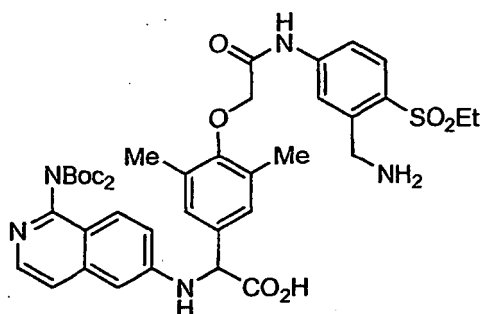
20 De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **66C**, **79B** (3 75 mg, 0,636 mmol) proporcionó tras el análisis por HPLC preparativa de fase inversa 302 mg (86 %) de **79C** en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) *m/z* 555,3 (M+H)⁺.

79D: Ácido 2-(4-(2-(3-((benciloxicarbonilamino)metil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-2-oxoetoxi)-3,5-dimetil-fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



25 De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **66D**, **79C** (150 mg, 0,271 mmol) proporcionó 205 mg (82 %) de **79D** en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN) *m/z* 926,5 (M+H)⁺.

79E: Ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)-4-(etilsulfonil)fenilamino)-2-oxoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



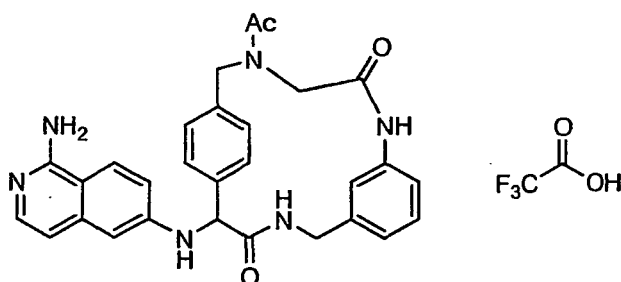
5 A una solución de **79D** (190 mg, 0,205 mmol) en 5 ml de metanol se le añadió Pd al 10 %-C (30 mg). La reacción se evacuó, se lavó abundantemente con H₂ (3 x) y después se agitó en una atmósfera de H₂ durante 1 h. La reacción se filtró y se concentró, proporcionando 151 mg (93 %) de **79E** en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN) *m/z* 926,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

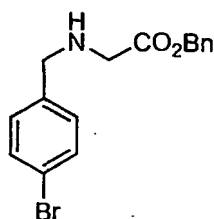
10 A una solución de PyBOP (197 mg, 0,379 mmol), DMAP (116 mg, 0,95 mmol) y TEA (0,132 ml, 0,95 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a la que se le añadió una solución de **79E** en 5 ml de DMF durante 4 h mediante una bomba de jeringa. La mezcla se agitó durante 15 h y después se concentró. El material se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x), NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se trató con 5 ml TFA. La mezcla se agitó durante 5 min y después se concentró. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 6,5 mg del

15 **Ejemplo 79** en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z* 574,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,68-8,74 (m, 1 H) 8,09 (d, J = 9,34 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,24-7,23 (m, 1 H) 7,22 (t, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 6,88 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 5,81 (d, J = 1,85 Hz, 1 H) 5,11 (s, 1 H) 5,05 (dd, J = 16,49, 7,15 Hz, 1 H) 4,62-4,71 (m, 2 H) 4,29 (dd, J = 17,04, 4,95 Hz, 1 H) 3,37-3,32 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 1,24 (t, J = 7,15 Hz, 3 H).

20 **Ejemplo 80:** 14-Acetil-2-(1-amino-isoquinolin-6-ilamino)-4,11,14-triaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19); 6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona, sal del ácido trifluoroacético



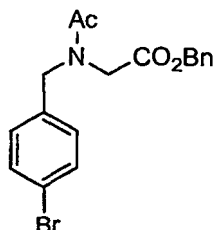
80A : 2-(4-bromobencilamino)acetato de bencilo



25 A una suspensión de éster bencilico de clorhidrato de glicina (2,02 g, 10,0 mmol) y 4-bromobenzaldehído (1,85 g, 10,0 mmol) en 50 ml DCE se le añadió ácido acético (2,9 ml, 50 mmol) y TEA (1,4 ml, 10,0 mmol), dando una solución transparente. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,24 g, 20,0 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por

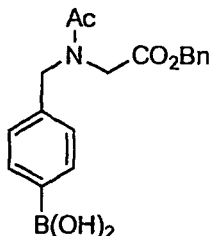
cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 100 % en hexanos), proporcionando **80A** (2,13 g, 64 %). EM (IEN) m/z 334,0 (M+H)⁺.

80B: 2-(N-(4-bromobencil)acetamido)acetato de bencilo



- 5 A una solución de **80A** (500 mg, 1,50 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron TEA (0,229 ml, 1,65 mmol) y anhídrido acético (0,156 ml, 1,65 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 100 % en hexanos), proporcionando **80B** (560 mg, 99 %). EM (IEN) m/z 376,0 (M+H)⁺.

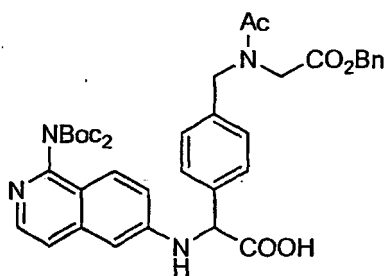
80C: ácido 4-((N-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)acetamido)metil)fenilborónico



10

80C (140 mg, 82 %) se obtuvo a partir de **80B** (188 mg, 0,5 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66C**. EM (IEN) m/z 342,2 (M+H)⁺.

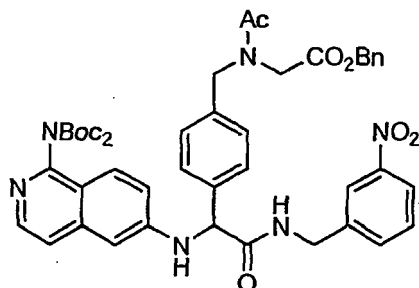
80D: ácido 2-(4-((N-(2-(benciloxi)-2-oxoetil)acetamido)metil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



15

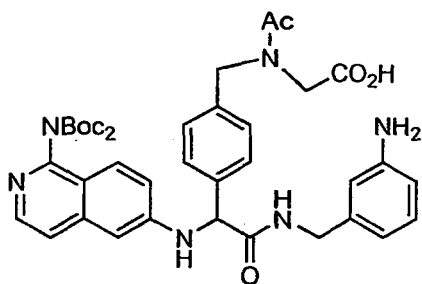
80D (80 mg, 65 %) se obtuvo a partir de **80C** (140 mg, 0,38 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66D**. EM (IEN) m/z 713,2 (M+H)⁺.

80E: 2-(N-(4-(1-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-(3-nitrobenzilamino)-2-oxoetil)encil)acetamido)acetato de bencilo



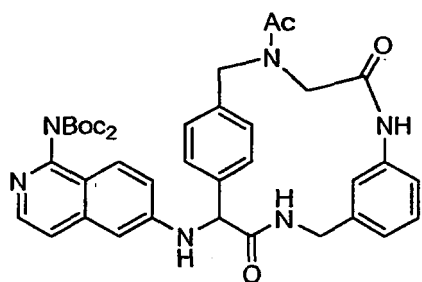
5 **80D** (280 mg, 0,3 9 mmol) se mezcló con clorhidrato de 3-cianobencilamina (116 mg, 0,61 mmol), PyBOP (277 mg, 0,53 mmol) y TEA (202 mg, 2 mmol) en DMF (3 ml) y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-80 %/hexanos) proporcionó **80E** (150 mg, 45 %). EM (IEN) *m/z* 847,5 (M+H)⁺.

10 **80F:** Ácido 2-(N-(4-(2-(3-aminobencilamino)-1-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-2-oxoetil)encil)acetamido)acético



A una solución de **80E** (148 mg, 0,18 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadió Pd al 10 %/C (20 mg). La mezcla se hidrogenó a 275,79 kPa (40 psi) durante 3 h, después se filtró y se concentró, dando **80F** (115 mg, 100 %). EM (IEN) *m/z* 727,7 (M+H)⁺.

15 **80G:** 14-Acetil-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)-4,11,14-triaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]hencosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



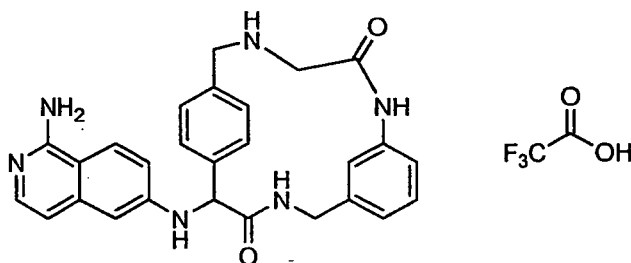
20 A una solución de BOP (30 mg, 0,065), TEA (0,07 ml, 0,5 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ se le añadió una solución de **80F** (40 mg, 0,055 mmol) en DMF (8 ml) mediante una bomba de jeringa durante 6 h. La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) proporcionó **80G** (21 mg, 54 %). EM (IEN) *m/z* 709,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

25 A una solución de **80G** (15 mg, 0,021 mmol) en 1 ml de CH₂Cl₂ se le añadió TFA (1 ml). La solución se agitó a ta durante 1 h y después se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 4 mg (38 %) del **Ejemplo 80**. EM (IEN) *m/z* 509,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,43-2,90 (m, 3 H) 3,95-4,24(m, 3 H) 4,34-4,57

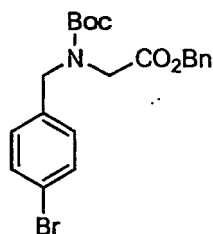
(m, 1 H) 4,69-4,85 (m, 1 H) 5,15-5,26 (m, 2 H) 5,76-5,88 (m, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,80-6,89 (m, 2 H) 6,97 (t, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,17-7,24 (m, 2 H) 7,27-7,46 (m, 3 H) 7,53 (t, J = 6,81 Hz, 1 H) 7,65-7,78 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 9,23 Hz, 1H).

Ejemplo 81: 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-4,11,14-triaza-triciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10(21),16(20),17-hexaeno-3,12-diona



5

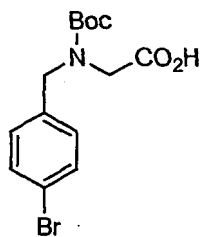
81A: 2-((4-bromobencil)(terc-butoxicarbonil)amino)acetato de bencilo



10

A una solución de **80A** (500 mg, 1,50 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron TEA (0,229 ml, 1,65 mmol) y Boc₂O (360 mg, 1,65 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y después se añadió más cantidad de Boc₂O (50 mg). La mezcla se agitó durante 30 min más y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 40 % en hexanos), proporcionando **81A** (599 mg, 92 %). EM (IEN) *m/z* 434,1 (M+H)⁺.

81B: ácido 2-((4-bromobencil)(terc-butoxicarbonil)amino)acético

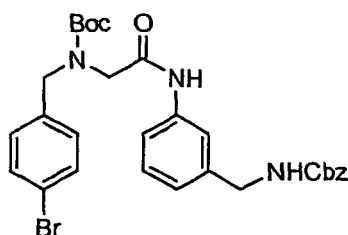


15

A una solución de **81A** (325 mg, 0,75 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiOH (0,5 ml, 3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche y después se concentró. Al residuo se le añadió agua (20 ml), y la fase orgánica se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando **81B** (262 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,36-1,51 (m, 9 H) 3,76-3,99 (m, 2 H) 4,44 (d, J = 5,71 Hz, 2 H) 7,18 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,41-7,49 (m, 2 H).

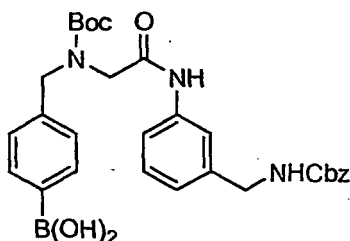
20

81C: éster terc-butílico del ácido {[3-(benciloxycarbonilaminometil)-fenilcarbamoil]-metil}-(4-bromo-bencil)-carbámico



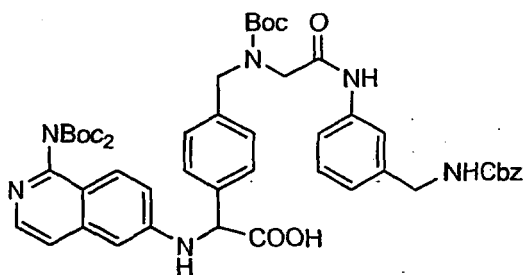
5 **81C** (226 mg, 97 %) se obtuvo a partir de **81B** (139 mg, 0,40 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **67B**. EM (IEN) m/z 582,3 (M+H)⁺.

