

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 445**

51 Int. Cl.:

C07D 471/06 (2006.01)

C07D 487/06 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

C07D 498/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2012 E 12766737 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2739625**

54 Título: **Ligadores P1 cíclicos como inhibidores del factor XIa**

30 Prioridad:

05.08.2011 US 201161515404 P

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

15.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LAM, PATRICK Y.S.;
CLARK, CHARLES G.;
CORTE, JAMES R.;
EWING, WILLIAM R.;
GILLIGAN, PAUL J.;
JEON, YOON;
YANG, WU;
SMITH, LEON M., II. y
WANG, YUFENG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 563 445 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

Ligadores P1 cíclicos como inhibidores del factor XIa

5 **Campo de la invención**

En general, la presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos novedosos y a análogos de estos, que son inhibidores del factor XIa y/o de la calicreína plasmática, a composiciones que los contienen y a dichos compuestos para su uso en terapia, por ejemplo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos.

10

Antecedentes de la invención

Las enfermedades tromboembólicas continúan siendo la principal causa de muerte en países desarrollados, a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes, tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH), y pentasacáridos e inhibidores plaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina inhibe la maduración posterior a la traducción de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina, y se demostró su eficacia en la trombosis venosa y arterial. Sin embargo, su uso se encuentra limitado debido al escaso índice terapéutico, al lento inicio del efecto terapéutico, a las numerosas interacciones dietarias y farmacológicas, y a la necesidad de control y ajuste de la dosis. Por ello, cada vez resulta más importante el descubrimiento y el desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de un amplio rango de trastornos tromboembólicos.

15

20

25

30

35

Un enfoque consiste en inhibir de la generación de trombina dirigiendo la inhibición al factor de coagulación XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática involucrada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* mediante la fijación del factor tisular (TF) al factor VII (FVII), a fin de generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa el factor IX (FIX) y el factor X (FX) que conduce a la producción del factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de que el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) cierre esta vía. El proceso de coagulación se propaga a través de la retroactivación de los factores V, VIII y XI, mediante cantidades catalíticas de trombina. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007)). La formación de grandes cantidades de trombina resultante convierte al fibrinógeno en fibrina que se polimeriza para formar el marco estructural de un coágulo de sangre, y activa las plaquetas, que son un componente celular clave en la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Por lo tanto, el factor XIa cumple una función fundamental en la propagación de este bucle de amplificación y, por ende, es una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

El documento WO2009/114677 divulga compuestos heterocíclicos como inhibidores del factor XIA.

Sumario de la invención

40

La presente invención proporciona compuestos macrocíclicos novedosos, análogos de estos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de enzimas de serina proteasa, en especial, el factor XIa y/o la calicreína plasmática.

45

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para fabricar los compuestos de la presente invención.

50

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 estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos tromboembólicos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en terapia.

55

Los compuestos de la invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

60

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con los otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente dos, de otros agentes.

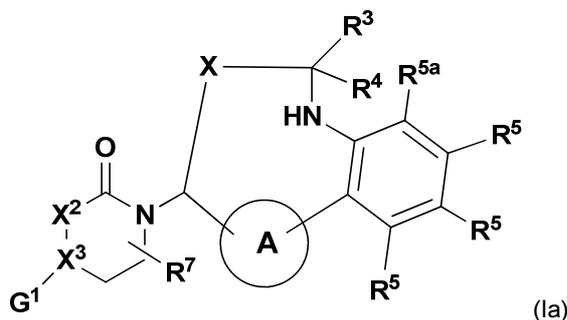
Estas y otras características de la invención se expondrán de manera extendida a medida que avance la divulgación.

Descripción detallada de la invención

65

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de fórmula (Ia):



5 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en los que:

G¹ se selecciona del grupo que consiste en un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que dichos arilo y heteroarilo se sustituyen con 1-5 R⁸;

10 el anillo A se selecciona del grupo que consiste en un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en el que dichos arilo y heterociclo se sustituyen con 1-3 R¹³;

X se selecciona del grupo que consiste en alquileno C₄₋₈ y alquenileno C₄₋₈, en el que el alquileno y el alquenileno se sustituyen con R¹, R² y R⁶; como alternativa, uno o más de los átomos de carbono del alquileno y alquenileno se pueden reemplazar por O, C=O, S(O)_p, NH y N(alquilo C₁₋₄);

15 X² se selecciona del grupo que consiste en CHR¹¹, C=O, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

X³ es CR¹² o N; siempre que X³ sea CR¹² cuando X² es O, NH o N(alquilo C₁₋₄);

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, OH, NH₂, -CH₂NH₂, haloalquilo C₁₋₄, -OCHF₂, -OCHF₂, -OCF₃, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH y -CH₂O(alquilo C₁₋₄); como alternativa, R¹ y R² se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo;

20 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄ y -C(=O)NR⁹R¹⁰;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; como alternativa, R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O;

25 R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NR⁹R¹⁰, NO₂, alcoxi C₁₋₄, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NH₂, C(=O)NR⁹(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -NR⁹C(=O)alquilo C₁₋₄, -NR⁹C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -NR⁹C(=O)alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -NR⁹C(=O)Oalquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -NR⁹C(=O)NH(alquilo C₁₋₄), R¹⁵, -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)NR⁹R¹⁵, -NR⁹R¹⁵, -NR⁹C(=O)R¹⁵ y -NR⁹C(=O)OR¹⁵;

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y metilo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y OH;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, ²H, F, =O, OH y alquilo C₁₋₄;

30 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y -C(=O)alquilo C₁₋₃;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

35 como alternativa, R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4- a 7 miembros sustituido con R¹⁴;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, ²H y alquilo C₁₋₆;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y cicloalquilo C₃₋₆;

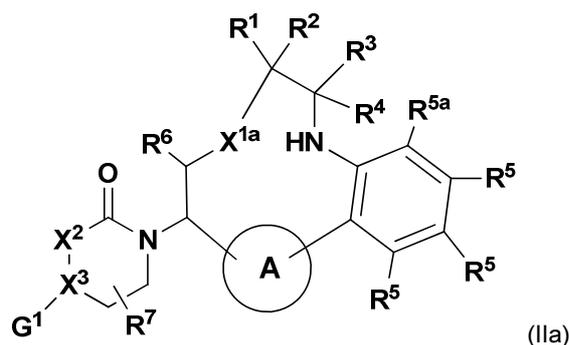
40 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en: -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en el que el carbociclo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄ y =O;

45 n, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IIa):

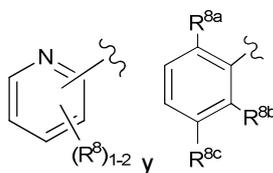


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en los que:

- 5 G¹ se selecciona del grupo que consiste en un arilo y heteroarilo de 6 miembros que comprenden átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, NH y N(alquilo C₁₋₄), en el que el arilo y el heterociclo se sustituyen con 1-4 R⁸;
- 10 X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alquileno C₂₋₄ y alquenileno C₂₋₄, en el que alquileno C₂₋₄ y alquenileno C₂₋₄ están opcionalmente sustituidos con R¹ y R²; como alternativa, uno o más de los átomos de carbono del alquileno se pueden reemplazar por O y C=O;
- R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, OH, NH₂, haloalquilo C₁₋₄, -OCHF₂, -OCF₃;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄ y -C(=O)NR⁹R¹⁰;
- 15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; opcionalmente, R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O;
- R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)O(CH₂)₁₋₄-Oalquilo C₁₋₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OH, CN, OH y -O-alquilo C₁₋₄, R¹⁵ y -NR⁹R¹⁵;
- R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y metilo;
- 20 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, F, =O, OH, metilo, etilo e isopropilo;
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y -C(=O)alquilo C₁₋₃;
- R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros; y
- 25 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en el que el carbociclo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄ y =O.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IIa) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

G¹ se selecciona del grupo que consiste en



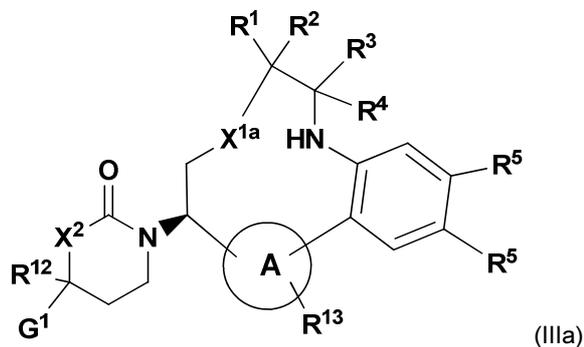
- 35 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo;
- R^{8a} y R^{8c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y -C(=O)alquilo C₁₋₃; y
- R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IIa) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, piridona y piridazinona.

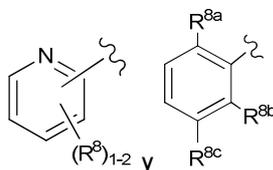
45

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IIIa):

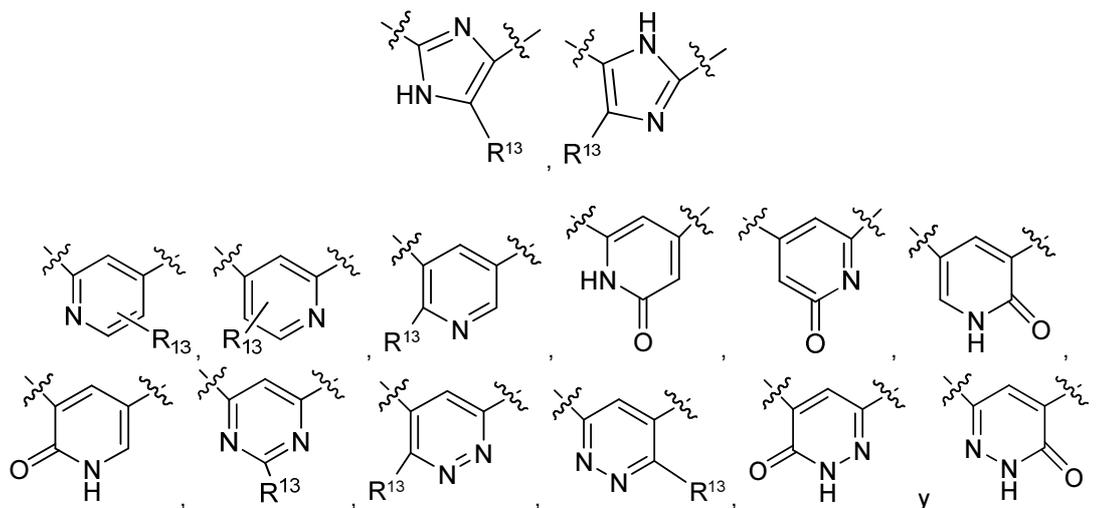


5 o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

G¹ se selecciona del grupo que consiste en



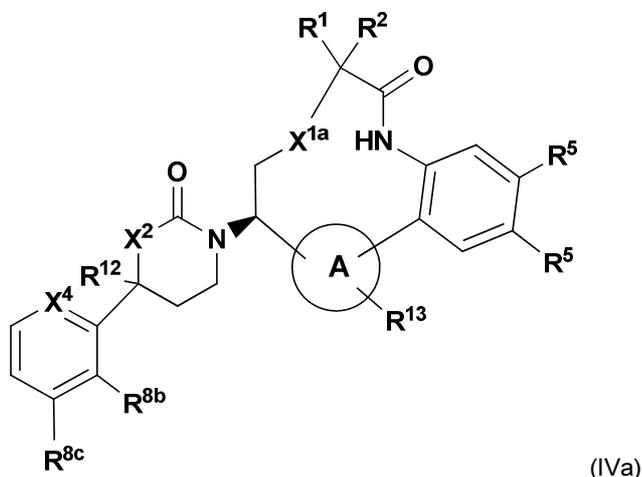
10 el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



- 15 X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en -CR¹R²-CR¹R²-, -CR¹R²-CR¹R²-CR¹R²- y -CR¹=CR²CR¹R²-, en el que uno o más de -CR¹R²- se pueden reemplazar por O o C=O;
- 20 X² se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);
- R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, alquilo C₁₋₆, OH, CF₃, OCHF₂, OCF₃;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, C(=O)OH, C(=O)O-alquilo C₁₋₄ y C(=O)NR⁹R¹⁰;
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; opcionalmente, R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O;
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄, NHC(=O)O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₄, C(=O)NH₂, C(=O)O-alquilo C₁₋₄, C(=O)OH, R¹⁵ y -NHR¹⁵;
- 25 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CH₃ y CF₃;
- R^{8a} y R^{8c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, CN, CH₃, OCH₃, CF₃ y OCHF₂;
- R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H, F y Cl;
- R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;
- 30 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;
- como alternativa, R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R¹⁴; y
- R¹² se selecciona del grupo que consiste en H y ²H; y metilo;
- 35 R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y Oalquilo C₁₋₄;
- R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹⁵ es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄ y =O.

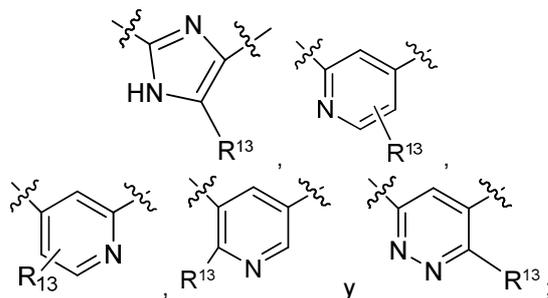
5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IVa):



o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

10

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



15

X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂ y CH=CHCH₂;

X² se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O y NH;

X⁴ se selecciona del grupo que consiste en CR^{8a} y N;

20

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo, etilo e isopropilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y F;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, ²H y metilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OH y NH-R¹⁵;

25

R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CN, OCH₃, CF₃ y OCHF₂;

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y F;

R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, OH, CH₃, OCH₃ y CF₃;

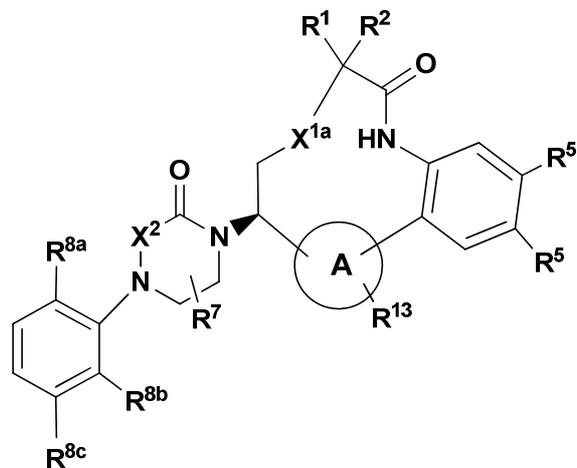
R¹² se selecciona del grupo que consiste en H y ²H;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F, Cl, Oalquilo C₁₋₄ y CN

30

R¹⁵ es un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -CH₂C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -CH₂Oalquilo C₁₋₄ y =O.