81D: ácido 4-(((2-(3-((benciloxycarbonilamino)metil)fenilamino)-2-oxoetil)(terc-butoxicarbonil)amino)metil)fenilborónico



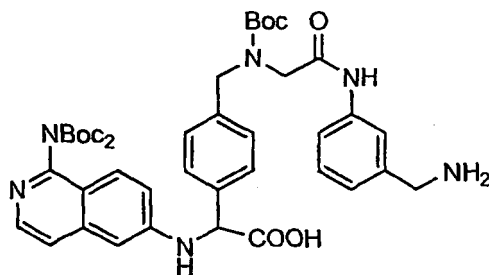
10 **81D** (161 mg, 78 %) se obtuvo a partir de **81C** (221 mg, 0,38 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66C**. EM (IEN) m/z 548,5 (M+H)⁺.

81E: ácido 2-(4-(((2-(3-((benciloxycarbonilamino)metil)fenilamino)-2-oxoetil)(terc-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



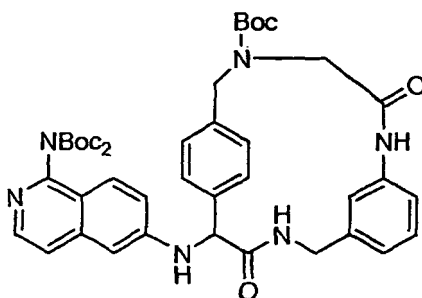
15 **81E** (102 mg, 40 %) se obtuvo a partir de **81D** (152 mg, 0,28 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66D**. EM (IEN) m/z 919,5 (M+H)⁺.

81F: ácido 2-(4-(((2-(3-(aminometil)fenilamino)-2-oxoetil)(terc-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-6-ilamino)acético



20 **81F** (30 mg, 39 %) se obtuvo a partir de **81E** (90 mg, 0,1 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66E**. EM (IEN) m/z 745,8 (M+H)⁺.

81G: éster terc-butílico del ácido 2-(1-Amino-isoquinolin-6-ilamino)-3,12-dioxo-4,11,14-triazatriciclo[14.2.2.1^{6,10}]henicosa-1(19),6,8,10 (21),16(20),17-hexaeno-14-carboxílico



5 Se obtuvo **81G** (14 mg, 73 %) a partir de **81F** (19 mg, 0,024 mmol) usando un procedimiento similar al que se ha usado en la preparación de **66F**. EM (IEN) m/z 767,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

10 El **Ejemplo 81** (3,6 mg, 79 %) se obtuvo a partir de **81G** (40 mg, 0,02 mmol) usando un procedimiento similar al que se usó en la preparación del **Ejemplo 66**. EM (IEN) m/z 467,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,90-3,96 (m, 1 H) 4,05-4,14 (m, 3 H) 4,20 (d, J = 13,18 Hz, 1 H) 4,43 (d, J = 13,18 Hz, 1 H) 4,76 (dd, J = 16,48, 7,25 Hz, 1 H) 5,28 (s, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 6,68 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,19-7,24 (m, 2 H) 7,31 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,49-7,53 (m, 2 H) 7,83 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 9,23 Hz, 1 H).

Utilidad

15 Los compuestos de la presente invención son inhibidores del factor VIIa y son útiles como anticoagulantes para la prevención o el tratamiento de trastornos tromboembólicos en mamíferos. En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos sanguíneos (es decir, enfermedades que implican la formación de fibrina, la activación plaquetaria y/o la agregación plaquetaria). La expresión "trastornos (o enfermedades) tromboembólicos", como se usa en el presente documento, incluye trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares arteriales o venosos, y trastornos tromboembólicos en las cámaras cardíacas. La expresión "trastornos tromboembólicos", como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados, aunque sin estar limitados a los mismos, entre la angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, infarto de miocardio primario o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolias renales, embolias pulmonares, y trombosis que resultan de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que favorece la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, sin estar limitados a estos: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores de la sangre, tubos de derivación, puertos de acceso vascular, e injertos vasculares. Los procedimientos incluyen, aunque no se limitan a estos: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea, y hemodiálisis.

30 Se señala que la trombosis incluye la oclusión vascular (por ejemplo, tras una derivación) y la reclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden producirse como resultado de enfermedades que incluyen, sin estar limitados a estas, la aterosclerosis, complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación auricular, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas, y complicaciones de la gestación. Se cree que el efecto anticoagulante o antitrombótico de los compuestos de la presente invención se debe a la inhibición del factor VIIa de coagulación.

35 El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o la presencia de un trombo (en plural trombos); que se forma en un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de los tejidos irrigados por ese vaso. El término "embolia", como se usa en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o un cuerpo extraño que se ha transportado por la corriente sanguínea al sitio donde queda atrapado. El término "tromboembolia", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo por un material trombótico, que se ha transportado por la corriente sanguínea desde el sitio de origen para taponar otro vaso. El término "ictus", como se usa en el presente documento, se refiere al ictus embólico o el ictus tromboembólico resultante de la trombosis oclusiva en la carótida común, la carótida interna, o las arterias intracerebrales.

45 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación VIIa, IXa, Xa, XIa, calicreína o trombina del plasma, puede determinarse usando una serin proteasa purificada pertinente, respectivamente, y un sustrato sintético apropiado. La tasa de hidrólisis del sustrato cromogénico por la serin

- 5 proteasa pertinente se midió tanto en ausencia como en presencia de los compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de *para*-nitroanilina (pNA), que se supervisó espectrofotométricamente midiendo el incremento de absorbancia a 405 nm, o la liberación de aminometilcumarina (AMC), que se supervisó por espectrofluorimetría midiendo el incremento de emisión a 460 nm con la excitación a 380 nm. Un descenso en la tasa de cambio de absorbancia a 405 nm en presencia del inhibidor es indicativo de inhibición enzimática. Tales procedimientos son conocidos por un experto en la materia. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante inhibidora, K_i .
- 10 Las determinaciones del factor VIIa se hicieron en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,15 M, en tampón HEPES 0,05 M que contenía un 0,5 % de PEG 8000 a un pH de 7,4. Las determinaciones se hicieron usando Factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o Factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración final de ensayo de 2-5 nM, factor tisular recombinante soluble a una concentración de 18-35 nM y el sustrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; Chromogenix o BMPM-2; AnaSpec) a una concentración de 0,001 M. En general, los compuestos preferidos de la presente invención, tales como los compuestos particulares desvelados en los ejemplos anteriores, se han identificado como activos y exhiben unas K_i menores o iguales a 15
- 15 μM en el ensayo del Factor VIIa, demostrando de este modo la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores especialmente eficaces del Factor VIIa de coagulación, y por tanto, como inhibidores de la cascada de la coagulación y como anticoagulantes para la prevención o tratamiento de los trastornos tromboembólicos en mamíferos. Los compuestos más preferidos tienen unas K_i menores o iguales a 5 μM , preferentemente menores o iguales a 1 μM , más preferentemente menores o iguales a 0,5 μM , e incluso más preferentemente menores o iguales a 0,1 μM .
- 20 Las determinaciones del factor IXa se hicieron en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,1 M, TRIS base 0,05 M y un 0,5 % de PEG 8000 a un pH de 7,4. Las determinaciones se hicieron usando Factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 20-100 nM y el sustrato sintético PCTXA2100-B (CenterChem) o Pefafuor IXa 3688 (H-D-Leu-Phe-Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo del factor IXa se consideran activos si exhiben una K_i menor o igual a 15 μM .
- 25 Las determinaciones del factor Xa se hicieron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,4 que contenía cloruro sódico 0,2 M y un 0,5 % de PEG 8000. Las determinaciones se hicieron usando Factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 150-1000 pM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (γ -OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002-0,0003 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo del factor Xa se consideran activos si presentan una K_i menor o igual a 15 μM .
- 30 Las determinaciones del factor XIa se hicieron en tampón HEPES 50 mM a un pH de 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM, y un 0,1 % de PEG 8000 (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se hicieron usando Factor XIa humano purificado a una concentración final de 75-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002-0,00025 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo del factor XIa se consideran activos si exhiben una K_i menor o igual a 15 μM .
- 35 Las determinaciones de la calicreína se hicieron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,4 que contenía cloruro sódico 0,2 M y un 0,5 % de PEG 8000. Las determinaciones se hicieron usando calicreína humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración final de ensayo de 200 pM y el sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,00008-0,0004 M. El valor de K_m usado para calcular la K_i fue de 0,00005 a 0,00007 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo de calicreína en plasma se consideran activos si exhiben una K_i menor o igual a 15 μM .
- 40 Las determinaciones de la trombina se hicieron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,4 que contenía cloruro sódico 0,2 M y un 0,5 % de PEG 8000. Las determinaciones se hicieron usando alfa trombina humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) a una concentración final de ensayo de 200-250 pM y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo de trombina se consideran activos si exhiben una K_i menor o igual a 15 μM .
- 45 La selectividad de un compuesto puede evaluarse tomando la relación del valor de la K_i para una proteasa determinada con respecto al valor de la K_i de la proteasa de interés (es decir, la selectividad para el FVIIa con respecto a la proteasa P = la K_i para la proteasa P/la K_i para el FVIIa). Los compuestos con una relación de selectividad >20 se consideran selectivos. Los compuestos con una relación de selectividad >100 son preferidos, y los compuestos con una relación de selectividad >500 son más preferidos.
- 50 La constante de Michaelis, K_m , para la hidrólisis del sustrato por cada proteasa se determinó a 25 °C usando el procedimiento de Lineweaver y Burk. Los valores de K_i se determinaron dejando reaccionar la proteasa con el sustrato en presencia del inhibidor. Se dejó que las reacciones continuaran durante 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa) y se midieron las velocidades (las tasas de cambio de absorbancia con respecto al tiempo). Para calcular los valores de K_i se usó la siguiente relación:
- 55

$(v_0 - v_s)/v_s = I / (K_i(1 + S/K_m))$ para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o
 $v_s/v_0 = A + ((B - A) / (1 + ((Cl_{50}/I)^n)))$ y
 $K_i = Cl_{50} / (1 + S/K_m)$ para un inhibidor competitivo

donde:

- 5 v_0 es la velocidad del control en ausencia del inhibidor;
 v_s es la velocidad en presencia del inhibidor;
 I es la concentración del inhibidor;
 A es la actividad mínima remanente (normalmente fijada en cero);
 B es la actividad máxima remanente (normalmente fijada a 1,0);
 10 n es el coeficiente de Hill, una medida del número y cooperatividad de los posibles sitios de unión del inhibidor;
 Cl_{50} es la concentración de inhibidor que produce el 50 % de inhibición en las condiciones del ensayo;
 K_i es la constante de disociación del complejo enzima:inhibidor;
 S es la concentración de sustrato; y
 K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

- 15 La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos se puede determinar usando los modelos de trombosis pertinentes *in vivo*, que incluyen los modelos de trombosis de la arteria carótida *in vivo* inducida eléctricamente y los modelos *in vivo* de trombosis de derivación arterio-venosa en conejo.

Modelo *in vivo* de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente (ECAT):

- 20 En este estudio puede usarse el modelo de conejo ECAT, descrito por Wong y col. (J Pharmacology Esp Ther 2000, 295, 212-218). Se anestesian conejos machos de raza Nueva Zelanda blancos con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se aplican cuando es necesario. Una sonda de flujo electromagnética se sitúa en un segmento de una arteria carótida aislada para controlar el flujo sanguíneo. Los agentes del ensayo o el vehículo se administrarán (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes de la inducción de la trombosis. La formación del trombo se induce por estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo en la carótida se mide continuamente durante un periodo de 90 min para comprobar la oclusión inducida por el trombo. Se calcula el flujo sanguíneo total en la carótida durante los 90 min por la regla trapezoidal. Después se determina el promedio del flujo sanguíneo en la carótida durante 90 min por conversión del flujo sanguíneo total en la carótida en 90 min en un porcentaje del total del flujo sanguíneo carotídeo de control, el que se obtendría si el flujo sanguíneo del control se hubiera mantenido continuamente durante 90 min. La DE_{50} (la dosis que incrementa el promedio del flujo sanguíneo en la carótida durante 90 min al 50 % del control) de los compuestos se estimó con un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación sigmoide de Hill de E_{max} (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Modelo de trombosis en conejo con derivación arteriovenosa (AV) *in vivo*:

- 35 E este estudio puede usarse el modelo en conejo con derivación AV, descrito por Wong y col. (Wong P.C. y col. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 292, 351-357). Se anestesian conejos machos de raza Nueva Zelanda blancos con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se aplican cuando es necesario. La arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral se aíslan y cateterizan. Se conecta un dispositivo de derivación AV, lleno de suero salino, entre las cánulas de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza externa del catéter tygon (de longitud = 8 cm; con un diámetro interno de 7,9 mm) y una pieza interna de catéter (de longitud = 2,5 cm; con un diámetro interno de 4,8 mm). El tubo de derivación AV también contiene un hilo de seda del 2/0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral por el tubo de derivación AV a la vena femoral. La exposición del flujo sanguíneo a un hilo de seda induce la formación de un trombo considerable. Cuarenta minutos más tarde, el tubo de derivación se desconecta y se pesa el hilo de seda cubierto con el trombo. Antes de la apertura de la derivación AV se administrarán los agentes de ensayo (i.v., i.p., s.c., o por vía oral). El porcentaje de inhibición de la formación del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de la DI_{50} (la dosis que produce el 50 % de inhibición de la formación del trombo) se estima con un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación sigmoide de Hill de E_{max} (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

- 50 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Estos otros agentes incluyen, pero sin limitarse a ellos, otros anticoagulantes o agentes inhibidores de la coagulación, agentes antiplaquetarios o inhibidores de plaquetas, o agentes trombolíticos o fibrinolíticos.