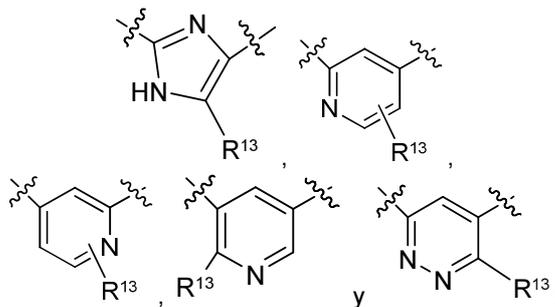
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Va):



(Va)

5 o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



10

X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en CH_2CH_2 y $CH=CHCH_2$;

X^2 se selecciona del grupo que consiste en CHR^{11} y $C=O$;

15

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo;

R^2 es H;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $NHC(O)OMe$, $C(O)OH$ y $NH-R^{15}$;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, =O, OH y metilo;

20

R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, metilo y CF_3 ;

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y F;

R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en H y Cl;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ;

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl y CN; y

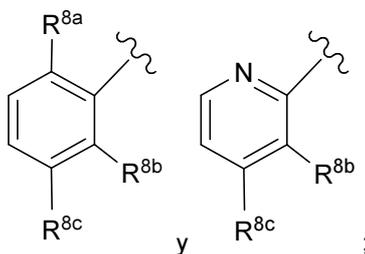
25

R^{15} es un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)_p, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-CH_2O$ alquilo C_{1-4} y =O.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IIa) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos los mismos, en los que:

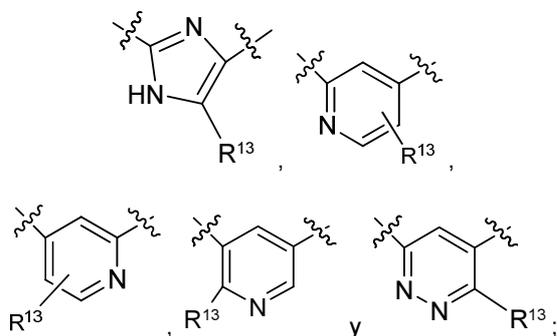
30

G^1 se selecciona del grupo que consiste en



el anillo A se selecciona del grupo que consiste en

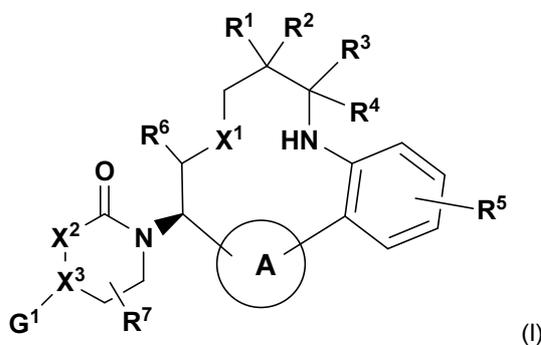
5



- 10 X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en CH_2CH_2 y $CH=CHCH_2$;
 X^2 se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , $C=O$, O y NH ;
 X^3 es CH o N ; siempre que cuando X^2 sea O o NH , X^3 sea CH ;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en H , metilo y etilo;
 R^2 es H ;
 R^3 se selecciona del grupo que consiste en $C(=O)OH$ y $C(=O)OMe$;
 R^4 es H ; o R^3 y R^4 son, conjuntamente, $=O$;
15 R^5 se selecciona del grupo que consiste en $NHC(=O)OMe$, $C(=O)OH$ y $NHC(=O)O(CH_2)_2OCH_3$;
 R^7 se selecciona del grupo que consiste en H , metilo, $=O$ y OH ;
 R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en H , F , Cl , Br , CN , CH_3 , OCH_3 , CF_3 y $OCHF_2$;
 R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y F ;
 R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en H , Cl , CH_3 y OCH_3 ;
20 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H y 2H ; y
 R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H , F , Cl , OCH_3 y CN .

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):

25

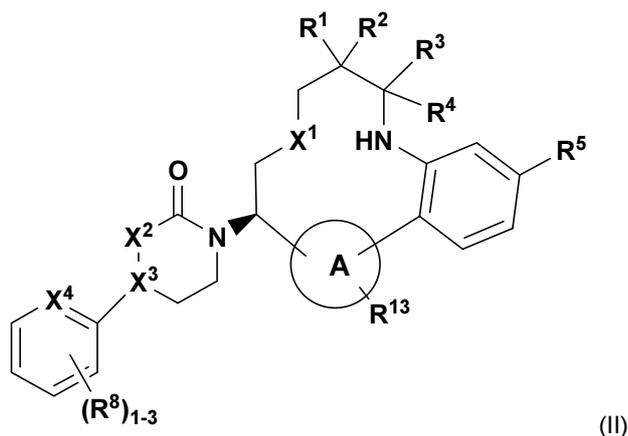


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos los mismos, en los que:

- 30 G^1 se selecciona del grupo que consiste en un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 R^8 ;
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en el que el arilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1-3 R^{13} ;
35 X^1 se selecciona del grupo que consiste en alquileno C_{1-4} y alquenileno C_{2-4} ; opcionalmente, uno o más de los átomos de carbono del alquileno se pueden reemplazar por O , $S(O)_p$, NH y N (alquilo C_{1-4});
 X^2 se selecciona del grupo que consiste en CHR^{11} , O , NH y N (alquilo C_{1-4});
 X^3 es CR^{12} o N , siempre que cuando X^2 sea O , NH y N (alquilo C_{1-4}), X^3 sea CR^{12} ;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en H , halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-6} e hidroxilo;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ;
40 R^3 se selecciona del grupo que consiste en H , haloalquilo, $C(O)OH$, $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} y $C(O)NR^9R^{10}$;
 R^4 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} ; opcionalmente, R^3 y R^4 son, conjuntamente, $=O$;
 R^5 se selecciona del grupo que consiste en H , halógeno, $NHC(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $CONH_2$, CO_2 -alquilo C_{1-4} , $COOH$, CN , OH y O -alquilo C_{1-4} ;
 R^6 se selecciona del grupo que consiste en H , alquilo C_{1-6} y OH ;
45 R^7 se selecciona del grupo que consiste en H , F , metilo, etilo e isopropilo;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;
 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;
 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;
 como alternativa, R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un
 5 heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R¹⁴;
 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;
 R¹² se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;
 R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, =O, halógeno, alquilo C₁₋₆, CF₃ y CN;
 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno y alquilo C₁₋₆; y
 10 p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II):



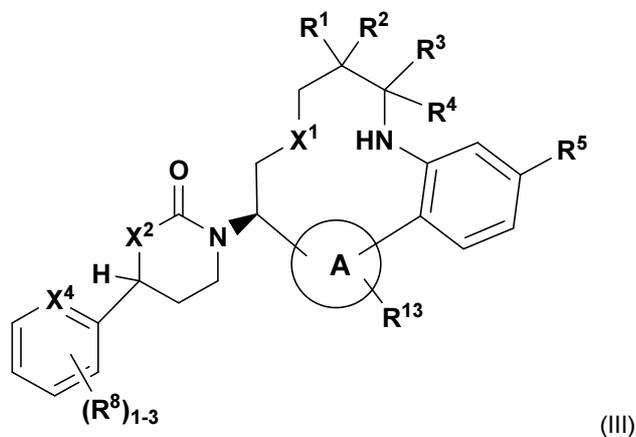
15 o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del alcance del primer aspecto, en los que:

X¹ se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y CH=CH;
 20 X⁴ se selecciona del grupo que consiste en CH, CR⁸ y N; y
 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II), o estereoisómeros, tautómeros,
 25 sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del alcance del segundo aspecto, en los que:

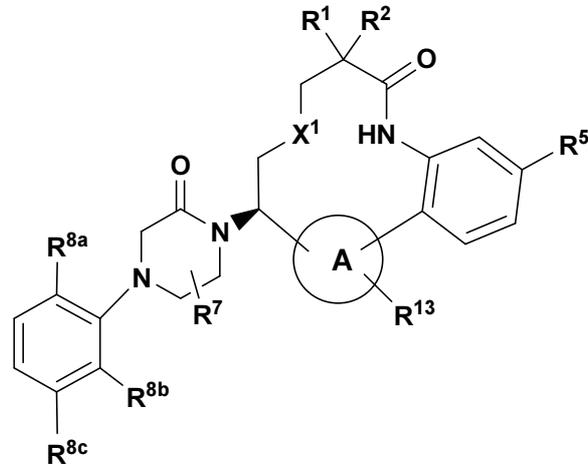
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en imidazol, piridina, piridona, piridazina, piridazinona y pirimidina.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III):



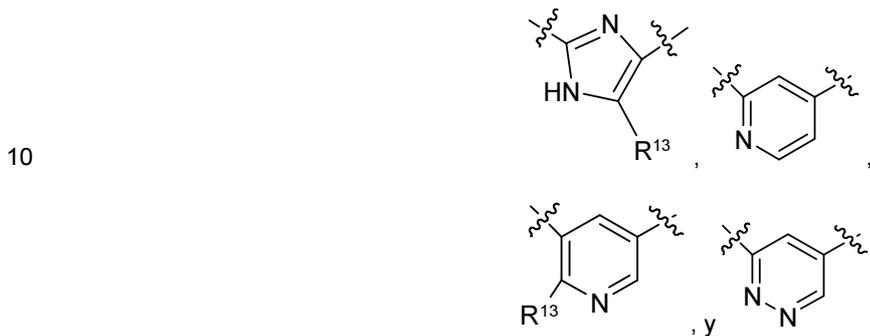
o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del alcance
 35 del tercer aspecto, en los que:

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (V):



5 o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del alcance del segundo aspecto, en los que:

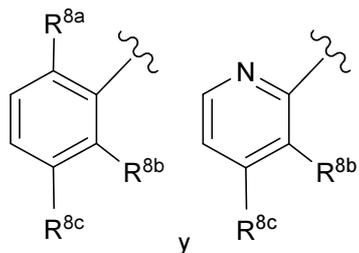
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



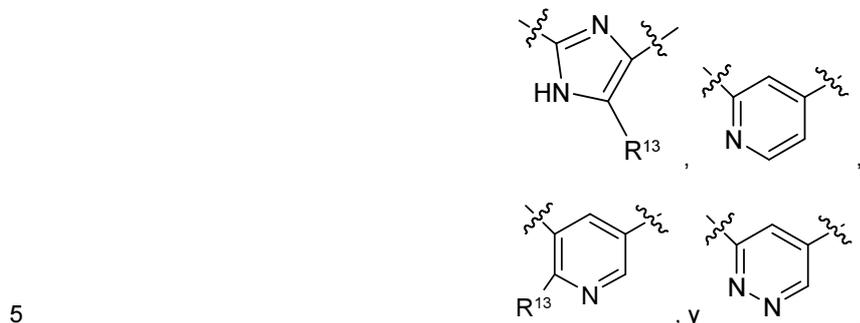
15 X¹ se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y CH=CH;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H y metilo;
 R² es H;
 R⁵ es NHC(O)OMe;
 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y metilo;
 20 R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl y metilo; y
 R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl y CN.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

25 G¹ se selecciona del grupo que consiste en



el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



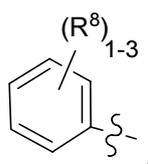
- 10 X¹ se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y CH=CH;
 X² se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O y NH;
 X³ es CH o N; siempre que cuando X² sea O o NH, X³ sea CH;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H y metilo;
 R² es H;
 R³ se selecciona del grupo que consiste en C(O)OH y C(O)OMe;
 R⁴ es H; o R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O;
 R⁵ es NHC(O)OMe;
 15 R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, OCH₃, CF₃ y OCHF₂; y
 R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl y CN.

En una realización, G¹ se selecciona del grupo que consiste en



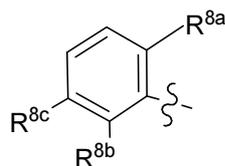
en el que R⁸ se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

25 En otra realización, G¹ es

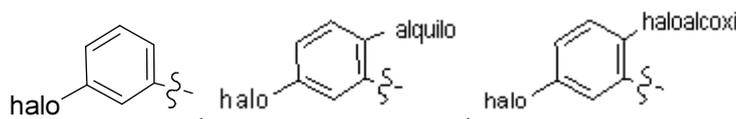


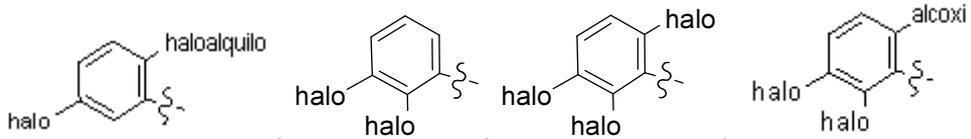
30 en el que R⁸ se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H, halógeno, OH, CN, metilo, etilo, CF₃, CHF₂, OMe, OEt, OCF₃, OCHF₂ y -C(=O)alquilo C₁₋₃.

En otra realización, G¹ es



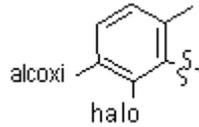
35 y se selecciona del grupo que consiste en



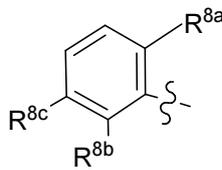


y

5



En otra realización, G¹ es



10

en el que R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, OCH₃, CF₃, OCHF₂ y -C(=O)alquilo C₁₋₃.

15

En otra realización, R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en H, F, OCH₃, OCHF₂ y -C(=O)alquilo C₁₋₃.

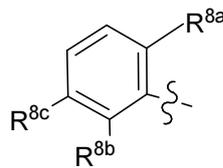
En otra realización, R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H, F y Cl.

En otra realización, R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y F.

20

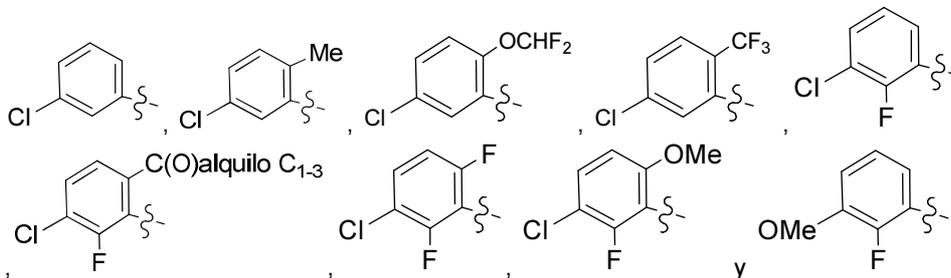
En otra realización, R^{8c} es Cl.