- 55 Por "administrados en combinación" o "terapia combinada" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran conjuntamente al mamífero que se está tratando. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en diferentes momentos en cualquier orden. Por tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cercanos en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen la warfarina, heparina (heparina no fragmentada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible comercialmente, por ejemplo LOVANOXTM), pentasacáridos sintéticos, inhibidores de la trombina de acción directa incluyendo la hirudina y el argatroban, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ArixtraTM, apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, y los que se desvelan en los documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919, y WO 00/076970), inhibidores del factor XIa, e inhibidores del TAFI activado y del PAI-1 conocidos en la técnica.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en el presente documento, denota los agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, por inhibición de la agregación, de la adhesión o de la secreción del contenido granular de las plaquetas. Tales agentes incluyen, aunque sin limitarse a estos, los diferentes fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como paracetamol, aspirina, codeína, diclofenaco, doxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfinpirazona, sulindaco, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. De los AINE, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y el piroxicam. Otros agentes inhibidores de las plaquetas que son adecuados incluyen los antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa (por ejemplo, el tirofiban, la eptifibatida, el abciximab, y la integrelina), los antagonistas del receptor del tromboxano-A₂ (por ejemplo, el ifetroban), los inhibidores de la tromboxano-A sintetasa, los inhibidores de la fosfodiesterasa III (PDE III) (por ejemplo, el dipiridamol, el cilostazol), y los inhibidores de la PDE-V (tales como el sildenafil), los antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR1) (por ejemplo, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831), y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), como se usa en el presente documento, también pretende incluir los antagonistas del receptor del ADP (adenosina difosfato), preferentemente los antagonistas de los receptores purinérgicos P₂Y₁ y P₂Y₁₂, siendo aun más preferente el P₂Y₁₂. Los antagonistas preferentes del receptor P₂Y₁₂ incluyen la ticlopidina y el clopidogrel, prasugrel y AZD-6140, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. El clopidogrel es un agente incluso más preferente. La ticlopidina y el clopidogrel son compuestos preferentes ya que son conocidos por ser más suaves que la aspirina para el tracto gastrointestinal cuando se usan.

La expresión inhibidores de la trombina (o agentes antitrombina), como se usa en el presente documento, denota inhibidores de la serin proteasa trombina. Por inhibición de la trombina se interrumpen diferentes procesos que están mediados por la trombina, tales como la activación de las plaquetas mediada por la trombina (esto es, por ejemplo, la agregación de las plaquetas, y/o la secreción del contenido de los gránulos de las plaquetas y/o la serotonina) y/o la formación de fibrina. Los expertos en la materia conocen varios inhibidores de la trombina y se espera que estos inhibidores se utilicen en combinación con los presentes compuestos. Tales inhibidores incluyen, pero sin limitarse a los mismos, derivados de la boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina y argatroban, dabigatran, AZD-0837, y los desvelados en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos. Los derivados de la boroarginina y los boropéptidos incluyen los derivados N-acetil y peptídicos del ácido borónico, tales como derivados C-terminales del ácido a-aminoborónico de la lisina, la ornitina, la arginina, la homoarginina y los correspondientes análogos isotiuronio de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye los derivados adecuados o análogos de la hirudina, a los que se refiere el presente documento como hirólogos, tales como la disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o agentes fibrinolíticos) (o solamente trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, denota agentes que lisan los coágulos sanguíneos (trombos). Tales agentes incluyen el activador del plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas de los mismos, la anistreplasa, la uroquinasa, la estreptoquinasa, la tenecteplasa (TNK), la lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de la trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores del PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador del plasminógeno tisular), inhibidores del TAFI activado, inhibidores de la alfa-2-antiplasmina, y el complejo activador de la estreptoquinasa del plasminógeno anisoilado, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador de la estreptoquinasa del plasminógeno anisoilado, como se describe, por ejemplo, en la solicitud de Patente Europea N° 028.489, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. Con el término uroquinasa, como se usa en el presente documento, se pretende denotar la uroquinasa tanto de cadena doble como de cadena sencilla, denominándose está última también en el presente documento prouroquinasa.

Ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados para su uso en combinación con los presentes compuestos incluyen: agentes de clase I (tales como la propafenona); agentes de clase II (tales como el carvediol y el propanolol); agentes clase III (tales como el sotalol, la dofetilida, la amiodarona, la azimilida y la ibutilida); agentes de clase IV (tales como el diltiazem y el verapamilo); agentes de apertura del canal de K⁺ tales como inhibidores de I_{ACh}, e inhibidores de I_{kur} (por ejemplo, compuestos tales como los que se desvelan en el documento WO 01/40231).

Ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueantes alfa adrenérgicos; bloqueantes beta adrenérgicos; bloqueantes del canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradil); diuréticos (por ejemplo, clorotiazida,

5 hidrocortizida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafeno, ácido etacrínico, clortalidona, furosemina, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, espironolactona); inhibidores de la renina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo, captopril, lisinopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinopril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de la angiotensina AT-1 (por ejemplo, irbestatina, losartán, valsartán); antagonistas del receptor de la ETA (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan y compuestos desvelados en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.612.359 y 6.043.265); antagonistas duales de ETA/AT-1 (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 00/01389); inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores duales de ACE/NEP, por ejemplo, nitratos de omapatrilat y gemopatrilat) y β -bloqueantes (por ejemplo el propanolol, nadolol o carvediolol).

Ejemplos de glicósidos cardíacos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabaina.

Ejemplos de antagonistas del receptor de mineralocorticoides adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen la espironolactona y la eplerenona.

15 Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: biguanidas (por ejemplo, la metformina); inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, la acarbosa); insulinas (incluidos secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina); meglitinidas (por ejemplo, la repaglinida); sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida); combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucoavance), tiazolidinadionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR- α , agonistas de PPAR γ , agonistas duales de PPAR α/γ , inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los que se desvelan en el documento WO 00/59506, inhibidores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DDP4).

Ejemplos de agentes antidepresivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen la nefazodona y la sertralina.

25 Ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: prednisona; dexametasona; enbrel; inhibidores de la protein tirosin quinasa (PTK); inhibidores de la ciclooxigenasa (incluyendo AINE, e inhibidores de la COX-1 y/o la COX-2); aspirina; indometacina, ibuprofeno; piroxicam; naproxeno; celecoxib; y/o rofecoxib.

30 Ejemplos de agentes anti-osteoporosis adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen el alendronato y el raloxifeno.

Ejemplos de terapias de remplazo hormonal adecuadas para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los estrógenos (por ejemplo, estrógenos conjugados) y estradiol.

35 Ejemplos de agentes anti-obesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen el orlistat, inhibidores de aP2 (tales como los que se desvelan en el documento WO 00/59506), y antagonistas del receptor cannabinoide CB1 (por ejemplo, rimonabant, AVE-1625, SR-147778 y CP-945598).

Ejemplos de agentes ansiolíticos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen el diazepam, el lorazepam, la buspirona, y el pamoato de hidroxizina.

Ejemplos de agentes antiproliferativos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ciclosporina A, paclitaxel, adriamicina; epotilonas, cisplatino y carboplatino.

40 Los agentes que disminuyen el colesterol/lípidos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fuvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato), y el probucol.

45 Ejemplos de agentes antiulcerosos y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen famotidina, ranitidina y omeprazol.

50 La administración de los compuestos de la presente invención (es decir, un primer agente terapéutico) en combinación con al menos un agente terapéutico adicional (es decir, un segundo agente terapéutico), preferentemente consigue una eficacia mayor que los compuestos y agentes solos, preferentemente permitiendo el uso de dosis más bajas de cada uno. Una dosis más baja minimiza los efectos secundarios potenciales, proporcionando de esta manera un mayor margen de seguridad. Se prefiere que al menos uno de los agentes terapéuticos se administre a dosis subterapéuticas. Incluso es más preferible que todos los agentes terapéuticos se administren a dosis subterapéuticas. Se denomina dosis subterapéutica a la cantidad de un agente terapéutico que por sí misma no produce el efecto terapéutico deseado para la afección o enfermedad que se está tratando. Combinación sinérgica significa que el efecto observado de la combinación es mayor que la suma de los agentes
55 individuales administrados solos.

Los compuestos de la presente invención son también útiles como compuestos estándar o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en las pruebas o ensayos que implican la inhibición de la calicreína plasmática, la trombina, el factor VIIa, IXa, Xa y/o XIa. Tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en la investigación farmacéutica sobre la calicreína plasmática, la trombina, el factor VIIa, IXa, Xa y/o XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida frente a un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al investigador que el ensayo se realizó apropiadamente y proporcionará una base de comparación, especialmente si el compuesto del ensayo es un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollen nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención pueden también usarse en ensayos de diagnóstico que incluyan la calicreína plasmática, la trombina, el factor VIIa, IXa, Xa y/o XIa. Por ejemplo, la presencia de la calicreína plasmática, la trombina, el factor VIIa, IXa, Xa y/o XIa en una muestra desconocida podría determinarse por la adición del sustrato cromogénico pertinente, por ejemplo el S2288 para el factor VIIa; a una serie de soluciones que contuvieran la muestra de ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa la producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, se concluiría que estaba presente el factor VIIa.

La presente invención también engloba un artículo fabricado. Como se usa en el presente documento, se entiende que el artículo fabricado incluye, pero sin limitarse a estos, kits y cajas. El artículo fabricado de la presente invención, comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica ubicada en el interior del primer envase, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) un prospecto en el que se declara que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico (como se definió anteriormente). En otra realización, el prospecto declara que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se definió anteriormente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico. El artículo fabricado puede también comprender: (d) un segundo envase, en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo envase y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo envase. Ubicado dentro del primer y el segundo envase significa que el envase respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer envase es un receptáculo que se usa para mantener una composición farmacéutica. Este envase puede ser para la fabricación, el almacenamiento, el transporte, y/o para su venta individual o al por mayor. Se pretende que el primer envase incluya un frasco, un bote, un vial, un matraz, una jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro envase que se use para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo envase se usa para mantener el primer envase y, opcionalmente, el prospecto. Ejemplos del segundo envase incluyen, aunque sin estar limitados a estos, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), estuches y sacos. El prospecto puede estar físicamente fijado al exterior del primer envase sea por medio de cinta adhesiva, pegamento, grapas, u otro procedimiento de fijación, o puede estar dentro del segundo envase sin ningún medio físico de fijación al primer envase. Como alternativa, el prospecto se localiza en la parte exterior del segundo envase. Cuando se localiza en el exterior del segundo envase, es preferible que el prospecto esté físicamente fijado por medio de cinta adhesiva, pegamento, grapas, u otro medio de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo envase sin estar físicamente fijado.

El prospecto es una etiqueta, una tarjeta identificativa, un rótulo, etc., que proporciona la información relativa a la composición farmacéutica incluida en el primer envase. La información proporcionada normalmente la determina la agencia gubernamental reguladora del área en la que el artículo fabricado se va a vender (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que la composición farmacéutica se ha aprobado. El prospecto puede estar hecho de cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en el mismo. Preferentemente, el prospecto es de un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartulina, lámina metálica, papel con la parte trasera adhesiva o plástico, etc.) sobre el que se ha formado (por ejemplo, impreso o aplicado) la información deseada.

Dosificación y Formulación

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (incluyendo, cada una de ellas, formulaciones de liberación sostenida o controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar por vía intravenosa (en embolada o por infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas ellas formas de dosificación bien conocidas por los expertos habituales en técnicas farmacéuticas. Pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración y la práctica farmacéutica habitual.

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente en particular y su modo y vía de administración; la especie, el sexo, la edad, el estado de salud, la condición médica, y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o un veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de liberación transdérmica, por supuesto, la administración de la dosis será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Los compuestos normalmente se administran mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos (denominados colectivamente en el presente documento vehículos farmacéuticos) farmacéuticamente adecuados y que se seleccionan adecuadamente con respecto a la forma de administración deseada, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

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

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de sistemas de liberación por liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como el colesterol, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención se pueden también unir con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con restos de palmitol. Además, los compuestos de la presente invención pueden unirse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para su administración pueden contener desde aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos del principio activo por dosis unitaria. En estas composiciones farmacéuticas, el principio activo habitualmente estará presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1-95 % en peso basándose en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato magnésico, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar comprimidos de compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continuada de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos de compresión pueden estar revestidos con azúcar o revestidos con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o pueden tener un revestimiento entérico para conseguir una disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

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

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

Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimidos, los compuestos de la presente invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por dosis unitaria, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por dosis unitaria.

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

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, normalmente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente y, en el caso de agentes trombolíticos, la dosis habitual del agente trombolítico cuando se administra solo se puede reducir aproximadamente un 70-80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

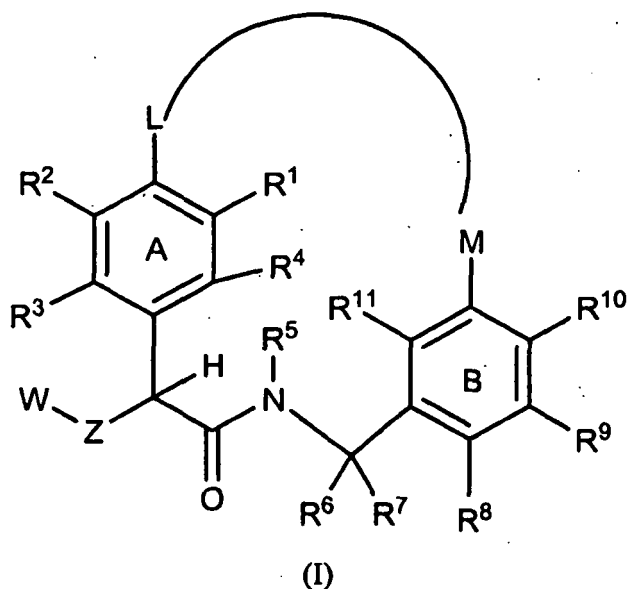
Cuando dos o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente se administran con el compuesto de la presente invención, generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y una forma de dosificación típica puede reducirse en relación a la dosis habitual del agente cuando se administra solo, debido al efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

Particularmente cuando los principios activos combinados se proporcionan como una sola unidad de dosificación, existe la posibilidad de interacción química entre ellos. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosificación, se formulan de tal manera que aunque los principios activos se combinen en una sola unidad de dosificación, el contacto físico entre los principios activos esté minimizado (es decir, reducido). Por ejemplo, un principio activo puede tener un revestimiento entérico. Mediante el revestimiento entérico de uno de los principios activos, es posible no solo que se minimice el contacto entre los principios activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que sea liberado en el intestino. Uno de los principios activos puede también revestirse con un material que afecte a la liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente liberado de forma sostenida puede revestirse adicionalmente con un revestimiento entérico para que la liberación de este componente ocurra solo en el intestino. Otro planteamiento implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente esté revestido con un polímero de liberación sostenida y/o entérico, y el otro componente también esté revestido con un polímero tal como un polímero bajo grado de viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados que se conocen en la técnica, con el fin de separar más los principios activos. El revestimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Estas, así como otras vías para minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, tanto si se administran en una forma de dosificación única como si se administran por separado pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez que dispongan de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

el anillo A es fenilo;

el anillo B es fenilo;

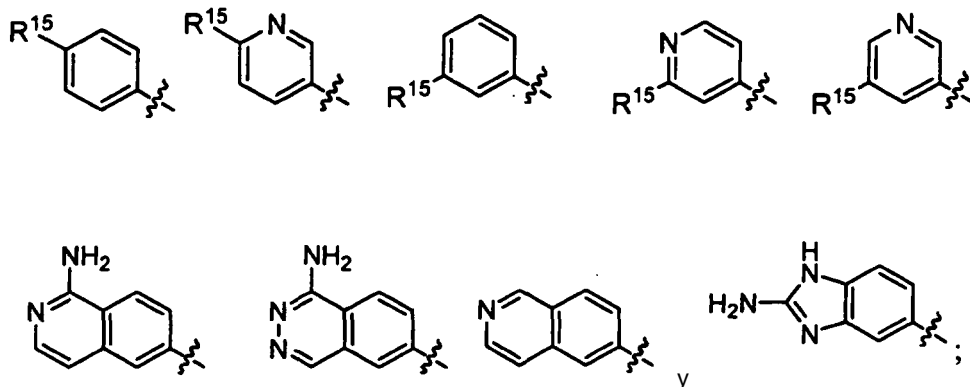
para las definiciones de M y L, tal como se escriben de izquierda a derecha, la conectividad del átomo está en el orden (anillo A)-L-M-(anillo B);

10 M es -CONH- o -NHSO₂-;

cuando M es -CONH-, L se selecciona de entre -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-, -XC(R¹²R¹³)-, -C(R¹²R¹³)Y-, -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹²R¹³)XC(R¹²R¹³)- y -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)Y-;

cuando M es -NHSO₂-, L se selecciona de entre -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-, -C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)- y -XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-;

15 W está sustituido con 0-2 R¹⁴ y se selecciona de entre:



20

X es O, S o NR¹⁶;

Y es O o NR^{16a};

Z es NH;

25 R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, propilo, isopropilo, vinilo, alilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propinilo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

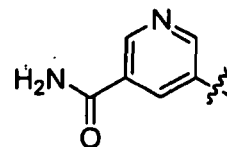
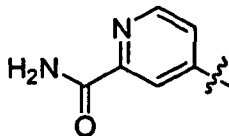
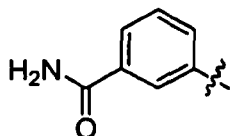
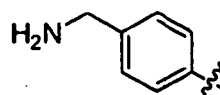
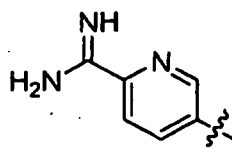
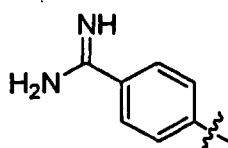
- 5 R^2 es H, F, Cl, Br, I, OR^a , SR^b , CF_3 , $OCHF_3$, $OCHF_2$, OCH_2F , CN, NO_2 , $-NR^cR^d$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^cC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^b$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^b$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_2R^b$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , carbociclo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f $-(CH_2)_s$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros), $-NR^c$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros), o $-O$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros); en la que dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^c , O y $S(O)_p$ y está sustituido con 0-2 R^g ;
- 10 R^3 es H, F, Cl, Br, I, OR^a , SR^b , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , CN, NO_2 , $-NR^cR^d$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^cC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^b$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^b$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_2R^b$, $-O(CH_2)_nCO_2R^a$, $-SO_2NHCOR^b$, $-CONHSO_2R^b$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , $-O$ (bencilo sustituido con CO_2R^a), o tetrazolilo;
- 15 como alternativa, R^2 y R^3 pueden combinarse para formar un carbociclo o un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^c , O y $S(O)_p$; en la que dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^g ;
- 20 R^4 es H;
- R^5 es H, alquilo C_{1-4} , $-CH_2CO_2R^a$, $-CH_2C(O)NR^cR^d$, $-CH_2CH_2CO_2R^a$, $-CH_2CH_2C(O)NR^cR^d$, $-CH_2CH_2OR^a$ o $-CH_2CH_2CH_2OR^a$;
- R^6 es H, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^b$, CN, alquilo C_{1-4} , $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-CH_2CO_2R^a$ o $-CH_2C(O)NR^cR^d$;
- R^7 es H;
- 25 R^8 es H, F, Cl, Br, CN, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , NO_2 , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_nOR^a$, $-(CH_2)_nSR^b$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2R^b$, $-SO_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_n$ -fenilo o $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y $S(O)_p$, en la que dicho fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^g ;
- R^9 es H, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;
- 30 cada uno de R^{10} y R^{11} es H;
- R^{12} y R^{13} son, independientemente en cada caso, H, F, Cl, OR^a , SR^b , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , CN, NO_2 , $-NR^cR^d$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^cC(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^b$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(O)OR^a$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^b$, $-NR^cSO_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_2R^b$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , alquino C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , $-(CH_2)_s$ -carbociclo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f , $-(CH_2)_s$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros), $-NR^c$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros) o $-O$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros); en la que dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^c , O y $S(O)_p$ y está sustituido con 0-2 R^g ;
- 35 como alternativa, cualesquiera dos de R^{12} o R^{13} unidos al mismo carbono o a dos carbonos adyacentes pueden combinarse para formar un carbociclo o un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^c , O y $S(O)_p$, en la que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^g ;
- como alternativa, dos R^{12} o R^{13} en el mismo átomo de carbono puede reemplazarse por oxo;
- opcionalmente, dos R^{12} o R^{13} en átomos de carbono adyacentes en L pueden reemplazarse por un doble o triple enlace entre los dos átomos de carbono;
- 40 R^{14} es, independientemente en cada caso, CN, F, Cl, Br, I, OH, $N(R^{17}R^{17})$, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;
- R^{15} es, independientemente en cada caso $-C(=NH)NH_2$, $N(R^{17}R^{17})$, $-C(R^{17}R^{17})N(R^{17}R^{17})$ o $-CONH_2$;
- R^{16} es, independientemente en cada caso, H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, bencilo, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(O)OR^b$, $-SO_2NR^cR^d$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_2R^b$ o $-(CH_2)_s$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros); en la que dicho alquilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^e , dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f y dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^c , O y $S(O)_p$ y está sustituido con 0-2 R^g ;
- 45 R^{16a} es, independientemente en cada caso, H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, bencilo, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(O)OR^b$, $-SO_2NR^cR^d$, $-SO_2CF_3$, $-S(O)_2R^b$ o un heterociclo de 5 a 6 miembros; en la que dicho alquilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^e , dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f y dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^c , O y $S(O)_p$ y está sustituido con 0-2 R^g ;
- 50 R^{17} es, independientemente en cada caso, H o Me;
- R^a es, independientemente en cada caso, H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o bencilo; en la que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^e y dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;
- 55 R^b es, independientemente en cada caso, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o bencilo; en la que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^e y dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;
- R^c y R^d son, independientemente en cada caso, H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o bencilo;
- 60 como alternativa, R^e y R^d , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos más seleccionados de entre N, O y $S(O)_p$; en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^g ;
- R^e es, independientemente en cada caso, F, CF_3 , OH o alcoxi C_{1-3} ;
- R^f es, independientemente en cada caso, F, Cl, Br, CF_3 , OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;
- 65 R^{f1} es, independientemente en cada caso, R^f , $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-CONHSO_2R^b$ o $-CH_2CONHSO_2R^b$;
- R^g es, independientemente en cada caso, $=O$, F, Cl, Br, CF_3 , OH, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;

R^{g1} es, independientemente en cada caso, R^g , $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-CONHSO_2R^b$ o $-CH_2CONHSO_2R^b$;
 n , en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2, 3 y 4;
 p , en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2; y
 s , en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.

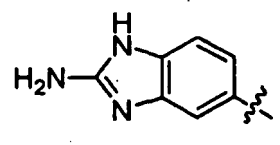
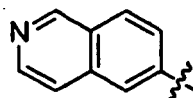
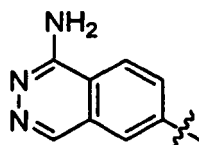
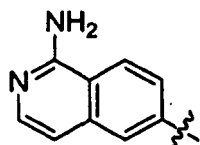
- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

M es $-CONH-$;

W está sustituido con 0-2 R^{14} y se selecciona de entre:



10



y

15

R^1 es H, Cl, Br, metilo, etilo, vinilo, 2-propenilo, alilo, etinilo, 1-propinilo, metoxi, etoxi o ciclopropilo;
 R^8 es H, alquilo C_{1-6} , OR^a , $-CONR^cR^d$, $-SO_2R^b$, $-SO_2NR^cR^d$, fenilo o un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S(O) $_p$, en la que dicho fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^9 ;
 R^9 es H; y
 R^{14} es, independientemente en cada caso, F, Cl, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi.