En otra realización, G¹ es



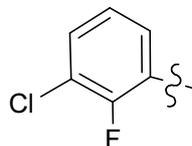
25

y se selecciona del grupo que consiste en



30

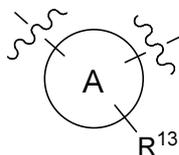
En otra realización, G¹ es



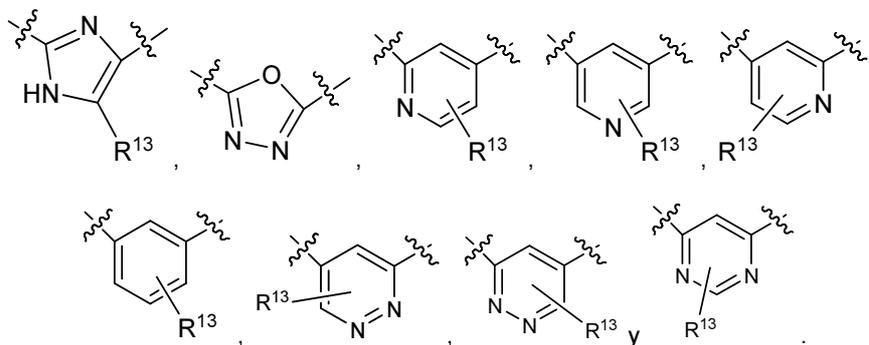
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (I), (II), (III), (IV) y (V), o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el anillo A se selecciona independientemente del grupo que consiste en imidazol, oxadiazol, piridina, piridinona, pirimidina, piridazina, piridazinona y fenilo.

5

En otra realización,

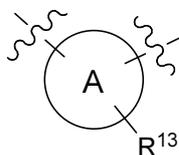


10 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

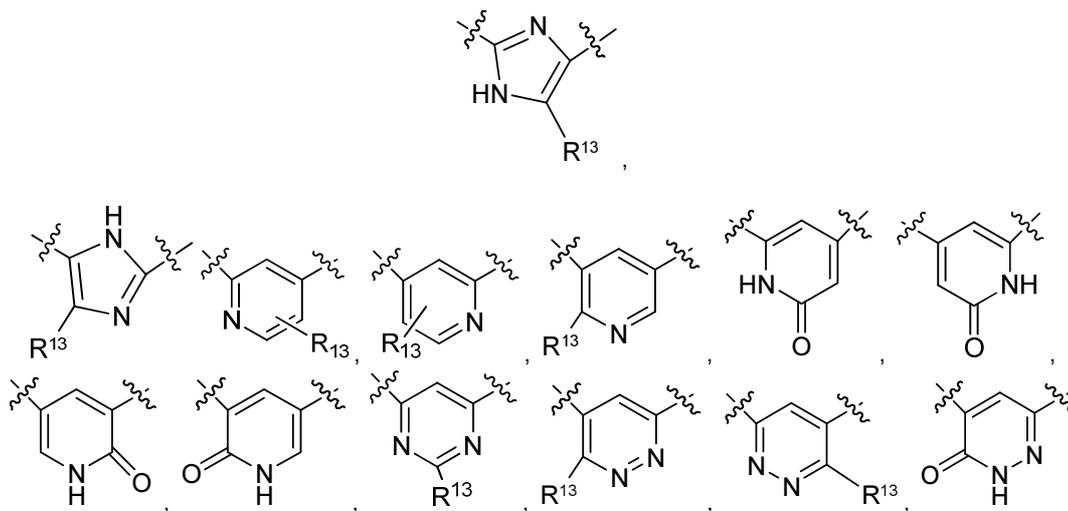


15

En otra realización,

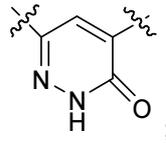


20 se selecciona independientemente del grupo que consiste en el anillo A seleccionado del grupo que consiste en

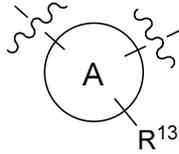


25

y

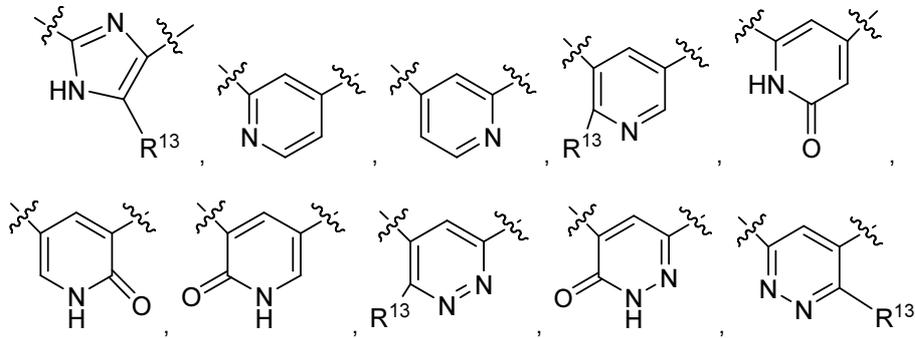


En otra realización,



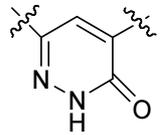
5

se selecciona independientemente del grupo que consiste en



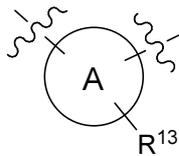
10

y



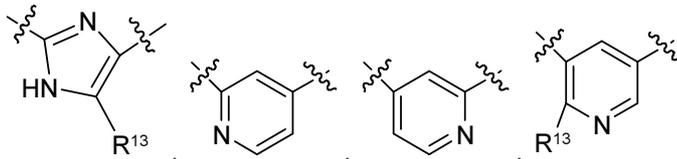
15

En otra realización,

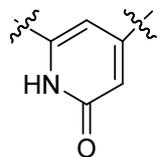


20

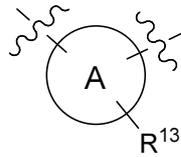
se selecciona independientemente del grupo que consiste en



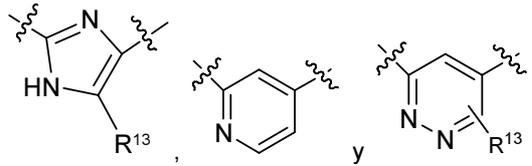
25 y



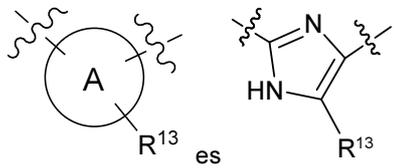
En otra realización más,



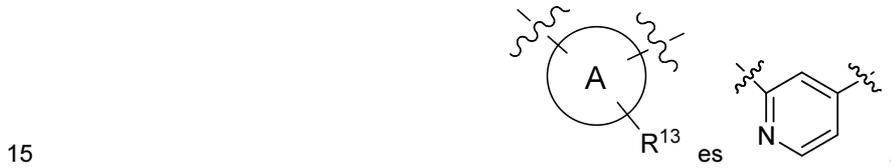
5 se selecciona del grupo que consiste en



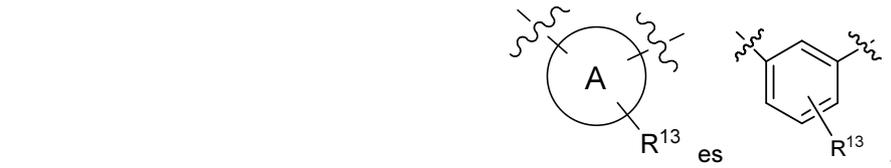
10 En otra realización,



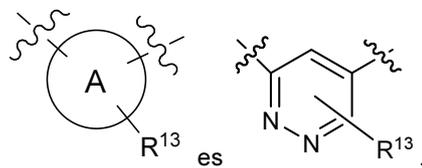
En otra realización,



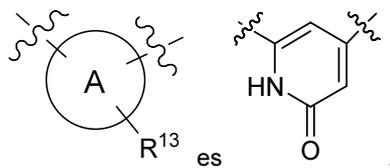
En otra realización,



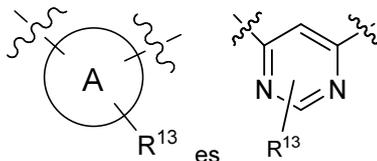
20 En otra realización,



25 En otra realización,



En otra realización,



- 5 En una realización, X¹ se selecciona del grupo que consiste en alquileno C₁₋₃ y alquenileno C₂₋₄; en el que el alquileno y el alquenileno están opcionalmente sustituidos con OH y alquilo C₁₋₄; como alternativa, uno o dos de los átomos de carbono del alquileno y alquenileno se pueden reemplazar por O, S(O)_p, NH, N(alquilo C₁₋₄), CONH o CON(alquilo C₁₋₄).
- 10 En otra realización, X¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-CH₂-, -CH=C_H-, -CH=C(alquilo C₁₋₄)-, -C(alquilo C₁₋₄)=C_H-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CF₂-, -(CH₂)₄CH(CF₃)-, -CH₂NHCO-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CONH-, -CH₂-CONH-CH₂-, -CH₂-CON(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-CON(alquilo C₁₋₄)-(CH₂)₃- y -CH₂CH(OH)(CH₂)₂-.
- 15 En otra realización, X¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH=C_H-, -C(Me)=C_H- y -CH₂NH-.
- En otra realización, X¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH=CH y -C(Me)=CH.
- En otra realización, X¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -CH=C_H-.
- 20 En otra realización, X¹ es -CH₂-;
- X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alquileno C₂₋₄ y alquenileno C₂₋₄, en el que alquileno C₂₋₄ y alquenileno C₂₋₄ están opcionalmente sustituidos con R¹ y R²; como alternativa, uno o más de los átomos de carbono del alquileno se pueden reemplazar por O y C=O;
- 25 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, OH, NH₂, haloalquilo C₁₋₄, -OCHF₂, -OCF₃.
- En otra realización, X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en -CR¹R²-CR¹R²-, -CR¹R²-CR¹R²-CR¹R²- y -CR¹=CR²CR¹R²-, en donde uno o más -CR¹R²- se pueden reemplazar por O o C=O.
- 30 En otra realización, X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CHCH₂-, -CH=C(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -C(alquilo C₁₋₄)=CHCH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CF₂-, -(CH₂)₃CH(CF₃)-, -CH₂NHCO-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -CH₂CONH-, -CH₂-CONH-CH₂-, -CH₂-CON(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-CON(alquilo C₁₋₄)-(CH₂)₃- y -CH₂CH(OH)(CH₂)₂-.
- 35 En otra realización, X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂ y CH=CHCH₂.
- En otra realización, X^{1a} es -CH₂CH₂-.
- 40 En una realización, X² se selecciona del grupo que consiste en CHR¹¹, O, NH y N(alquilo C₁₋₄).
- En una realización, X³ es CR¹² o N, siempre que cuando X² sea O, NH y N(alquilo C₁₋₄), X³ sea CR¹².
- En otra realización, X² es CHR¹¹, X³ es CR¹² o N.
- 45 En otra realización, X² y X³ son CH₂.
- En otra realización, X² es CH₂ o CHCH₃, X³ es N.
- 50 En otra realización, X² es O, X³ es CH₂ o CHCH₃.
- En otra realización, X² es NH, X³ es CH₂ o CHCH₃.
- En una realización, X² se selecciona del grupo que consiste en CHR¹¹, C=O, O, NH y N(alquilo C₁₋₄).
- 55 En otra realización, X² es C=O, X³ es N.
- En otra realización, X² es C=O, X³ es CH₂.
- 60 En otra realización, X² es NMe, X³ es CH₂.

En otra realización, X³ es N, R⁷ es C=O.

En una realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄ e hidroxilo.

5 En otra realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄.

En otra realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo.

10 En una realización, R² se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄.

En otra realización, R² se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H y metilo.

15 En una realización, R³ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, haloalquilo, C(O)OH, C(O)O-R¹⁵, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)NHR⁹, C(O)N(alquil C₁₋₄)R⁹, en el que R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; o R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R¹⁴; R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclo de 4 a 7 miembros y bencilo, y dichos grupos están opcionalmente sustituidos con OH, OMe y halógeno.

20 En otra realización, R³ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, haloalquilo, C(O)OH y C(O)O(alquilo C₁₋₄).

En otra realización, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; como alternativa, R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O.

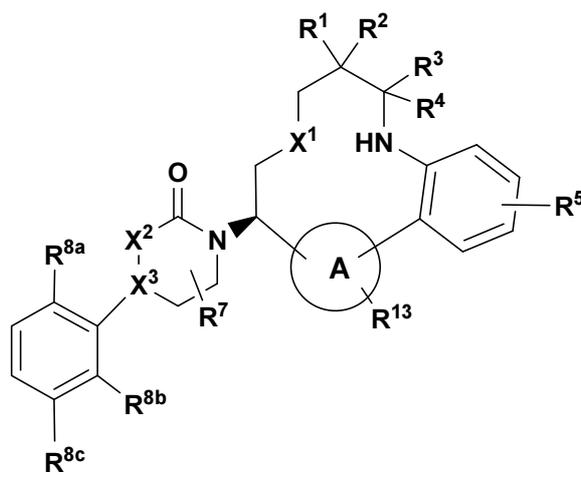
25 En una realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, CF₃, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₄, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₄), NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂OH, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)NH(alquil C₁₋₄)N[heterociclo de 5 a 6 miembros], -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CONH₂.

30 En otra realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, CONH₂, CO₂-alquilo C₁₋₄, COOH, CN, OH y O-alquilo C₁₋₄.

35 En otra realización, R⁵ es NHC(O)O-alquilo C₁₋₄.

En otra realización, R⁵ es NHC(O)OMe.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VI):



45 o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros;
X¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁₋₄ y alquilenilo C₂₋₄; uno o más de los átomos de carbono del alquilenilo y alquilenilo se pueden reemplazar por O, S(O)_p, NH y N(alquilo C₁₋₄);
X² se selecciona del grupo que consiste en CHR¹¹, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

X³ es CR¹² o N, siempre que cuando X² sea O, NH y N(alquilo C₁₋₄), X³ sea CR¹²;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆ e hidroxilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

5 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, haloalquilo, C(O)OH, C(O)O-R¹⁵, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)NHR⁹, C(O)N(alquilo C₁₋₄)R⁹;

10 R⁵ se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄; CF₃, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₄, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₄), NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂OH, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)NH(alquil C₁₋₄)N[heterociclo de 5 a 6 miembros], -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CONH₂;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y OH;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo, etilo e isopropilo;

15 R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

20 como alternativa, R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R¹⁴;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

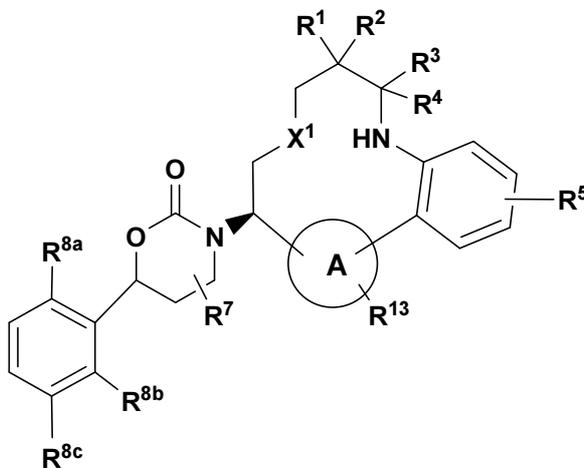
R¹² se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, =O, halógeno, alquilo C₁₋₆, CF₃ y CN;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno y alquilo C₁₋₆; y

25 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclo de 4 a 7 miembros y bencilo; estos grupos están opcionalmente sustituidos con OH, OMe y halógeno; p, en cada caso, se selecciona de 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VII):



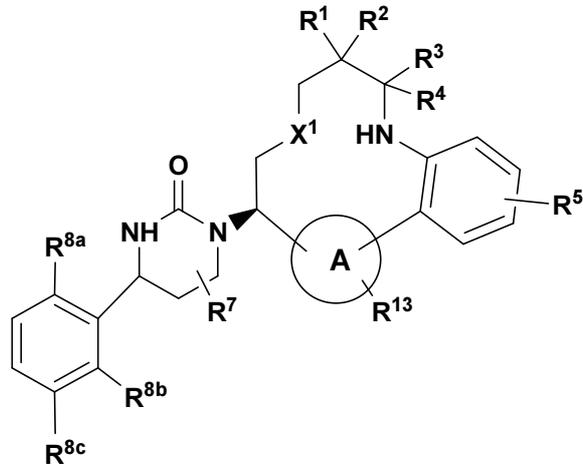
30

(VII)

o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que las variables tienen los significados definidos en la Fórmula (VI).