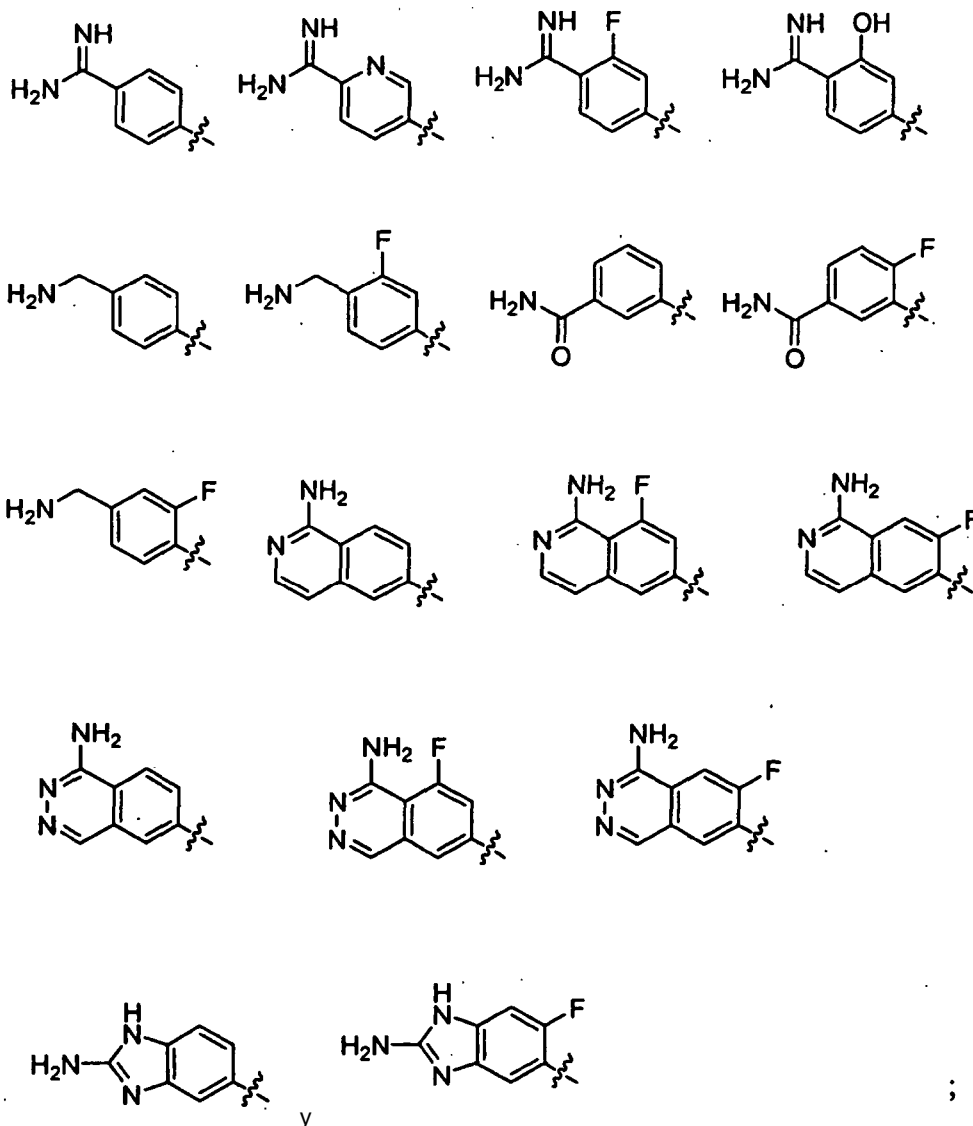
20

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

M es $-CONH-$;

L se selecciona de entre $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$, $-C(R^{12}R^{13})NR^{16}C(R^{12}R^{13})-$, $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$, $C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$, $-OC(R^{12}R^{13})-$ o $-C(R^{12}R^{13})Y-$;

W se selecciona de entre:



Y es O o NMe,

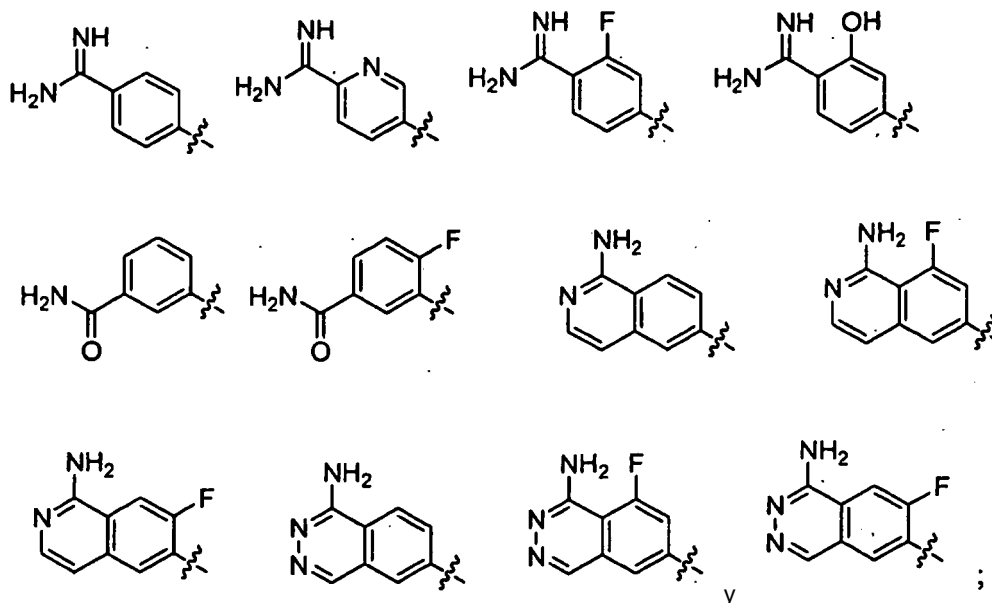
- 5 R^1 es H, Cl, Br, metilo, etilo, vinilo, 2-propenilo, etinilo, metoxi o etoxi;
 R^2 es H, F, Cl, Br, $-OR^a$, $-SR^b$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, CN, NO_2 , $-NR^cR^d$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-NR^cC(O)R^a$,
 $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^b$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-NR^cSO_2R^b$, $-S(O)_2R^b$,
10 alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e , alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , alquinilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^e , -
carbociclo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f , -(heterociclo de 5 a 6 miembros), $-NR^c$ -(heterociclo de 5 a 6 miembros) o -
O-(heterociclo de 5 a 6 miembros); en la que dicho heterociclo comprende átomos de carbono y 1-3
heteroátomos seleccionados de entre N, NR^c , O y $S(O)_p$ y está sustituido con 0-2 R^g ;
 R^3 es H, F, Cl, Me, OCH_2CO_2H ;
 R^5 es H, alquilo C_{1-4} , $-CH_2CO_2R^a$ o $-CH_2C(O)NR^cR^d$;
 R^6 es H, alquilo C_{1-4} , $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-CH_2CO_2R^a$ o $-CH_2C(O)NR^cR^d$;
15 R^8 es $-CONR^cR^d$, $-SO_2R^b$, $-SO_2NR^cR^d$ o 4-morfolino;
 R^9 es H;
 R^{12} y R^{13} son, independientemente en cada caso, H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, metoxi,
etoxi, propoxi, isopropoxi o ciclopropoxi, con la condición de que no más de dos de R^{12} y R^{13} en L sean distintos
de H; y
20 R^{16} es H, alquilo C_{1-4} , $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(O)OR^b$ o $-S(O)_2R^b$.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto es de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

M es $-CONH-$;

- 25 L se selecciona de entre $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})CH_2-$, $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})O-$, $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Nme-$, $-C(R^{12}R^{13})N(C=OCH_3)CH_2-$, $-C(R^{12}R^{13})NHCH_2-$, $-C(R^{12}R^{13})CH_2-$ y $-OCH_2-$;

W se selecciona de entre:



5

R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi;
 R² es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi;
 R³ es H;
 R⁵ es H, metilo, etilo o -CH₂CO₂H;
 R⁶ es H, metilo, etilo, -CO₂H o -CH₂CO₂H; y
 R⁸ es -CONR^d o -SO₂R^b.

10

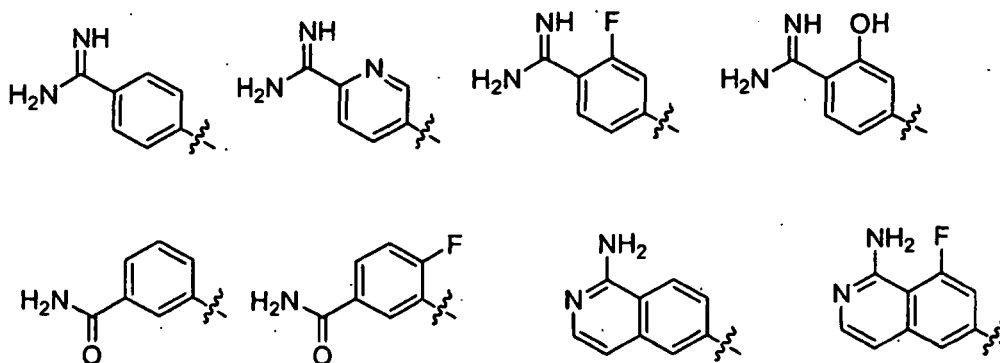
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

15

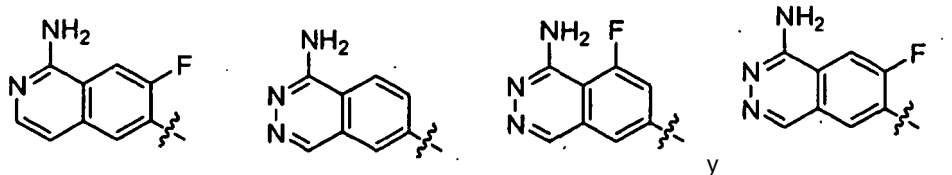
cuando M es -CONH-; L se selecciona de entre -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -O(CH₂)-, -(CH₂)₂O-, -CH(Me)CH₂O-, -C(Me)₂CH₂O-, -CH₂CH(Me)O-, -CH(Et)CH₂O-, -CH₂CH(Et)O-, -CH₂OCH₂-, -(CH₂)₂Nme-, -CH₂NHCH₂- y -CH₂N(Ac)CH₂-;

cuando M es -NHSO₂- L se selecciona de entre -(CH₂)₂- y -(CH₂)₃-;

W se selecciona de entre:



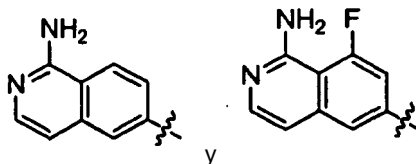
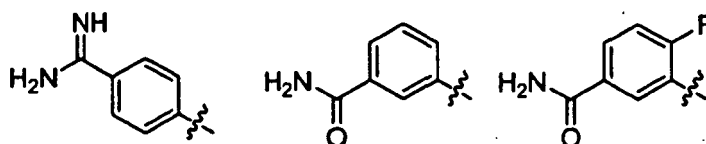
20



- 5 R¹ es H, Cl, Br, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
 R² es H, Cl, Br, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
 R³ es H;
 R⁵ es H, alquilo C₁₋₄, -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂Et;
 R⁶ es H, alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂Et;
 R⁸ es H, -SO₂(alquilo C₁₋₄) o -S(alquilo C₁₋₄); y
 R⁹ es H;

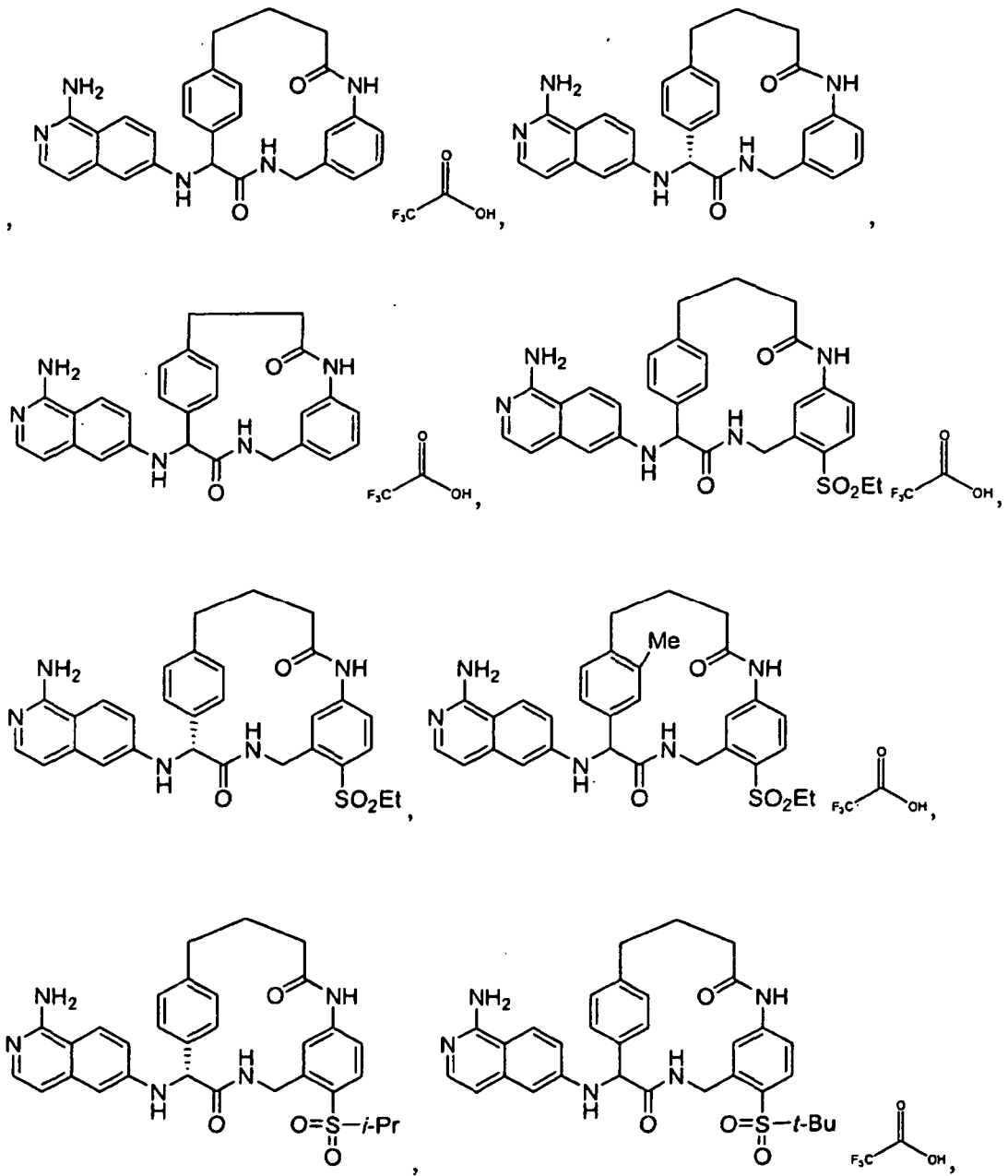
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto es de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

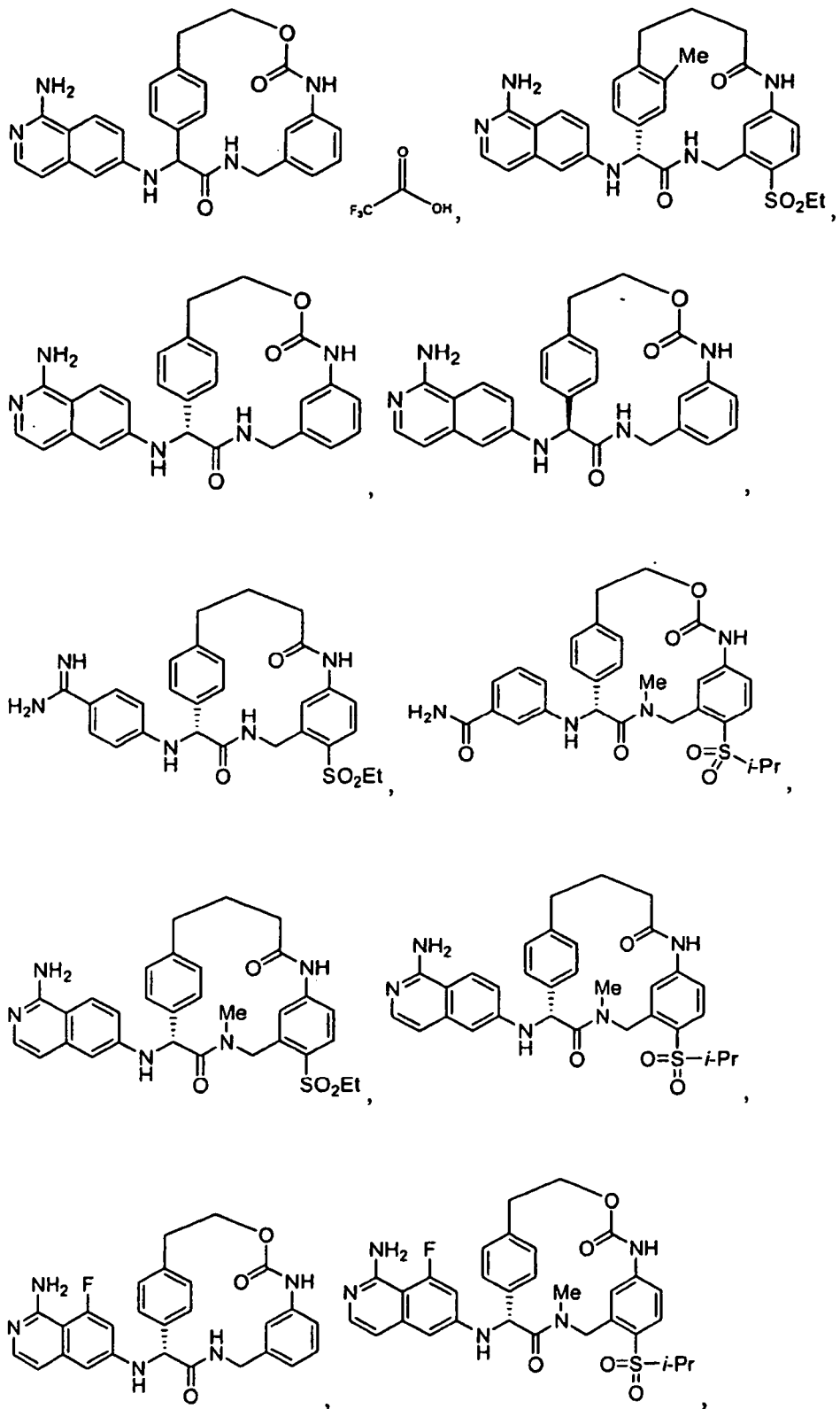
W se selecciona de entre:

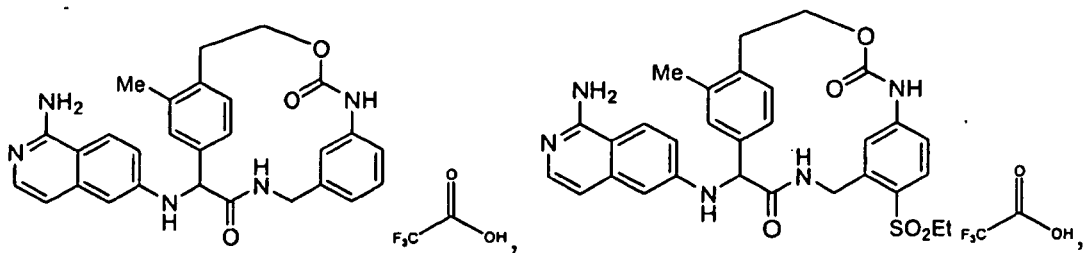
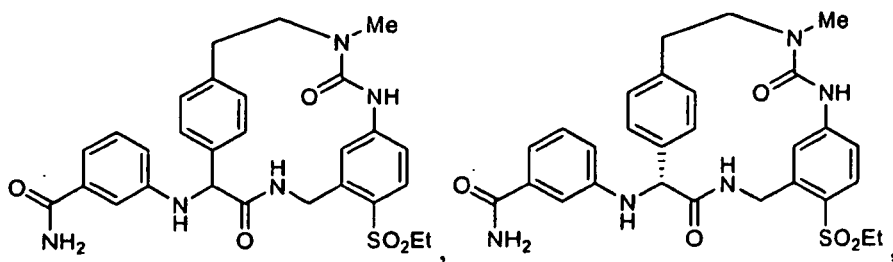
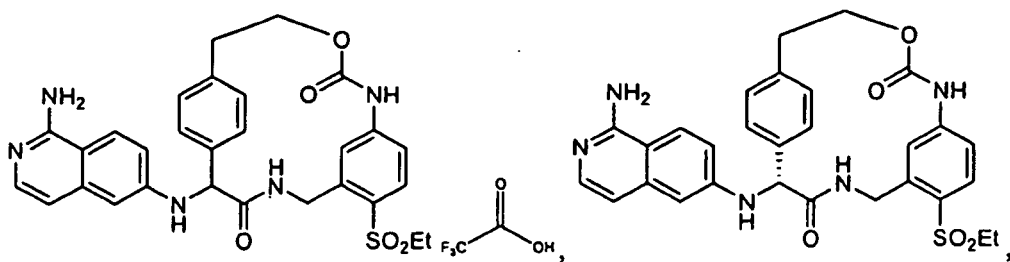
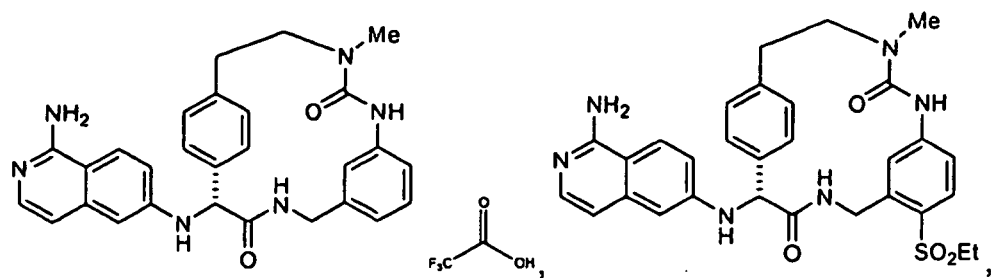
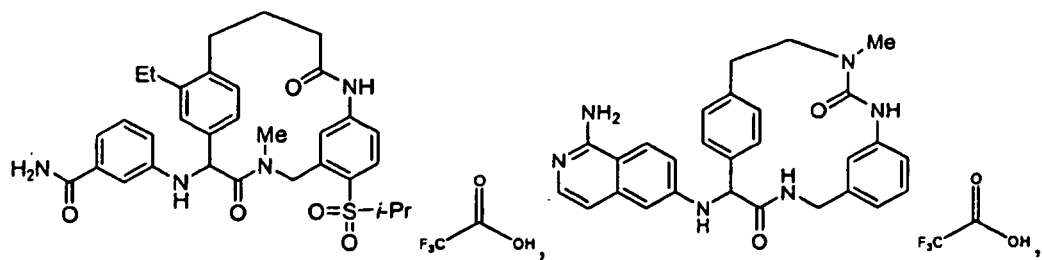


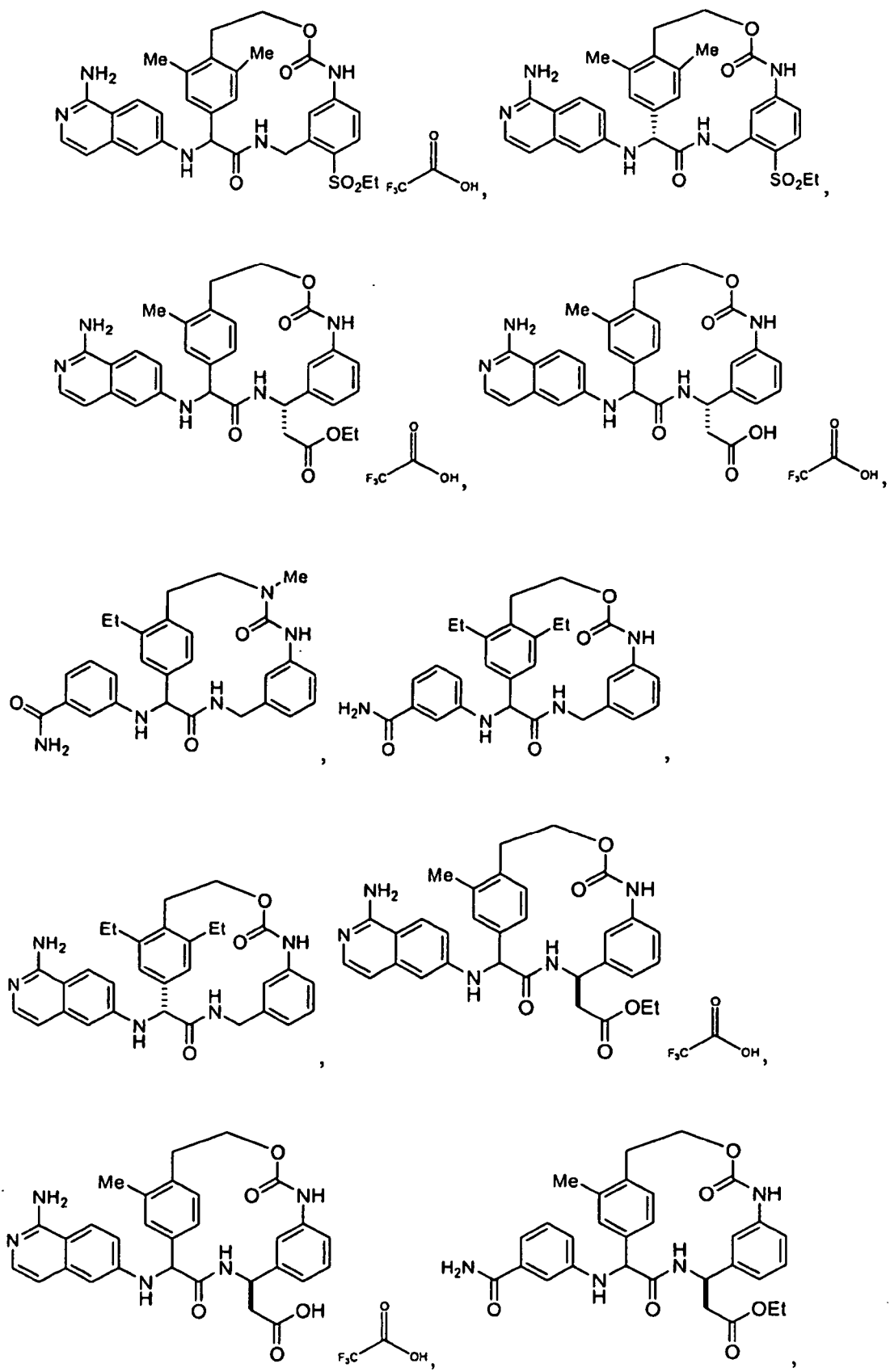
- 15 R¹ es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi;
 R² es H, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi o etoxi;
 R⁵ es H, metilo, etilo o -CH₂CO₂H;
 R⁶ es H, metilo, etilo, -CO₂H, o -CH₂CO₂H o -CH₂CO₂Et; y
 R⁸ es H, -SO₂Et, -SO₂ (i-Pr), -SO₂(t-Bu) o S(i-Pr).