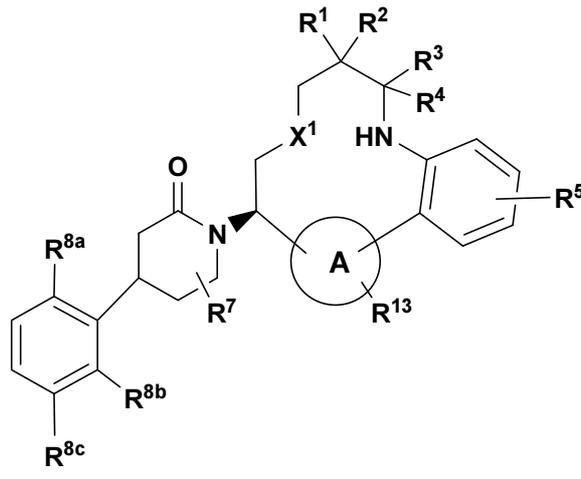
35

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VIII):



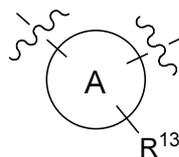
- 5 o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que las variables tienen los significados definidos en la Fórmula (VI).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IX):

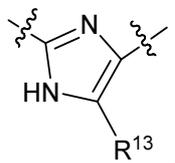


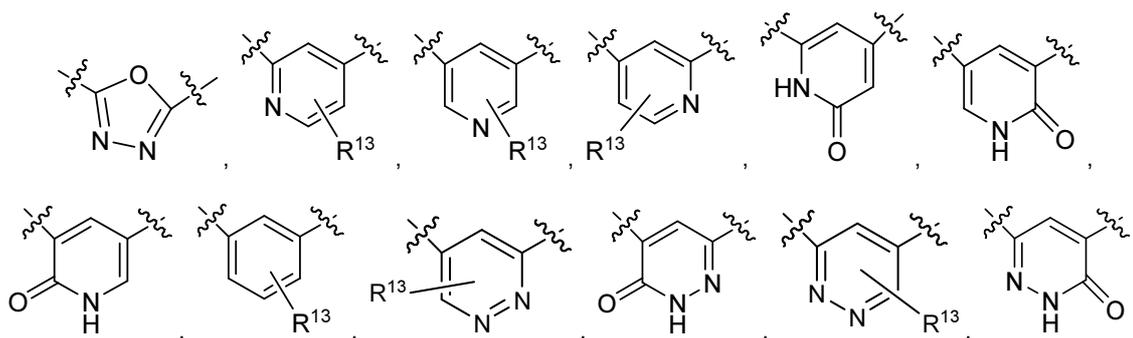
- 10 o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que las variables tienen los significados definidos en la Fórmula (VI).

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (VI), (VII), (VIII) y (IX) o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

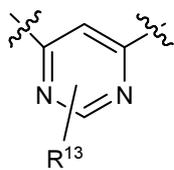


- 20 se selecciona del grupo que consiste en





5 y



- 10 X¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₄)-, -CH₂-CH₂-, -CH=C_H-, -CH=C(alquilo C₁₋₄)-, -C(alquilo C₁₋₄)=C_H-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂NH- y -NHCH₂-;
- R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en H, F, OCH₃ y OCHF₂;
- R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y F;
- R^{8c} es Cl;
- 15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;
- R² se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, C(O)OH y C(O)O(alquilo C₁₋₄);
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;
- como alternativa, R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O;
- 20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, CONH₂, CO₂-alquilo C₁₋₄, COOH, CN, OH y O-alquilo C₁₋₄; preferentemente, R⁵ es NHC(O)O-alquilo C₁₋₄.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjunto de compuestos ejemplificados en la presente solicitud.

25 En otra realización, los compuestos de la presente invención presentan valores de K_i del factor XIa ≤ 10 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención presentan valores de K_i del factor XIa ≤ 1 μM.

30 En otra realización, los compuestos de la presente invención presentan valores de K_i del factor XIa ≤ 0,5 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención presentan valores de K_i del factor XIa ≤ 0,1 μM.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

40 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, un tautómero, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 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, un tautómero, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención.

50

En otra realización, la presente invención proporciona un intermediario para fabricar un compuesto de la presente invención.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que también comprende agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales consisten en un inhibidor plaquetario o en una combinación de estos. Preferentemente, los inhibidores plaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de estos.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

20 En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente terapéutico es, al menos, un agente seleccionado de un segundo inhibidor del factor Xa, un agente anticoagulante, un inhibidor plaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es, al menos, un agente seleccionado de warfarina, heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, pentasacáridos sintéticos, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfapyrazone, piroxicam, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, desulfatohirudin, activador plasminógeno tisular, activador plasminógeno tisular modificado, anistreplase, uroquinasa y estreptoquinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es, al menos, un inhibidor plaquetario. Preferentemente, los inhibidores plaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de estos.

35 Los trastornos tromboembólicos incluyen trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Los ejemplos de trastornos tromboembólicos incluyen, entre otros, angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por dispositivos, implantes o procedimientos médicos en donde la sangre está expuesta a una superficie arterial que promueve la trombosis.

45 En otra realización, la presente invención proporciona al menos, uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno inflamatorio. Los ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, entre otros, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

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

55 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o consecutivo en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

60 Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra realización, a fin de describir realizaciones adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Asimismo, cualquier elemento de una realización tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las realizaciones para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

65 En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan dichos isómeros.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos Cis y trans (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los compuestos de la presente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutral) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de estos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redispone, en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros cuya constitución es idéntica y que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a un par de especies moleculares donde uno es imagen especular del otro y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o la expresión "mezcla racémica" se refieren a una composición de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición se encuentra desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de los átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en la presente para indicar configuraciones atómicas con respecto a una molécula nuclear, y se pretende usarlos como se define en la literatura (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula de no ser superponible con su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o mezcla no racémica de moléculas quirales rota en un plano de luz polarizada.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "alquilo" o "alquileno" incluyen grupos de hidrocarburo saturados alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno) incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀ alquilo. De manera adicional, por ejemplo, "C₁ a C₆ alquilo" o "C₁-C₆ alquilo" denotan un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con, al menos, un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usan "C₀ alquilo" o "C₀ alquileno", denotan un enlace directo.

Los términos "alquenilo" o "alquenileno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono y uno o más, preferentemente, uno o dos, enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno) incluyen grupos C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alquenilo. Los ejemplos de alquenilo incluyen, entre otros, 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 y 4-metil-3-pentenilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Las expresiones "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi) incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se definió anteriormente con una cantidad de átomos de carbono unidas a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

Los términos "halo" o "halógeno" incluyen fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). El término "haloalquilo" incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆" incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Las expresiones "cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" incluyen grupos C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇ cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

Tal como se usan en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" incluyen cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, o cualquier anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalin), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralin). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", este incluye "arilo". Un anillo en puente ocurre cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre se convierte en un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Tal como se usan en el presente documento, las expresiones "carbociclo bicíclico" o "grupo carbociclo bicíclico" significan un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9- o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo de benzo fusionado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de grupos carbocíclicos bicíclicos son, entre otros, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Las porciones de arilo se conocen y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (13ª Edición), J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). Las expresiones "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refieren a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" se pueden sustituir con 1 a 5 grupos, preferentemente, 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Tal como se usa en el presente documento, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo se puede sustituir opcionalmente con 1 a 5 grupos, preferentemente, de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Tal como se usa en el presente documento, "heterociclo" o "grupo heterocíclico" significan un anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o un anillo heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13- o 14 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; e incluyen cualquier grupo policíclico en los que se fusiona cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente se pueden sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benziazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo,

cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, 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, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofurano, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofurano, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-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 ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofurano, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Tal como se usan en el presente documento, las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es 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 se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos son, entre otros, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinilo.

Tal como se usan en el presente documento, "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos que incluyen, al menos, un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Los anillos en puente ocurren cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos no adyacentes o átomos de nitrógeno. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre se convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

5 Cuando un anillo punteado se usa en una estructura anular, esto indica que la estructura anular puede ser saturada, parcialmente saturada o insaturada.

10 Como se indica en la presente, el término "sustituido" significa que, al menos, un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en porciones aromáticas. Cuando un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se sustituye con un grupo carbonilo o un enlace doble, significa que el grupo carbonilo o el enlace doble es parte (es decir, está dentro) del anillo. Los enlaces dobles del anillo, Tal como se usa en el presente documento, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

15 Cuando existan átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir a N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de esta invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N→O).

20 Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Por ello, por ejemplo, si se muestra que un grupo se sustituye con 0-3 grupos R, dicho grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta tres grupos R, y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R. Asimismo, se admiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

30 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula determinada, dicho sustituyente puede unirse mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se permiten solo si las combinaciones resultan en compuestos estables.

35 La frase "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance buen criterio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

40 Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos, en donde el compuesto de origen se modifica elaborando las sales ácidas o básicas de este. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isetiónico.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

60 Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A fin de brindar ejemplos generales y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo, y tiene el doble de masa que el hidrógeno común. El deuterio se puede representar mediante símbolos, tales como ^2H o "D". En la presente, el término "deuterado", ya sea solo o que se use para modificar un compuesto o grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a los carbonos, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

65

Por lo general, los compuestos de la invención rotulados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado rotulado de manera isotópica en lugar de un reactivo no rotulado. Estos compuestos tienen varios usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para

5 determinar la capacidad que tiene un posible compuesto farmacéutico de ligarse a proteínas o receptores diana o de formar imágenes de los compuestos de la presente invención ligados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" se refieren a un compuesto que es lo suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo,

10 S(O)₂H ni S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas solventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la unión al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas solventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas solventes en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas solventes. El "solvato" abarca tanto solvatos de solución-fase como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En el estado de la

15 técnica se conocen varios métodos de solvatación.

Las abreviaturas que se usan en la presente se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Esp. de masa" para espectroscopía de masa, "ESI" para espectrometría de masa por ionización de electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa delgada, "NMR" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hertz, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones esteroquímicas

25 conocidas por los expertos en la materia.

30

35

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano

DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
cADN	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimtilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimtilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminetetraacético
(<i>S</i> , <i>S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)bencen(1,5-ciclooctadien)rodio(I)
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	dietiléter
EtOH	Etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(fenilmetil)(triaciclohexilfosfin)rutenio de (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperaxin-1-etansulfónico
Hex	Hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo de salida
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	Metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometansulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
Pd/C	paladio sobre carbón
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]dicloropaladio(II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño(II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilammonio

TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido del ácido propanfosónico
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica.

5 IV. BIOLOGÍA

Si bien la coagulación sanguínea es esencial para la regulación de la hemostasia en el organismo, también está involucrada en muchas patologías. En el caso de la trombosis, puede formarse un coágulo de sangre, o trombo, y obstruir la circulación en forma local, lo que provoca isquemia y daño orgánico. Como alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo puede desplazarse y, luego, quedar atrapado en un vaso distal, donde nuevamente provoca isquemia y daño orgánico. Las enfermedades que surgen como consecuencia de trombos patológicos se denominan, conjuntamente, trastornos tromboembólicos e incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en la cavidad cardíaca, ictus isquémica, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, accidente isquémico transitorio y embolia pulmonar. Además, la trombosis ocurre en superficies artificiales en contacto con la sangre, incluidos los catéteres, stents, válvulas cardíacas artificiales y membranas de hemodiálisis.

Algunas afecciones aumentan el riesgo de desarrollar trombosis. Por ejemplo, alteraciones de la pared de los vasos, cambios en el flujo de sangre y alteraciones en la composición del compartimento vascular. Estos factores de riesgo se conocen, en forma colectiva, como tríada Virchow. (Colman, R.W. et al., eds., *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, 5ª Edición, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)).

Los agentes antitrombóticos, con frecuencia, se administran a los pacientes que presentan riesgo de desarrollar enfermedades tromboembólicas debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la tríada de Virchow, a fin de prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en el entorno de una cirugía ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y de rodilla), con frecuencia, se administra un agente antitrombótico antes de un procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico contrarresta el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones del flujo vascular (estasis), la posible lesión quirúrgica a la pared de los vasos, así como los cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo del uso de un agente antitrombótico para la prevención primaria es la administración de dosis de aspirina, un inhibidor de la activación plaquetaria, en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo conocidos en este entorno incluyen la edad, el sexo masculino, la hipertensión, la diabetes mellitus, las alteraciones lipídicas y la obesidad.

Los agentes antitrombóticos también se indican para la prevención secundaria, después de un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones en el factor V (también conocido como factor V Leiden) y factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo) reciben dosis con anticoagulantes, a fin de evitar que vuelvan a ocurrir episodios de trombosis venosa. Otro ejemplo corresponde a la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio agudo o síndrome coronario agudo. En un entorno clínico, una combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas) se puede usar para prevenir un segundo evento trombótico.

Los agentes antitrombóticos también se administran a fin de tratar el estadio de la enfermedad (es decir, deteniendo su desarrollo) después de que haya comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda reciben tratamiento con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o LMWH) a fin de prevenir el crecimiento de la oclusión venosa. Con el tiempo, estos agentes también causan una regresión del estadio de la enfermedad debido a que el equilibrio entre factores protrombóticos y vías anticoagulantes/profibrinolíticas se ve modificado en favor de las últimas. Los ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio agudo o síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento de oclusiones vasculares y que, con el tiempo, provocan una regresión de oclusiones trombóticas.

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

Una forma alternativa de inicio de la coagulación es conveniente cuando la sangre está expuesta a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular extracorpórea, injertos de vasos, sepsis bacteriana), en superficies celulares, receptores celulares, residuos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación de contacto. La absorción de superficie del factor XII produce un

cambio de la conformación en la molécula del factor XII, lo que facilita la activación de las moléculas del factor XII activas proteolíticas (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) presenta una cantidad de proteínas diana, incluidas precalicreína plasmática y factor XI. La calicreína plasmática activa también el factor XII, lo que produce una amplificación de la activación de contacto. Como alternativa, la serina proteasa proilicarboxipeptidasa puede

5 activar la calicreína plasmática en complejo con quinínogeno de alto peso molecular en un complejo multiproteico formado en la superficie de las células y matrices (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie responsable, en parte, de la regulación de la trombosis y la inflamación, y está mediada, al menos en parte, por vías fibrinolíticas, de complemento, de quinínogeno/quinina y otras vías humorales y celulares (para reseña, consulte Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and*

10 *Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación de contacto para enfermedades tromboembólicas está respaldada por el fenotipo de ratones con insuficiencia de factor XII. Más específicamente, los ratones con insuficiencia de factor XII recibieron protección contra la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis y de ictus, y el fenotipo de ratones con insuficiencia de XII era idéntico al de los ratones con insuficiencia de XI (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre corriente abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de ratones con insuficiencia de XII y XI sugiere que el sistema de activación de contacto podría cumplir una función importante en la activación del factor XI *in vivo*.

20 El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa tipo tripsina, y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace R369-I370 interno produce un cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena liviana (238 aminoácidos). La última contiene una tríada catalítica tipo tripsina típica (H413, D464 y S557). Se cree que la activación del factor XI mediante trombina ocurre en superficies cargadas en forma negativa, más probablemente, en la superficie de las plaquetas activadas. Las plaquetas contienen sitios

25 específicos (130-500/plaqueta) de alta afinidad (0,8 nM) para el factor XI activado. Después de la activación, el factor XIa permanece unido en la superficie y reconoce al factor IX como su sustrato macromolecular normal. (Gailani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000)).

30 Además de los mecanismos de retroactivación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de fibrinólisis activada por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los residuos de lisina y arginina del terminal C en la fibrina, lo que reduce la capacidad de la fibrina de mejorar el activador del plasminógeno tipo tisular (tPA) dependiente de la activación del plasminógeno. En presencia de los anticuerpos de FXIa, la lisis del coágulo puede ocurrir con más rapidez independientemente de la concentración de TAFI en plasma. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001).) Por ello, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y

35 profibrinolíticos.

La evidencia adicional de los efectos antritromboembólicos resultantes de dirigirse al factor XI deriva de ratones con insuficiencia de factor XI. Se ha demostrado que la carencia total de fXI protege a los ratones de la trombosis arterial carótica inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Asimismo, la insuficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de la carencia total de proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Asimismo, los anticuerpos que bloquean la función de reactividad cruzada en babuinos con respecto al factor XI humano brindan protección contra la trombosis por derivación arterial-venosa en babuinos (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)). La evidencia de un efecto antitrombótico de los inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa también se describe en la publicación de la patente estadounidense N.º 2004/0180855 A1. Estos estudios sugieren, en conjunto, que dirigirse al factor XI reducirá la propensión de enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

45

La evidencia genética indica que el factor XI no es necesario para la homeóstasis normal, lo que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo del factor XI en comparación con mecanismos antitrombóticos competidores. En contraposición con la hemofilia A (insuficiencia de factor VIII) o hemofilia B (insuficiencia de factor IX), las mutaciones del gen del factor XI que provocan insuficiencia de factor XI (hemofilia C) resultan solo en una diátesis hemorrágica de leve a moderada que se caracteriza, principalmente, por hemorragia posquirúrgica o postraumática, pero raramente espontánea. En la mayoría de los casos, la hemorragia posquirúrgica ocurre en tejido con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, la cavidad bucal y el sistema genitourinario). La mayoría de los casos se descubren de manera accidental por la prolongación prequirúrgica del aPTT (sistema intrínseco) sin antecedentes de hemorragia.

50

55

El aumento de la seguridad de la inhibición de XIa como una terapia anticoagulante también está respaldado por el hecho de que los ratones con inactivación del factor XI, en los que no se puede detectar la proteína del factor XI, presentan un desarrollo normal y tienen una expectativa de vida normal. No se informa evidencia de hemorragia espontánea. El aPTT (sistema intrínseco) se prolonga en forma genética dependiente de la dosis. Curiosamente, incluso, después de la estimulación intensa del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de hemorragia no se prolonga de manera considerable en comparación con las camadas silvestres y heterocigotas. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997).) En conjunto, estas observaciones sugieren que los altos niveles de inhibición del factor XIa se deberían tolerar. Esto surge en contraposición con los experimentos de direccionamiento génico con otros factores de

60

65

coagulación, excluido el factor XII.

La activación *in vivo* del factor XI se puede determinar mediante la formación de complejos con el C1 inhibidor o con alfa 1 antitripsina. En un estudio de 50 pacientes con infarto de miocardio agudo (AMI), aproximadamente, el 25 % de los pacientes presentó valores superiores al rango normal máximo del complejo ELISA. Este estudio puede considerarse evidencia de que, al menos, en una subpoblación de pacientes con AMI, la activación del factor XI contribuye con la formación de trombina (Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). Un segundo estudio establece una correlación positiva entre el alcance de la arteriosclerosis coronaria y el factor XIa en un complejo con alfa 1 antitripsina (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). En otro estudio, los niveles de factor XI superiores al percentil 90.º se asociaron a un aumento del riesgo de trombosis venosa de 2,2 veces (Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000)).

La calicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en el plasma a 35 a 50 µg/ml. La estructura genética es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de calicreína plasmática presenta 58 % de homología con respecto al factor XI. La activación proteolítica mediante el factor XIIa en un enlace I 389- R390 interno produce una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena liviana (248 aminoácidos). El sitio activo de calicreína plasmática se encuentra en la cadena liviana. La cadena liviana de calicreína plasmática reacciona con inhibidores de proteasa, incluidos alfa 2 macroglobulina e C1 inhibidor. Curiosamente, la heparina acelera considerablemente la inhibición de calicreína plasmática mediante antitrombina III en presencia de quinínogeno de alto peso molecular (HMWK). En la sangre, la mayoría de la calicreína plasmática circula en un complejo con HMWK. La calicreína plasmática escinde HMWK para liberar bradiquinina. La liberación de bradiquinina resulta en el aumento de la vasodilatación y permeabilidad vascular (para obtener una reseña, consulte Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)).

Asimismo, se prefiere encontrar compuestos nuevos con actividad mejorada en ensayos de coagulación *in vitro*, en comparación con inhibidores de serina proteasa, tal como el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) o tiempo de protrombina (PT). (para una descripción de los ensayos aPTT y PT, véase Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2nd Edition, pp. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).

Asimismo, se prefiere y resulta conveniente encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los inhibidores de serina proteasa conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplo y no son taxativas: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la semivida y la depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de concentración en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la responsabilidad de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad contra otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costos de fabricación o la viabilidad.

Los estudios preclínicos demostraron importantes efectos antitrombóticos de inhibidores del factor XIa de moléculas pequeñas en modelos de conejos y ratas de trombosis arterial, a dosis que preservan la hemostasis. (Wong P.C. et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, Abstract No. 6118, November 12-15, 2006; Schumacher, W. et al., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., *European Journal of Pharmacology*, 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* del aPTT mediante inhibidores XIa específicos es un buen indicio de eficacia en nuestros modelos de trombosis. Por ello, la prueba de aPTT *in vitro* se puede usar como un sustituto para la eficacia *in vivo*.

Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Tal como se usan en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente, en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estadio de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar el retroceso del estadio de enfermedad.

Tal como se usan en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo del estadio subclínico de la enfermedad en un mamífero, en particular, un ser humano, cuyo fin es reducir la probabilidad de que se alcance el estadio clínico de la enfermedad. Se seleccionan pacientes para la terapia preventiva sobre la base de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir un estado de enfermedad clínica en comparación con la población general. Las terapias "profilácticas" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no presenta el estadio clínico de la enfermedad, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de que se produzca, por segunda vez, un estadio clínico de la enfermedad o similar.

Tal como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" cubre terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de un estadio clínico de la enfermedad. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción de riesgo.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectivo cuando se administra solo o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en la presente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de ingredientes activos que producen el efecto preventivo o terapéutico, ya sea que se administren de manera combinada, serial o simultánea.

El término "trombosis", Tal como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (trombos, en plural); coagulación en un vaso sanguíneo, que puede provocar isquemia o infarto de tejidos suministrados por el vaso. El término "embolia", Tal como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción repentina de una arteria mediante un coágulo o material extraño que fue trasladado a su ubicación por el torrente sanguíneo. El término "tromboembolia", Tal como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el torrente circulatorio. La expresión "trastornos tromboembólicos" abarca trastornos "trombóticos" y "embólicos" (definidos anteriormente).

La expresión "trastornos tromboembólicos", Tal como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares o cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", Tal como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados, entre otros, de angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por dispositivos, implantes o procedimientos médicos en donde la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, entre otros: válvulas protésicas, válvulas artificiales, sondas permanentes, stents, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vasculares, dispositivos de asistencia ventricular, corazones o cavidades cardíacas artificiales, e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, entre otros, bypass cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

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

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

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

El término "ictus", Tal como se usa en el presente documento, se refiere a una apoplejía embólica o apoplejía aterotrombótica que surge de trombosis oclusiva en la arteria carótida primitiva, carótida interna o arterias intracerebrales.

Cabe destacar que la trombosis incluye la oclusión de los vasos (por ejemplo, después de una derivación) y la reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden resultar de afecciones que incluyen, entre otras, aterosclerosis, complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación auricular, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicamentos u hormonas y complicaciones del embarazo.

Con frecuencia, los trastornos tromboembólicos están asociados a pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo de la aterosclerosis incluyen, entre otros, el sexo masculino, la edad, la hipertensión, los trastornos lipídicos y la diabetes mellitus. Los factores de riesgo de la aterosclerosis son, a su vez, factores de riesgo para complicaciones de la aterosclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

De manera similar, la fibrilación auricular, con frecuencia, está asociada a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo de la fibrilación auricular y los trastornos tromboembólicos posteriores incluyen enfermedades cardiovasculares, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y varias anomalías cardíacas e hipertiroidismo.

Con frecuencia, la diabetes mellitus está asociada a la aterosclerosis y a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo del tipo más común, el tipo 2, incluyen, entre otros, los antecedentes familiares, la obesidad, el sedentarismo, la etnia, la alteración de la glucosa en ayunas previa o de la prueba de tolerancia a la glucosa, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o macrosomía, hipertensión, colesterol HDL bajo y síndrome del ovario poliquístico.

Los factores de riesgo de trombofilia congénita incluyen mutaciones de aumento de la función en factores de coagulación o mutaciones de pérdida de la función en las vías anticoagulantes o fibrinolíticas.

La trombosis también se asoció a varios tipos de tumores, por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, cáncer de próstata, neoplasias malignas gastrointestinales y linfoma de Hodgkins o no Hodgkins. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer particular en la población general (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). Por lo tanto, los tipos de cáncer más comunes asociados a trombosis en el hombre son el cáncer de próstata, el cáncer colorrectal, el cáncer cerebral, el cáncer pulmonar; y en las mujeres, el cáncer de mama, el cáncer de ovario y el cáncer pulmonar. La tasa de tromboembolia venosa (VTE) observada en pacientes con cáncer es considerable. Las tasas variantes de VTE en diferentes tipos de tumores están probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes con cáncer con riesgo de trombosis pueden poseer la totalidad o algunos de los siguientes factores de riesgo: (i) el estadio del cáncer (es decir, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) la cirugía y las terapias contra el cáncer, incluida la quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por ello, es una práctica clínica común administrar a pacientes que tienen tumores avanzados dosis de heparina o de heparina con bajo peso molecular, a fin de prevenir trastornos tromboembólicos. Una cantidad de preparaciones con heparina de bajo peso molecular han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para estas indicaciones.

Existen tres situaciones clínicas principales cuando se considera la prevención de VTE en un paciente con cáncer: (i) si el paciente se encuentra en cama durante largos períodos; (ii) si el paciente ambulatorio recibe quimioterapia o radiación; y (iii) si el paciente tiene catéteres venosos centrales permanentes. La heparina sin fraccionar (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes antitrombóticos eficaces en pacientes con cáncer a quienes se les realiza una cirugía. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001).)

A. Ensayos *in Vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación, factores XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa purificada relevante, respectivamente, y un sustrato sintético adecuado. La tasa de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico mediante la serina proteasa relevante se midió tanto en ausencia como en presencia de los compuestos de la presente invención. Los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente o a 37 °C. La hidrólisis del sustrato resultó en la liberación de pNA (para nitroanilina), que se controló en forma espectrofotométrica midiendo el aumento de la absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (amino metilcoumarina), que se midió en forma espectrofotométrica midiendo el aumento de la absorbancia a 460 nm con excitación a 380 nm. Una disminución en la tasa de cambio de absorbancia o fluorescencia indica la inhibición enzimática. Tales métodos son conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante inhibidora, K_i .

Las determinaciones del factor XIa se realizaron en 50 mM de amortiguador HEPES a pH 7,4 que contenía 145 mM de NaCl, 5 mM de KCl y 0,1 % de PEG 8000 (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se realizaron usando factor XIa humano purificado a una concentración final de 25-200 pM (Haematologic Technologies), y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,001 M.

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

Las determinaciones del factor IXa se realizaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, Refludan (Berlex) 0,0000001 M, base TRIS 0,05 M y 0,5 % de PEG 8000 a un pH de 7,4. Se agregó Refludan para inhibir pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales de factor IXa humano. Las determinaciones se realizaron usando factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración del ensayo final de 20-100 nM, y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafleur IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M.

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

Las determinaciones del factor XIIa se realizaron en 50 mM de amortiguador HEPES a pH 7,4 que contenía 145 mM de NaCl, 5 mM de KCl y 0,1 % de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando factor XIIa humano purificado a una concentración de 4 nM (American Diagnostica), y el sustrato sintético SPECTROZYME® #312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) a una concentración de 0,00015 M.

Las determinaciones de calicreína plasmática se realizaron en fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,1-0,2 M y 0,5 % de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando calicreína humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final 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.

Las determinaciones de trombina se realizaron en amortiguador de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,2 M y 0,5 % de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando alfa trombina humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) a una concentración del ensayo final de 200-250 pM, y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,0004 M.

La constante de Michaelis, K_m , para la hidrólisis del sustrato por parte de cada proteasa, se determinó a 25 °C o 37 °C. Los valores de K_i se determinaron haciendo reaccionar la proteasa con el sustrato en presencia del inhibidor. Las reacciones se dejaron reposar por períodos de 20-180 minutos (en función de la proteasa), y se midieron las velocidades (tasa de cambio de absorbancia o fluorescencia frente a tiempo). Se usaron las siguientes relaciones para calcular los valores de K_i :

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

para un inhibidor de competición con un sitio de unión; o

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

y

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

para un inhibidor competitivo

en donde:

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 restante (en general, bloqueada en cero);

B es la actividad máxima restante (en general, bloqueada en 1,0);

n es el coeficiente de Hill, una medida de la cantidad y cooperatividad de posibles sitios de unión a inhibidores;

C_{50} es la concentración de inhibidor que produce 50 % de inhibición en condiciones de 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 del sustrato.