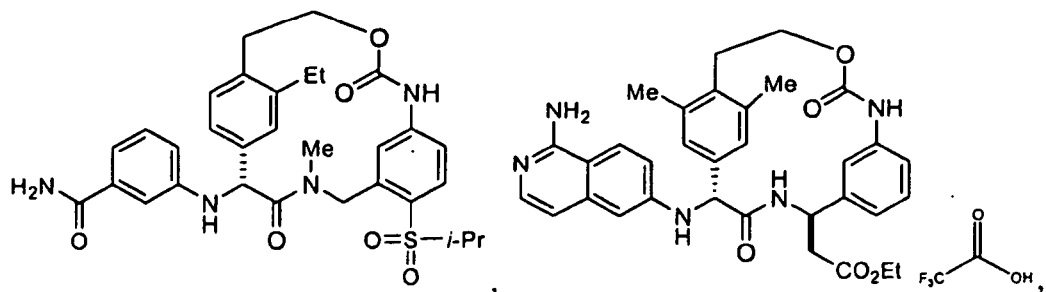
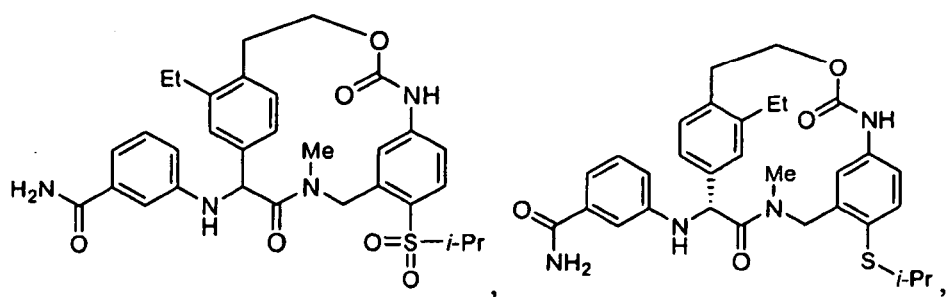
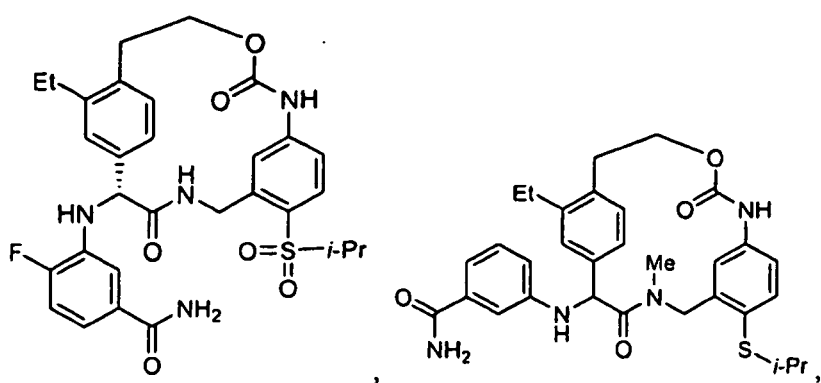
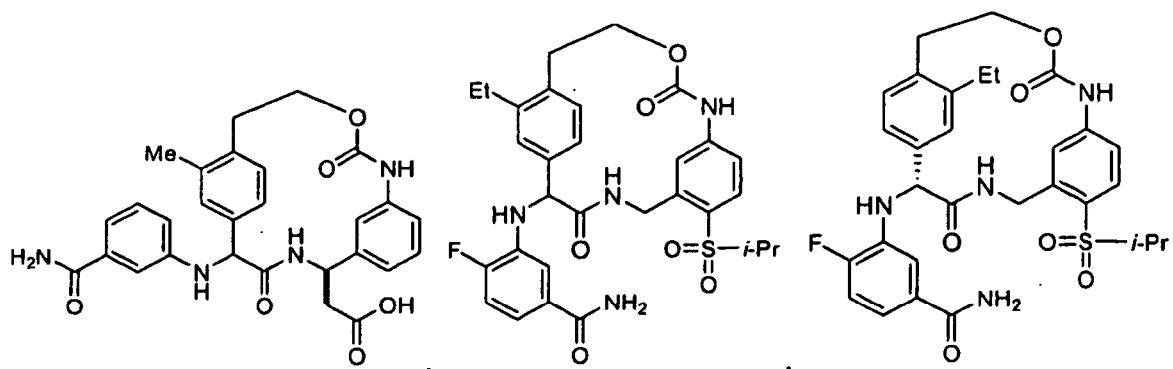
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de entre

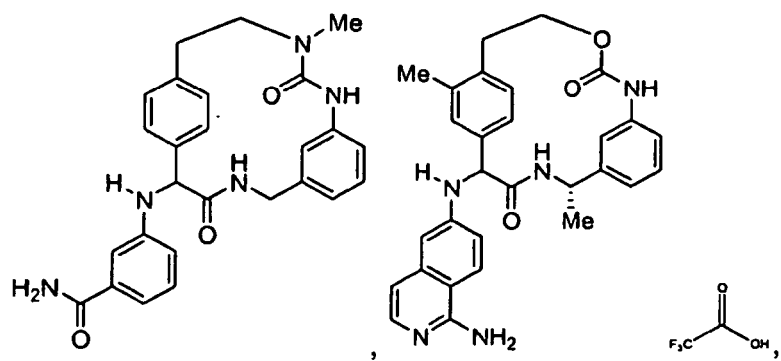
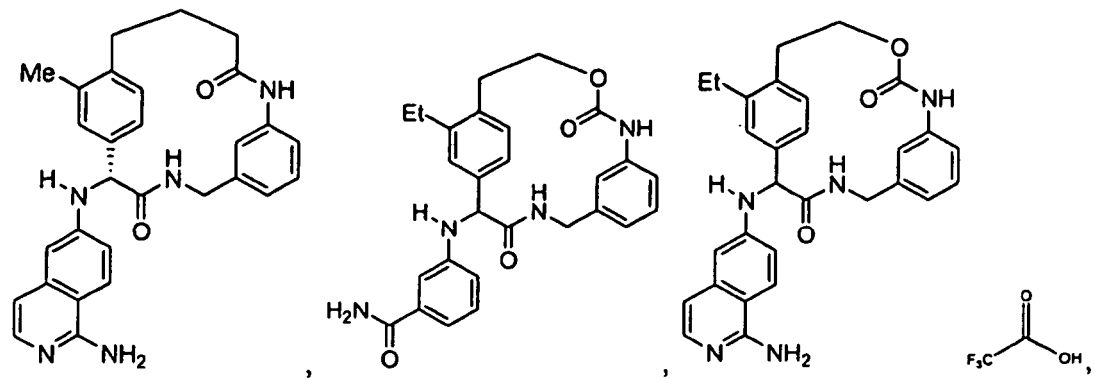
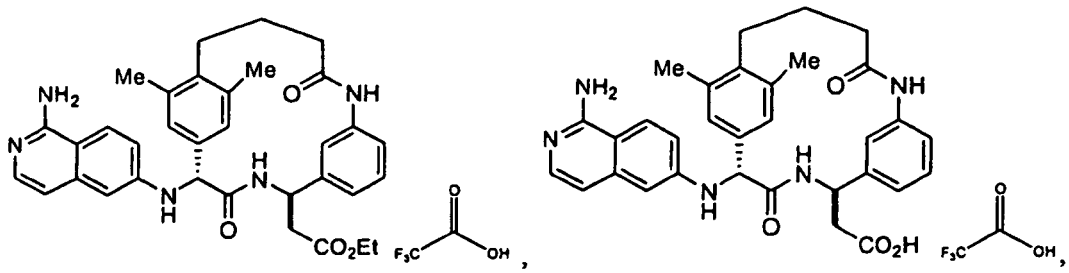
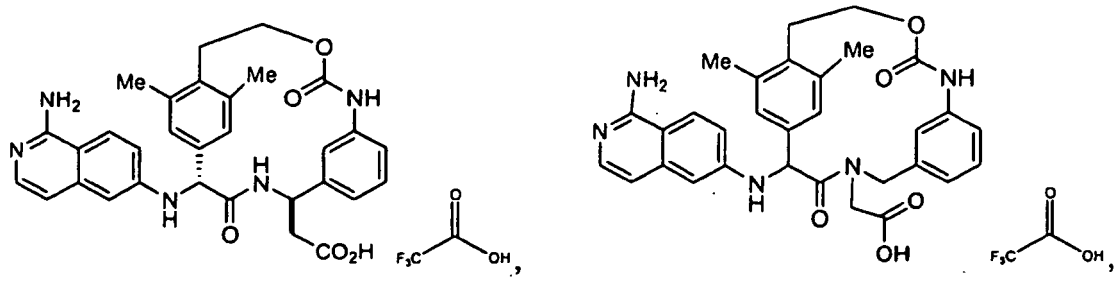