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

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación se puede determinar usando un ensayo de coagulación estándar o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmático en presencia del inhibidor es indicativo de la anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido por el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este ensayo se pueden expresar como CI1,5x o CI2x, la concentración de inhibidor necesaria para aumentar el tiempo de coagulación en 50 o 100 %, respectivamente. Se descubren CI1,5x o CI2x mediante interpolación lineal del tiempo de coagulación relativo frente a las estructuras de concentración de inhibidor usando concentraciones de inhibidor que extienden CI1,5x o CI2x.

Los tiempos de coagulación se determinaron usando plasma humano normal citratado y plasma obtenido de una cantidad de especies animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Un compuesto se diluye en plasma empezando con una solución de reserva de 10 mM de DMSO. La concentración final de DMSO es de menos de 2 %. Los ensayos de coagulación del plasma se llevan a cabo en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). De manera similar, los tiempos de coagulación se pueden determinar de especies de animales o seres humanos que reciben dosis de compuestos de la invención.

El tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) se determina usando ALEXIN® (Trinity Biotech, Irlanda) o ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) de acuerdo con las instrucciones del prospecto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se agrega ALEXIN® o ACTIN® (0,05 ml) al plasma y se incuba durante 2 a 5 minutos. Se agrega cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se agrega cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.

El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (Thromboplastin C Plus® o Innovin®, Dade-Behring, Illinois) de acuerdo con las instrucciones del prospecto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se agrega tromboplastina (0,1 ml) al plasma para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se agrega tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

Los ejemplos que se describen a continuación se evaluaron en el ensayo del factor XIa descrito anteriormente y se descubrió que tienen actividad inhibidora del factor XIa. Se observó un rango de actividad inhibidora del factor XIa (valores de K_i) o $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM). La Tabla 1 a continuación enumera valores de K_i del factor XIa medidos para los siguientes ejemplos.

Tabla 1

Ejemplo N.º	K_i del factor XIa (nM)
4	3396,00
5	12,24
7	41,77
9	<5,00
13	<5,00
18	6,83
20	7,46
26	<5,00
32	2461,00
37	<5,00
40	24,42
48	<5,00
58	<5,00
70	<5,00
71	329,80
72	28,79
77	7,46
79	13,35
99	1926,00

100	<5,00
119	9,60
133	69,32
147	9,48
152	<5,00
158	983,80

B. Ensayos *in Vivo*

5 La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos se puede determinar usando modelos de trombosis *in vivo* relevantes, incluidos los modelos de trombosis de la arteria carótida inducidos eléctricamente *In Vivo* y los modelos de trombosis de derivaciones arterio-venosas en conejos *In Vivo*.

a. Modelo de trombosis de la arteria carótida inducidos eléctricamente *In Vivo* (ECAT)

10 El modelo ECAT en conejos, descrito por Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos macho Nueva Zelanda recibieron anestesia con quetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estas anestesias se suplementaron según fue necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnética en un segmento de una arteria carótida aislada para controlar el flujo de sangre. Los agentes o vehículos de prueba se administrarán (i.v., i.p., s.c., o de manera oral) antes o después del inicio de trombosis. El tratamiento farmacológico antes del inicio de la trombosis se usa para establecer un modelo de la capacidad de los agentes de prueba y reducir el riesgo de formación de trombosis, mientras que la administración de la dosis después del inicio se usa para establecer un modelo de la capacidad de tratar la enfermedad trombótica existente. La formación de trombos se induce mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar de acero inoxidable externo. El flujo de sangre de la carótida se mide continuamente durante un período de 90 min, a fin de controlar la oclusión inducida por trombos. El flujo de sangre de la carótida total durante 90 min se calcula mediante la regla trapezoidal. El flujo de la carótida promedio durante 90 min, luego, se determina convirtiendo el flujo total de sangre de la carótida durante 90 min al porcentaje de flujo de sangre de la carótida de control total, que resultaría si el flujo de sangre de control se hubiese mantenido continuamente durante 90 min. Las ED₅₀ (dosis que aumentó el flujo de sangre de la carótida promedio durante 90 min a 50 % del control) de los compuestos se estiman mediante un programa de regresión de cuadrados mínimos no lineales usando la ecuación E_{max} sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Modelo de trombosis de derivaciones arterio-venosas (AV) en conejos *In vivo*

30 El modelo de derivaciones AV en conejos, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos macho Nueva Zelanda recibieron anestesia con quetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estas anestesias se suplementaron según fue necesario. La arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral se aíslan y se cateterizan. Un dispositivo de derivación AV relleno con solución salina se conecta entre la arteria femoral y las cánulas venosas femorales. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza externa de tubo de Tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y en una pieza interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un hilo de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través de la derivación AV en la vena femoral. La exposición de la sangre que fluye a un hilo de seda induce la formación de un trombo importante. Cuarenta minutos después, la derivación se desconecta, y el hilo de seda cubierto con el trombo se pesa. Los agentes o vehículos de prueba se administrarán (i.v., i.p., s.c., o de manera oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores ID₅₀ (dosis que produce el 50 % de la inhibición de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión de cuadrados mínimos no lineales usando la ecuación E_{max} sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

45 El efecto antiinflamatorio de estos compuestos se puede demostrar en un ensayo de extravasación de colorante azul de Evans usando ratones con insuficiencia del inhibidor C₁-esterasa. En este modelo, los ratones recibieron dosis de un compuesto de la presente invención, el colorante azul de Evans se inyecta mediante la vena de la cola, y la extravasación del colorante azul se determina a través de medios espectrofotométricos de los extractos tisulares.

50 La capacidad de los compuestos de la presente invención de reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémico, por ejemplo, como se observó durante los procedimientos de cirugía cardiovascular extracorpórea, se pueden evaluar en sistemas de perfusión *in vitro*, o mediante procedimientos quirúrgicos extracorpóreos en mamíferos grandes, incluidos perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, reducción de la pérdida de plaquetas, reducción de complejos plaqueta/glóbulo blanco, reducción de niveles de elastasa de neutrófilos, reducción de la activación de factores de complemento y reducción de la activación y/o el consumo de las proteínas de activación de contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, quinógeno de alto peso molecular, inhibidores de C₁-esterasa).

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, en particular, trombina humana, calicreína plasmática humana y plasmina humana. Dada su reacción inhibidora, estos compuestos se indican para usar en la prevención o el tratamiento de reacciones fisiológicas, incluida la coagulación de sangre, fibrinólisis, inflamación y regulación de la presión arterial, y cicatrización de

5 heridas catalizadas por la clase de enzimas antes mencionada. Específicamente, los compuestos son útiles como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de la elevada actividad de trombina de las serinas proteasas antes mencionadas, tales como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el proceso de sangre a plasma para el diagnóstico y otros fines comerciales.

10 V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de dosis oral, por ejemplo, comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye formulaciones de liberación retardada o sostenida), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma

15 intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas las cuales usan formas de dosis conocidas por las personas del oficio de nivel medio del ámbito farmacéutico. También se pueden administrar solos, pero en general, se administrarán con un portador farmacéutico seleccionado sobre la base de la ruta de administración elegida y de la práctica farmacéutica estándar.

20 La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con, al menos, un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados por las personas del oficio de nivel medio para la administración de agentes activos desde el punto de vista biológico a animales, en particular, mamíferos, incluidos, entre otros, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, agentes conservantes, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes de suspensión,

25 agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y dispensantes, en función de la naturaleza del modo de administración y de las formas de administración de la dosis. Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Estos incluyen,

30 entre otros, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas. Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos portadores pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por varios

35 motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Las descripciones de portadores adecuados aceptables desde el punto de vista farmacéutico y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición (1990).

40 El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, naturalmente, según ciertos factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo 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 pueden determinar y recetar la cantidad

45 eficaz del fármaco necesario para evitar, contrarrestar o detener el avance del trastorno tromboembólico.

A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de alrededor de 0,01 a

50 alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día y, con máxima preferencia, de alrededor de 0,1 a alrededor de 20 mg/kg/día. Las dosis intravenosas más preferidas variarán de alrededor de 0,001 a alrededor de 10 mg/kg/minuto durante una infusión constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar de manera parenteral (por ejemplo, de

55 manera intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea). Cuando se administran de manera intravenosa o intraarterial, la dosis se puede aplicar de manera continua o intermitente. Además, la formulación se puede desarrollar para que el suministro intramuscular y subcutáneo garantice una liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de manera intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas que usan parches transdérmicos para la piel. Cuando se aplica como un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis, naturalmente, será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

65 En general, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados portadores farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con

respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

5 Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el fármaco activo se puede combinar con un portador inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, el fármaco oral se puede combinar con cualquier portador inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes de desintegración y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes que se usan en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, entre otros, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

20 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

25 Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos direccionables. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilspartamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrógeles.

30 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de alrededor de 1 miligramo a alrededor de 1000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosis. En general, en estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente en una cantidad de alrededor de 0,1-95 % en peso sobre la base del peso total de la composición.

35 Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar comprimidos compactos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para lograr la liberación continua de medicamentos durante un período de horas. Los comprimidos compactos se pueden recubrir con azúcar o con una película para disimular cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido del entorno, o se pueden recubrir de manera entérica para lograr la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

45 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

50 En general, los portadores adecuados para las soluciones parenterales son agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), soluciones de azúcar relacionadas y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol. Preferentemente, las soluciones para la administración parenteral contienen una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, de ser necesario, amortiguadores. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, parabeno de metilo o propilo y clorobutanol.

55 Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en esta área.

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

65 A modo orientativo, cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor plaquetario, una dosis diaria generalmente puede ser de alrededor de 0,01 a alrededor de 25 miligramos del

compuesto de la presente invención y de alrededor de 50 a alrededor de 150 miligramos del inhibidor plaquetario, preferentemente, de alrededor de 0,1 a alrededor de 1 miligramo del compuesto de la presente invención y de alrededor de 1 a alrededor de 3 miligramos de inhibidores plaquetarios por kilogramo del peso corporal del paciente.

5 En general, cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, una dosis diaria puede ser de alrededor de 0,1 a alrededor de 1 miligramo del compuesto de la presente invención por kilogramo del peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosis habitual cuando se administran solos se puede reducir en alrededor de 50-80 % cuando se administran con un compuesto de la presente invención.

10 En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera que si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que afecte la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y, además, minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también se puede recubrir de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca en el intestino. Otro enfoque involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional que evita a interacción con el otro componente.

25 Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosificación o en formas separadas, pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio una vez leída la presente descripción.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de abridores del canal de potasio, bloqueadores del canal de potasio, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores del intercambio de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, antiateroescleróticos, anticoagulantes, antitrombóticos, protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, antihipertensores, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, antihipertensores, antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes contra la osteoporosis, hormonoterapia reconstitutiva, moduladores del receptor hormonal, anticonceptivos orales, agentes contra la obesidad, antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, antiproliferativos, antineoplásicos, agentes contra el reflujo ulceroso y gastroesofágico, hormonas del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos de la tiroides, antiinfecciosos, antivirales, antibacterianos, antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias del perfil lipídico, agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico o una combinación de estos.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agentes antiarrítmicos, antihipertensores, anticoagulantes, antiplaquetarios, inhibidores de trombina, trombolíticos, fibrinolíticos, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del canal de potasio, un agente reductor del colesterol/lípidos o una combinación de estos.

50 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamate, dipiridamol, droxicam, diclofenac, sulfapyrazone, piroxicam, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudin, activador plasminógeno tisular, activador plasminógeno tisular modificado, anistreplase, uroquinasa, estreptoquinasa o una combinación de estos.

60 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en donde el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas del receptor de beta-adrenérgico, antagonistas del receptor de ETA, antagonistas del receptor dual de ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskiren) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de trombina, activadores contra la trombina III, activadores del cofactor de heparina II, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de caliceína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidor del factor IXa e inhibidor del factor Xa, o un inhibidor plaquetario seleccionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, bloqueadores de GP Ib/IX, antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1),

antagonistas del receptor activado por proteasa 4 (PAR-4), antagonistas del receptor de EP3 de prostaglandina E2, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor de P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa 1, aspirina o una combinación de estos.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales consisten en un inhibidor plaquetario o en una combinación de estos.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales consisten en el inhibidor plaquetario clopidogrel.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. "Administrado en combinación con" o "terapia de combinación" significa que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. De este modo, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

20 Los compuestos que se pueden administrar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, anticoagulantes, agentes contra la trombina, inhibidores plaquetarios, fibrinolíticos, hipolipidémicos, antihipertensores y antiisquémicos.

25 Otros agentes anticoagulantes (o inhibidores de la coagulación) que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (ya sea heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible en el comercio, por ejemplo, LOVENOX®), pentasacáridos sintéticos, inhibidores de trombina de acción directa que incluyen hirudina y argatroban, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA®, apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a y los descritos en WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 y WO 00/076970),
30 inhibidores del factor XIa e inhibidores de los TAFI y PAI-1 activados conocidos en el estado de la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidores plaquetarios" (o agentes antiplaquetarios) significa agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la acumulación, adhesión o secreción del contenido granular de las plaquetas. Estos agentes incluyen, entre otros, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos conocidos (NSAID), tales como acetaminophen, aspirina, codeine, diclofenac, doxicam, fentanyl, ibuprofeno, indomethacin, ketorolac, mefenamate, morfina, naproxen, phenacetin, piroxicam, sufentanil, sulfinpyrazone, sulindac y las sales o los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. De los NSAID, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros inhibidores plaquetarios adecuados incluyen antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatide, abciximab e integrelin),
40 antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de tromboxano-A-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamole, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tal como sildenafil), antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SC_{H-5}30348, SC_{H-2}03099, SC_{H-5}29153 y SC_{H-2}05831) y las sales o los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

45 Otros ejemplos de inhibidores plaquetarios adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor de ADP (adenosina difosfato), preferentemente, antagonistas de los receptores purinérgicos P2Y₁ y P2Y₁₂; P2Y₁₂ es aún de mayor preferencia. Los antagonistas del receptor de P2Y₁₂ preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor y cangrelor, y las sales o los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Ticlopidine y clopidogrel también son compuestos preferidos porque se sabe que tienen efectos más moderados que la aspirina en el tracto gastrointestinal en uso. Clopidogrel es un agente aún más preferido.

50 Un ejemplo preferido es una combinación triple de un compuesto de la presente invención, aspirina y otro inhibidor plaquetario. Preferentemente, el inhibidor plaquetario es clopidogrel o prasugrel, con mayor preferencia, clopidogrel.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidores de trombina" (o agentes antitrombina) indica inhibidores de la serina proteasa trombina. Al inhibir la trombina, se interrumpen varios procesos mediados por la trombina, tales como la activación plaquetaria mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la acumulación plaquetaria y/o la secreción de contenido plaquetario granular que incluye serotonina) y/o la formación de fibrina. La persona del oficio de nivel medio conoce varios inhibidores de trombina, y se considera que estos inhibidores se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente. Estos inhibidores incluyen, entre otros, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837, los descritos en WO 98/37075 y WO 02/044145 y las sales o los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
60 Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y péptidos del ácido borónico, tales como derivados del ácido a-aminoborónico del terminal C de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y sus análogos

de isotiuronio correspondientes. Tal como se usa en el presente documento, el término hirudina incluye derivados o análogos adecuados de hirudina, denominados en la presente hirólogos, tales como disulfatohirudina.

5 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agentes trombolíticos" (o agentes fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos) indica agentes que lisan los coágulos sanguíneos (trombosis). Estos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas de este, anistreplase, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplase (TNK), lanoteplase (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores del inhibidor del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo
10 activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, que incluye sales o profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Tal como se usa en el presente documento, el término "anistreplase" se refiere a un complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente europea N.º 028,489. Tal como se usa en el presente documento, el término "uroquinasa" indica una uroquinasa de cadena tanto doble como simple; esta última también se denomina en la presente prouroquinasa.

15 Los ejemplos de agentes reductores de lípidos/colesterol adecuados y las terapias del perfil lipídico para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin y otras estatinas), moduladores de la actividad de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (por ejemplo, inhibidores de HOE-402, PCSK9), fijadores del ácido biliar (por ejemplo, cholestyramine y colestipol), ácido nicotínico o sus derivados (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados del ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate y benzaifibrate) y otros moduladores alfa de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR), moduladores de PPAR delta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPAR gamma (por ejemplo, rosiglitazone), compuestos que tienen múltiple funcionalidad para modular la actividad de
20 varias combinaciones de PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta, probucol o sus derivados (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción del colesterol y/o inhibidores del vehículo Niemann-Pick tipo C1 (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia de los ésteres del colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de escualeno sintasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o mezclas de estos, inhibidores de coenzima de acilo A: colesteryl aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores de ACAT1/2 dual, inhibidores del transporte del ácido biliar del íleo (o inhibidores del transporte del ácido biliar codependiente de sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, moduladores alfa del receptor hepático X (LXR), moduladores beta de LXR, moduladores duales alfa/beta de LXR, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles de plantas y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles de plantas (por ejemplo, éster de sitostanol que se usa en la margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales de HDL
30 que activan el transporte inverso del colesterol (por ejemplo, derivados de apoAI o miméticos peptídicos de apoAI).

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo, como control o estándar de calidad, en pruebas o ensayos que involucran la inhibición de trombina, los factores VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. Estos compuestos se pueden proporcionar en un kit
40 comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que involucran trombina, los factores VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto le garantizaría al experimentador que el ensayo se llevó a cabo de manera adecuada y le proporcionaría una base para la comparación, en especial si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para
45 evaluar sus eficacias.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en ensayos de diagnóstico que involucran trombina, los factores VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. Por ejemplo, la presencia de trombina, de los factores VIIa, IXa, Xa XIa y/o de calicreína plasmática en una muestra desconocida se podría determinar mediante la adición del sustrato cromogénico pertinente, por ejemplo, S2366 para el factor XIa, a una serie de soluciones que contienen la muestra de prueba y, opcionalmente, uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de prueba, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, entonces podría concluirse que el factor XIa estaba presente.
55

Los compuestos extremadamente potentes y selectivos de la presente invención, aquellos que tienen valores de K_i inferiores o iguales a 0,001 μM con respecto a la proteasa diana y superiores o iguales a 0,1 μM con respecto a otras proteasas, también se pueden usar en ensayos de diagnóstico que involucran la cuantificación de trombina, de factores VIIa, IXa, Xa, XIa y/o de calicreína plasmática en las muestras séricas. Por ejemplo, la cantidad de factor XIa en las muestras séricas podría determinarse mediante la titulación cuidadosa de la actividad de proteasa en presencia del sustrato cromogénico pertinente, S2366, con un inhibidor del factor XIa potente y selectivo de la presente invención.
60

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación pretende incluir, entre otros, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en
65

donde la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal de este farmacéuticamente aceptable; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (como se definió previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. La expresión "que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el ítem dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para la fabricación, el almacenamiento, el envío y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente pretende abarcar una botella, una jarra, un vial, un matraz, una jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, entre otros, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsos (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto se puede unir físicamente a la parte exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción, o se puede hallar en el interior del segundo recipiente sin ningún tipo de sujeción física al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información provista es determinada por un ente regulador a cargo del área donde se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la FDA). Con preferencia, el prospecto proporciona específicamente indicaciones para las cuales la composición farmacéutica fue aprobada. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferentemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se formó (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

Otras características de la invención serán evidentes al analizar la siguiente descripción de las realizaciones ilustrativas que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitarla. Los siguientes ejemplos se prepararon, asilaron y caracterizaron con los métodos descritos en la presente.

VI. ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENERAL

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante varios métodos disponibles para las personas del oficio de nivel medio en el campo de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas de síntesis general para preparar los compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que puede usar una persona del oficio de nivel medio para preparar los compuestos descritos en la presente. Los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención a temperatura ambiente serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio. Además, las diversas etapas de las síntesis se pueden realizar en secuencias alternas para obtener los compuestos deseados.

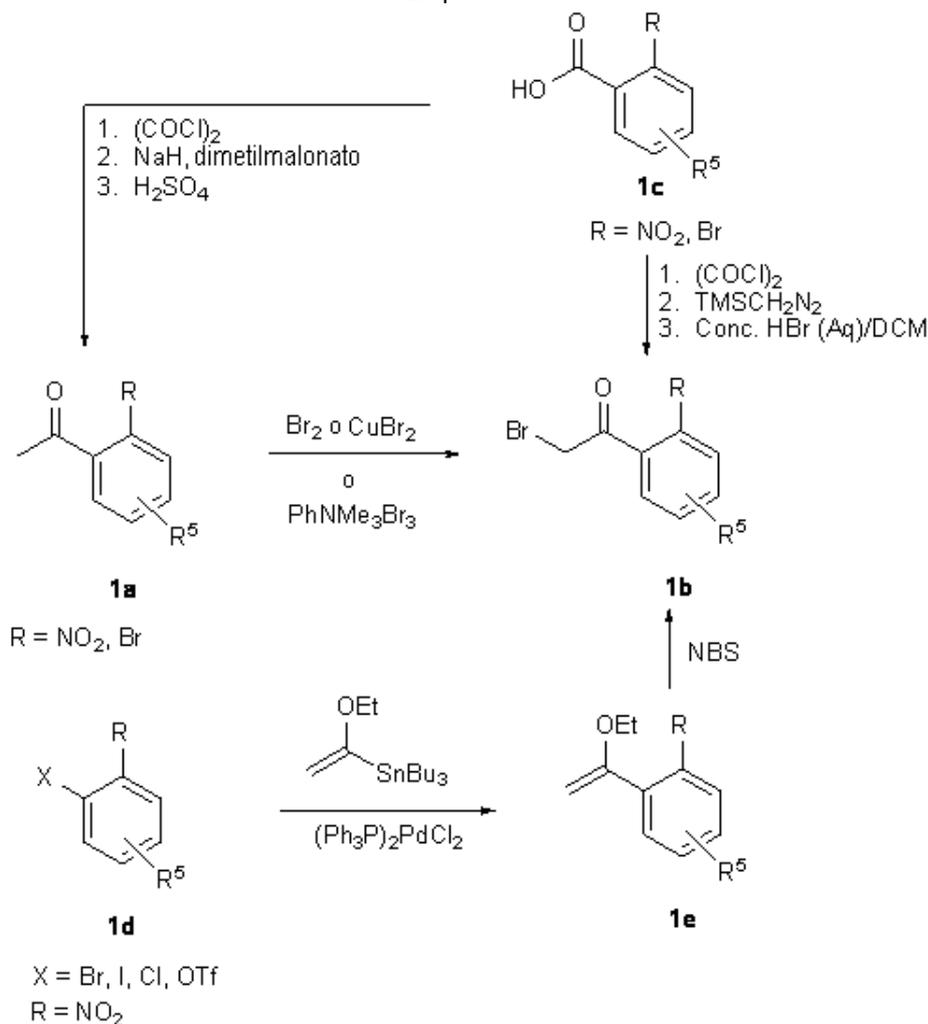
Los ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados con los métodos descritos en los esquemas generales se proporcionan en la sección de intermediarios y ejemplos que se indica más adelante. La preparación de ejemplos homoquirales se puede realizar a temperatura ambiente mediante las técnicas conocidas por una persona del oficio de nivel medio. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar mediante la separación de productos racémicos por medio de HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo se pueden preparar con los métodos conocidos para obtener productos enriquecidos en forma enantiomérica. Estos incluyen, entre otros, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los intermediarios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, lo cual proporciona productos enriquecidos en forma enantiomérica luego de la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el arte de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por la persona del oficio de nivel medio. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un solvente o en una mezcla de solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Una persona del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se

proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

- 5 Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una explicación con autoridad que describe muchas alternativas para el médico experto es Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley-Interscience (2006)).
- 10 Ciertos análogos de 2-bromoacetofenona (**1b**) que no están disponibles en el comercio, pero que se usan en la presente invención, se pueden sintetizar de los materiales de inicio disponibles en el comercio, como se describe en el Esquema 1. Los derivados de acetofenona **1a** se pueden tratar con un agente de brominación, tal como bromo en un solvente, tal como cloroformo para obtener **1b**. Como alternativa, los derivados de acetofenona **1a** se pueden
- 15 tratar con bromuro de cobre (II) en un solvente, tal como acetato de etilo, a temperatura elevada o con tribromuro de feniltrimetilamonio en un solvente, tal como THF, a baja temperatura para obtener **1b**. Los derivados del ácido benzoico **1c** se pueden tratar secuencialmente con cloruro de oxalilo en un solvente adecuado, tal como DCM, que contiene unas pocas gotas de DMF y, luego, se puede tratar con trimetilsilildiazometano en un solvente adecuado o en una combinación de solventes, tal como ACN y hexano. El intermediario diazocetona se aísla y trata con ácido bromhídrico acuoso y DCM para obtener **1b**. Como alternativa, los derivados del ácido benzoico **1c** se pueden
- 20 convertir en los derivados de acetofenona **1a** en tres etapas como se describe en el Esquema 1. Como alternativa, el acoplamiento de Stille entre un haluro o triflato de arilo sustituido de manera adecuada y tributil-(1-etoxivinil)estannano con un catalizador de paladio, tal como dicloruro de *bis*-(trifenilfosfina)paladio, en un solvente adecuado, tal como tolueno, a temperatura elevada produce el enoléter **1e**, que luego se puede convertir en **1b** con N-bromosuccinimida.
- 25

Esquema 1:

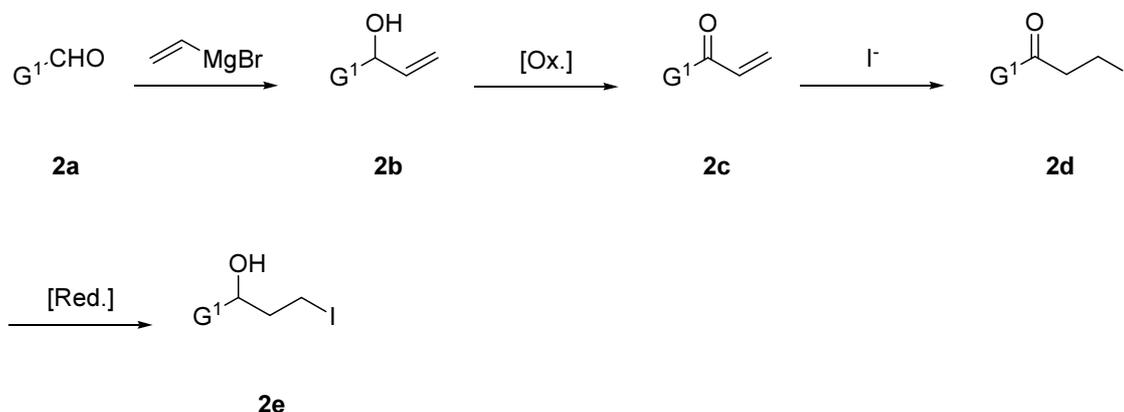


Los carbamatos cíclicos de la presente invención pueden derivar del Intermediario **2e** que, a su vez, puede derivar

del aldeído **2a** mediante el tratamiento con Grignard de vinilo y la posterior oxidación para obtener 2-propenona **2c**. La adición de Michael de yodo a **2c**, y posteriormente, la reducción, proporciona 3-iodo-1-propanol **2e** que se usa para alquilar aminas primarias y secundarias.

5

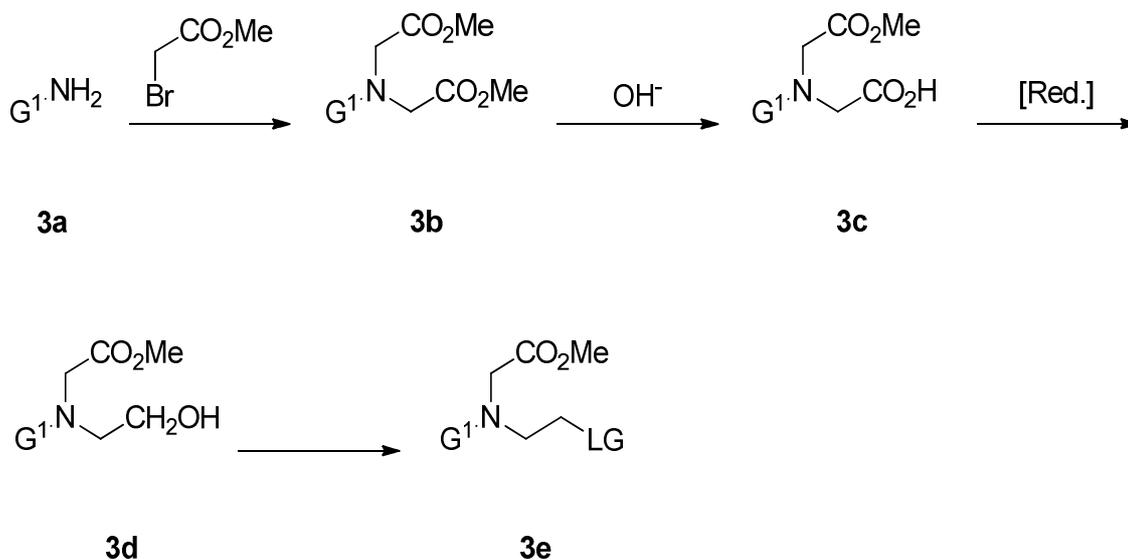
Esquema 2



10

Los compuestos que contienen ceto-piperazina de la presente invención pueden derivar del intermediario en común **3e** que, a su vez, puede derivar de la amina **3a** mediante alquilación con bromoacetato de metilo para obtener **3b**. La hidrólisis de **3b** en ácido carboxílico **3c** y la posterior reducción proporciona alcohol **3d**. La conversión del alcohol de **3d** en un grupo saliente (LG) adecuado proporciona **3e** que se puede usar para alquilar aminas adecuadas.