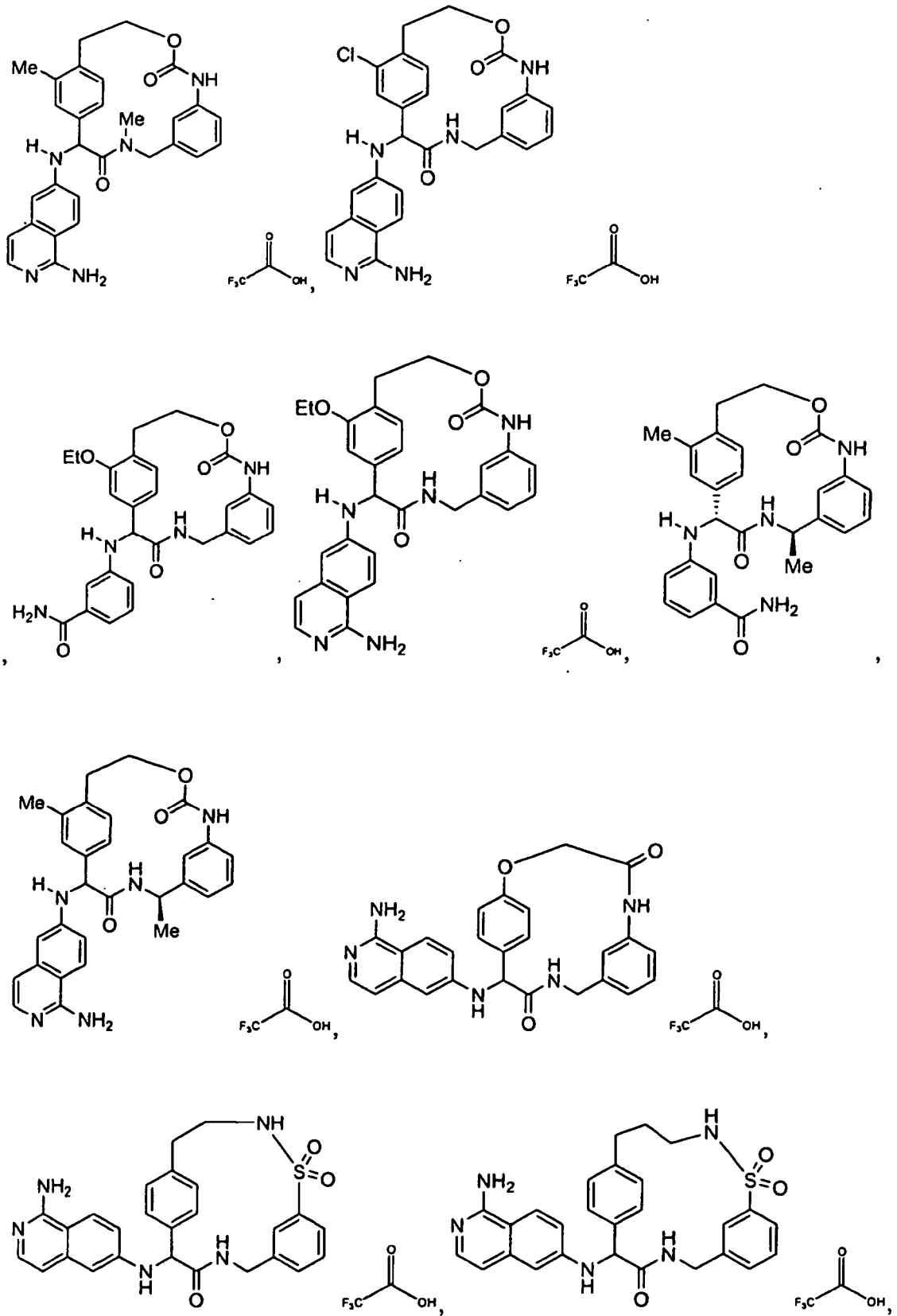


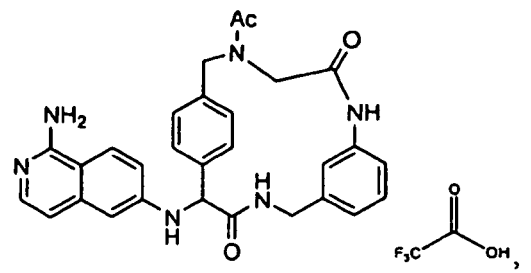
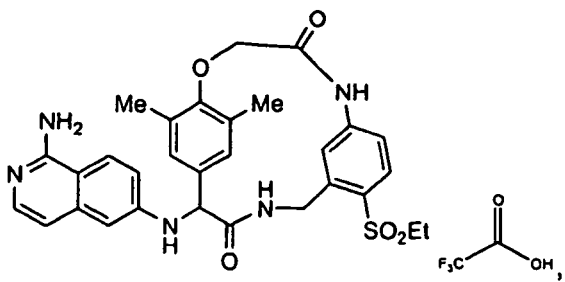
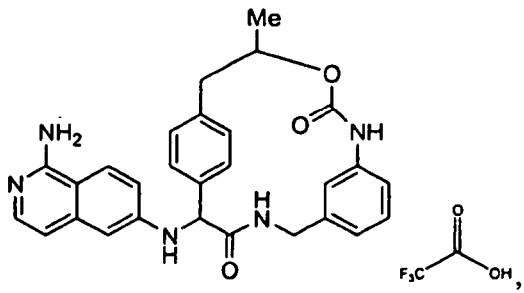
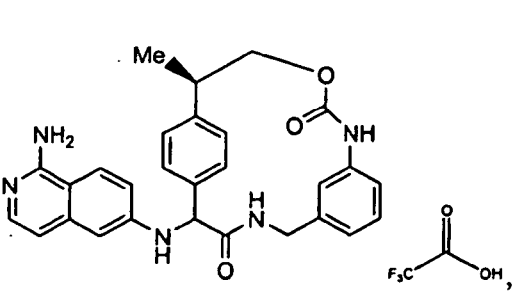
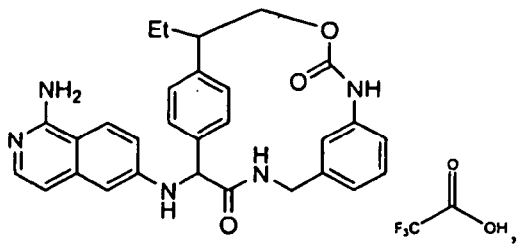
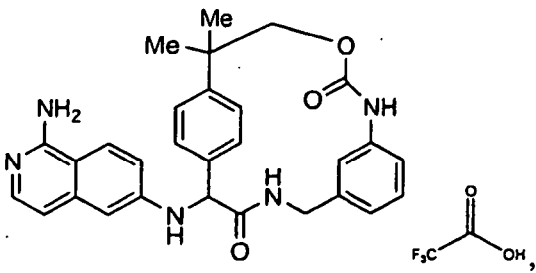
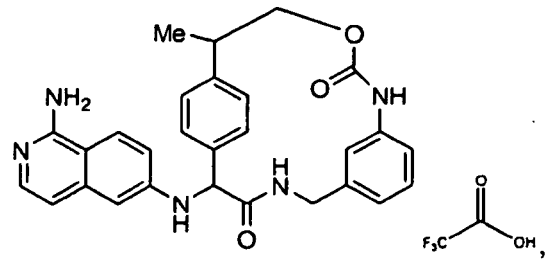
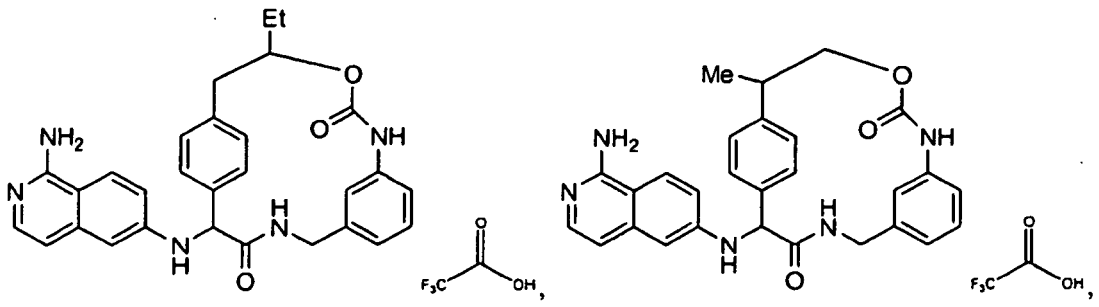




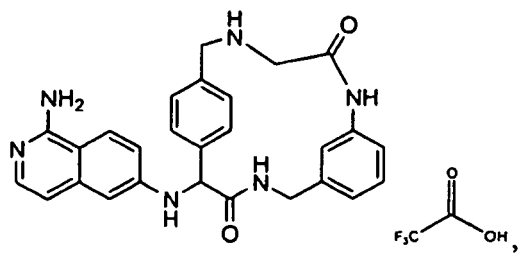






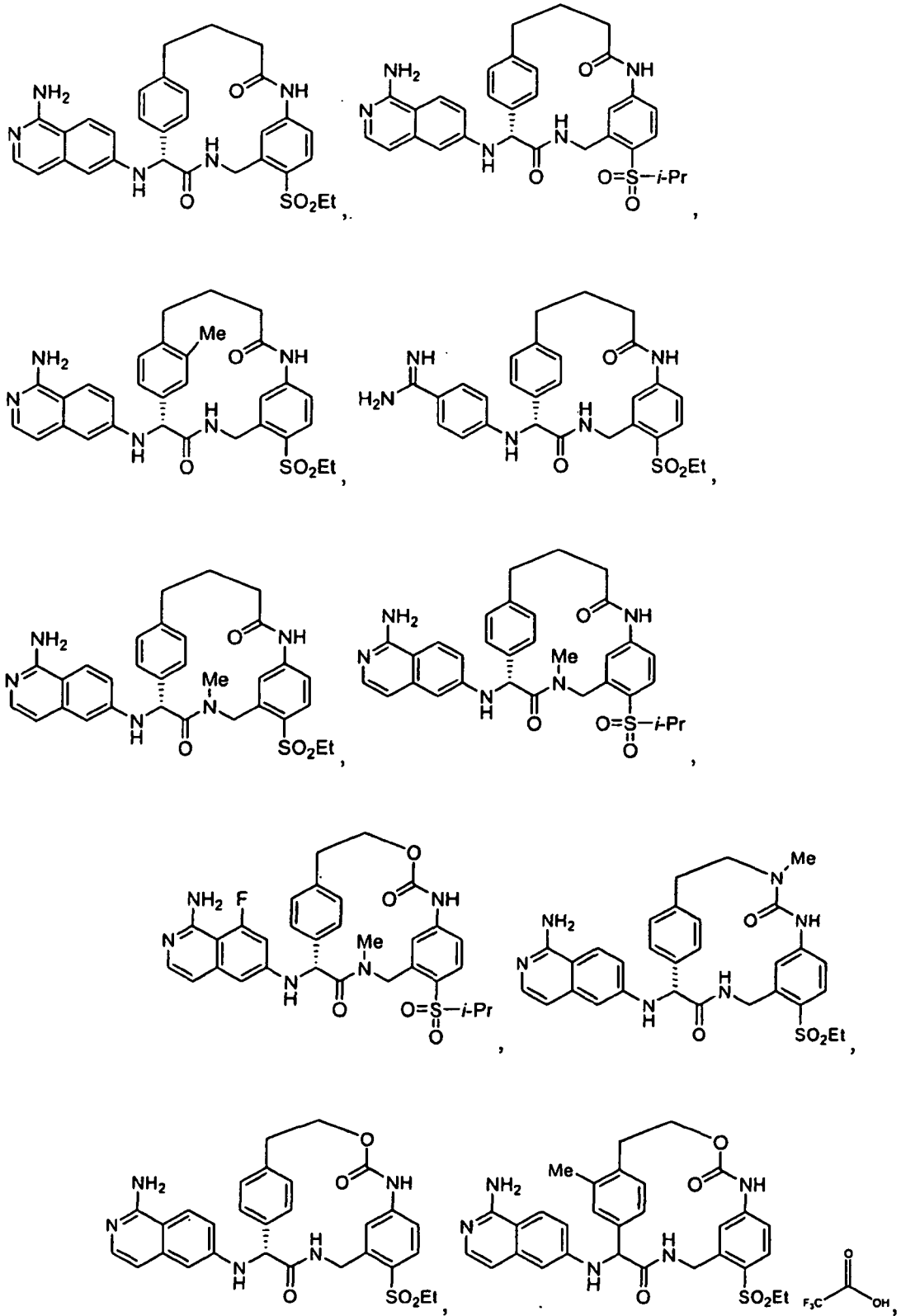


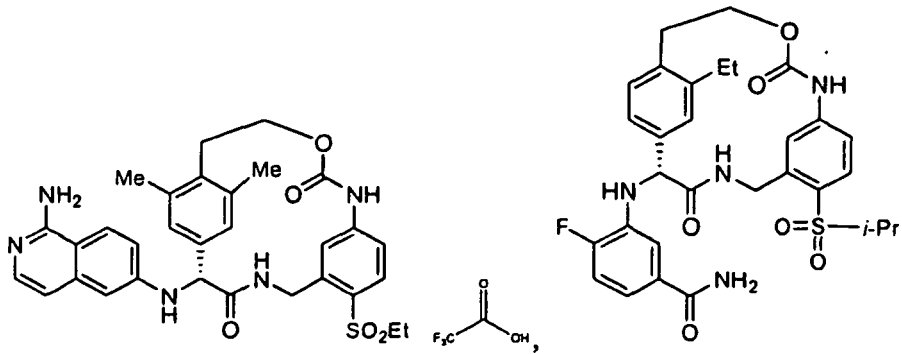
y



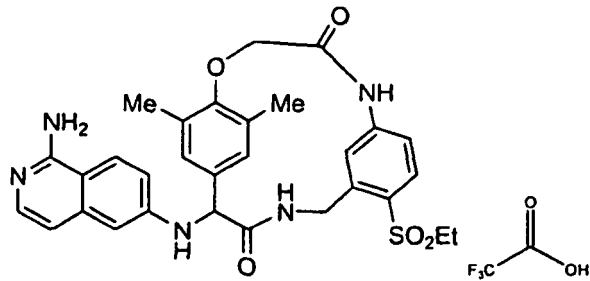
o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:



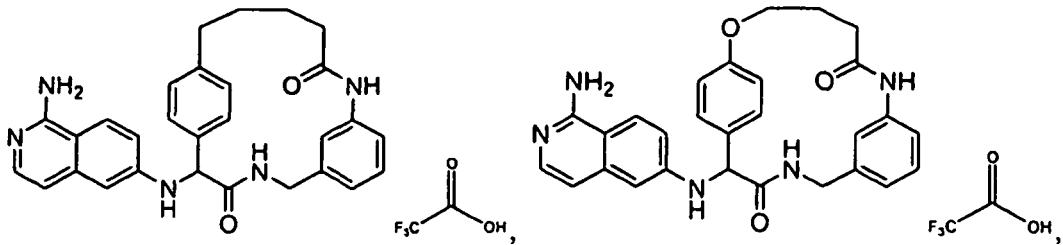


y

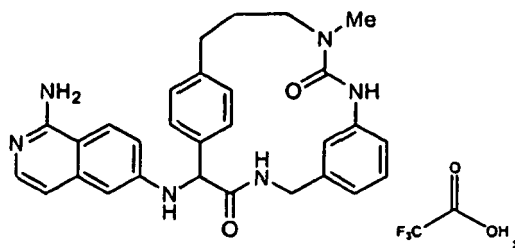


o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 9. Un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:



y



o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 10. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para su uso en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.
13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras cardíacas o en la circulación periférica.
14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio primario, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus cerebral, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que provoca trombosis.
15. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.