Esquema 3



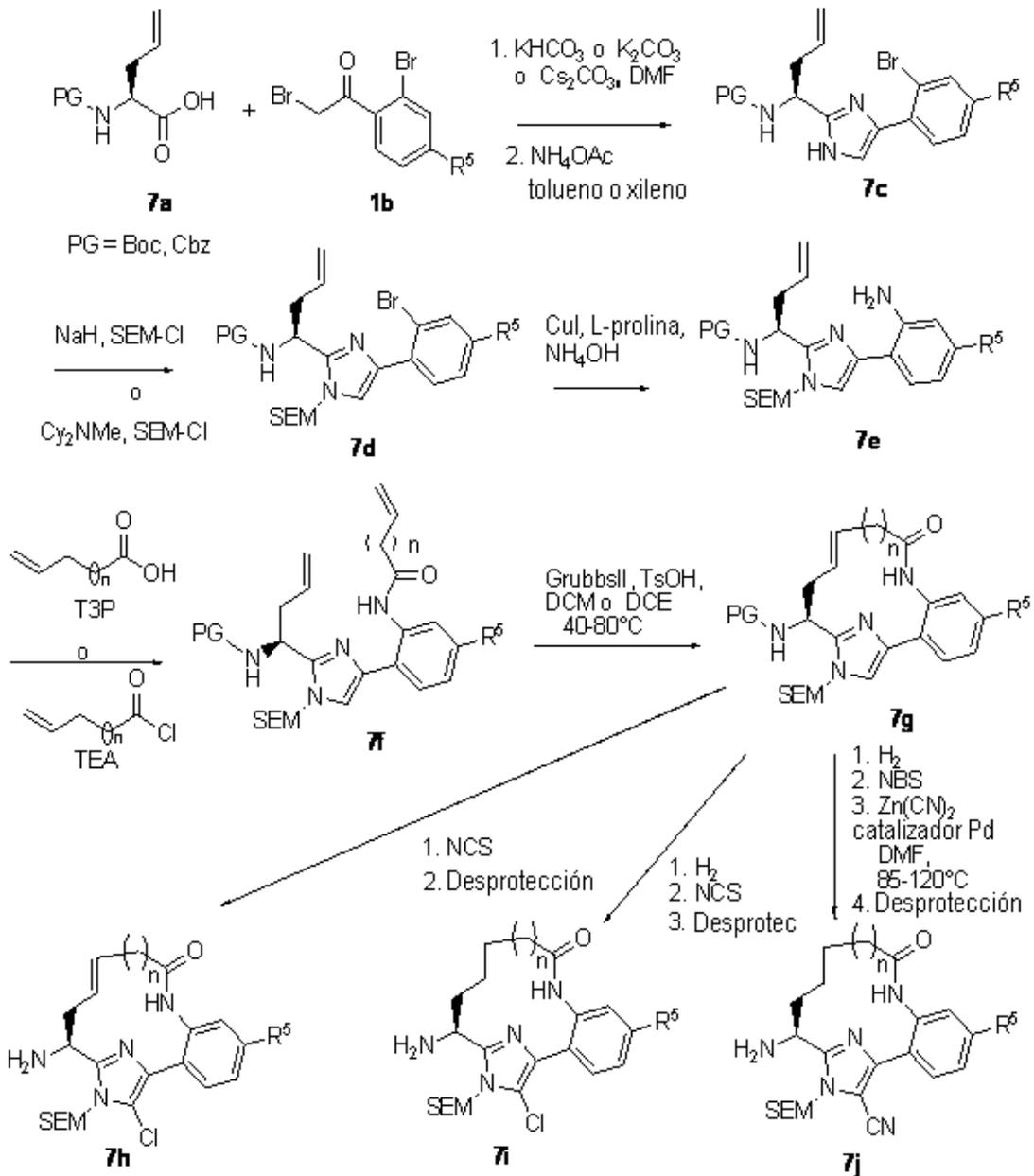
15

20

Los compuestos que contienen lactama de la presente invención pueden derivar del intermediario en común **4d** que, a su vez, puede derivar del aldeído **2a** mediante condensación con acetoacetato de metilo para obtener **4a**. La hidrólisis de **4a** en ácido carboxílico **4b** y la posterior reducción proporciona alcohol **4c**. La conversión del alcohol de **4c** en un grupo saliente (LG) adecuado proporciona **4d** que se puede usar para alquilar aminas adecuadas.

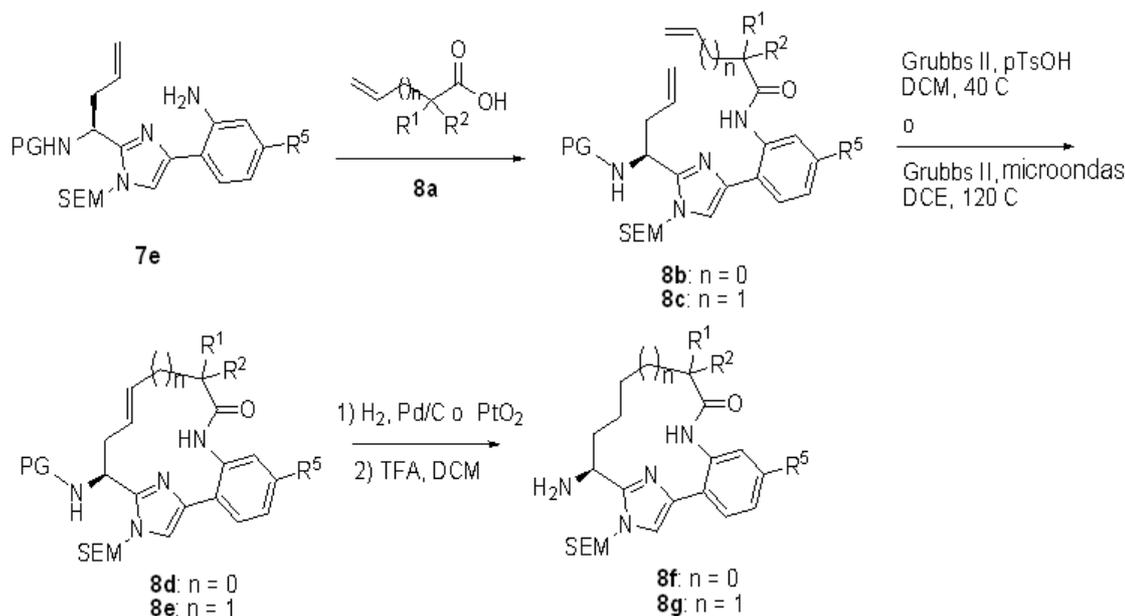
Los intermediarios para la preparación de los compuestos de la presente invención, en donde el anillo A es un anillo de imidazol, se pueden preparar de una alilglicina protegida adecuadamente por N (**7a**) de acuerdo con el método general indicado en el Esquema 7 (Contour-Galcerá et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11(5):741-745 (2001)). La condensación de **7a** con una bromoacetofenona sustituida de manera adecuada (**1b**) en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un solvente adecuado, tal como DMF, proporciona un intermediario de cetoéster que se puede ciclar para obtener un imidazol (**7c**) calentándolo en presencia de acetato de amonio en exceso en un solvente, tal como tolueno o xileno. Esta última transformación se puede realizar convenientemente a pequeña escala a 160 °C en un reactor de microondas o a gran escala sometiendo la mezcla a reflujo mientras se elimina agua con una trampa Dean-Stark. El intermediario de imidazol resultante (**7c**) luego se protege mediante el tratamiento con SEM-Cl en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o dicitohexilmetilamina, en un solvente, tal como THF o diclorometano. El bromuro de arilo resultante (**7d**) luego se convierte en la anilina correspondiente (**7e**) calentándola en un recipiente sellado con hidróxido de amonio en exceso, en presencia de yoduro de cobre, una base, tal como carbonato de potasio, una cantidad catalítica de prolina en DMSO como solvente. La acilación de **7e** con el ácido alquenoico adecuado y un agente de acoplamiento, tal como el reactivo BOP o T3P, o alternativamente, mediante el tratamiento con un cloruro de ácido alquenoico en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA o piridina, proporciona el dieno **7f**, que se somete a metátesis con cierre de anillo calentándolo en una solución diluida en presencia de ácido p-toluensulfónico y catalizador de Grubbs II en un solvente adecuado, tal como DCM o DCE, para obtener el macrociclo correspondiente (**7g**). Como alternativa, el RCM se puede realizar en un microondas a temperaturas elevadas sin *p*TsOH. La clorinación en el anillo de imidazol con N-clorosuccinimida, o la reducción inicial del enlace doble seguido de clorinación, y la posterior eliminación del grupo protector de amina (PG) proporcionan los Intermediarios **7h** y **7i**, respectivamente. Como alternativa, para los compuestos en donde R¹³ es CN, la hidrogenación catalítica de **7g**, seguido de brominación con NBS a temperatura ambiente y la posterior cianuración catalizada por paladio y eliminación del grupo protector (PG) proporcionan el Intermediario **7j**. Los Intermediarios **7h-j** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con las etapas descritas en el Esquema 14.

Esquema 7



- 5 Otros intermediarios representativos macrocíclicos de amida que contienen imidazol útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención se describen el Esquema 8. La anilina **7e** se puede acoplar con un ácido carboxílico sustituido de manera adecuada **8a** usando anhídrido del ácido propanfosfónico (T3P) para obtener la amida **8b** (n=0) y **8c** (n=1). Mediante un procedimiento modificado descrito por Lovely (*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003)), después del pretratamiento con ácido p-toluensulfónico para formar el ión de imidazolío **8b** y **8c** se pueden ciclizar mediante metátesis con cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un solvente adecuado, tal como diclorometano, dicloroetano o tolueno a temperatura elevada, para obtener los macrociclos que contienen imidazol **8d** (n=0) y **8e** (n=1). Luego, el alqueno se puede reducir con hidrógeno en paladio sobre carbón o en óxido de platino y, posteriormente, desproteger con TFA en diclorometano para obtener las aminas **8f** y **8g**. Los compuestos de las Fórmulas **8f** y **8g** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con el Esquema 14.
- 10
- 15

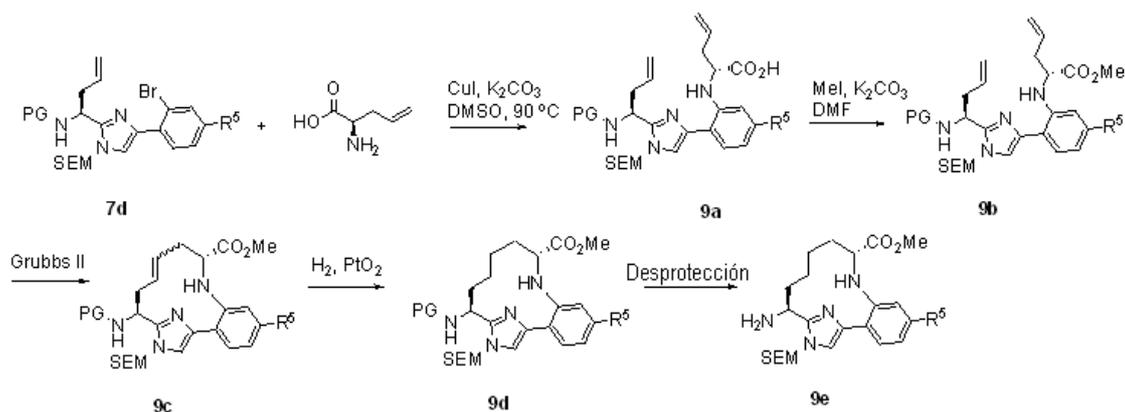
Esquema 8



- 5 Como alternativa, los macrociclos que contienen imidazol de la presente invención pueden derivar del Intermediario **9e** de acuerdo con el Esquema 9. La reacción de acoplamiento de Ullmann del compuesto **7d** y alilglicina, seguido de metilación del ácido, proporciona el análogo de anilina extendido **9b**. La metátesis con cierre de anillo del dieno **9b** usando el catalizador de Grubbs II proporciona la olefina macrocíclica **9c**. Luego, la olefina macrocíclica **9c** se puede convertir en el intermediario clave **9e** mediante la hidrogenación y desprotección selectiva del grupo Boc del compuesto **9d**. La amina **9e** se puede convertir en el carbamato cíclico correspondiente o en otros análogos de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 14. El otro diastereómero en la posición del metiléster también se puede obtener de la misma manera que se describió anteriormente.
- 10

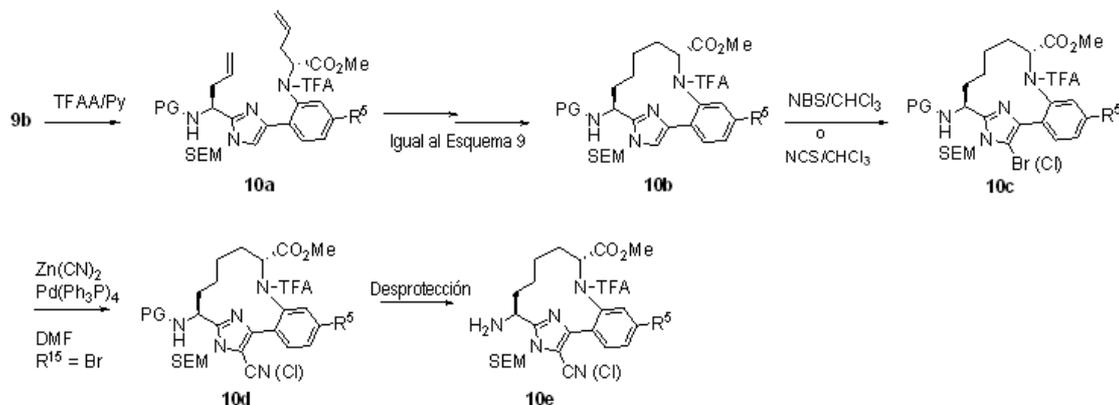
Esquema 9

15



- El análogo de ciano o cloro imidazol del Intermediario **9e** se puede obtener mediante una leve modificación de la secuencia del Esquema 9. El nitrógeno de anilina en el compuesto **9b** se puede proteger con un grupo trifluoroacetilo (TFA) para suprimir la brominación/clorinación en el grupo fenilo durante la conversión del compuesto **10b** en **10c**. De acuerdo con la misma secuencia que se indicó en el Esquema 9, la anilina protegida resultante **10a** se puede convertir en el compuesto macrocíclico **10b**. La brominación o clorinación de **10b** con NBS o NCS, respectivamente, proporciona los Intermediarios **10c**. Para los compuestos en donde R¹³ es CN, el bromuro **10c** se convierte en cianoimidazol **10d** mediante la cianuración catalizada por paladio como se describe en el Esquema 7 anterior. La eliminación selectiva del grupo protector de amina del compuesto **10d** proporciona intermediarios de amina **10e**. Por ejemplo, se puede retirar selectivamente un grupo protector Boc ya sea en condiciones ácidas leves o de manera térmica calentándolo en HFIP en un microondas a 150 °C durante 2 h. El Intermediario **10e** se puede convertir en los compuestos finales descritos en la presente invención de acuerdo con el Esquema 14.
- 20
- 25

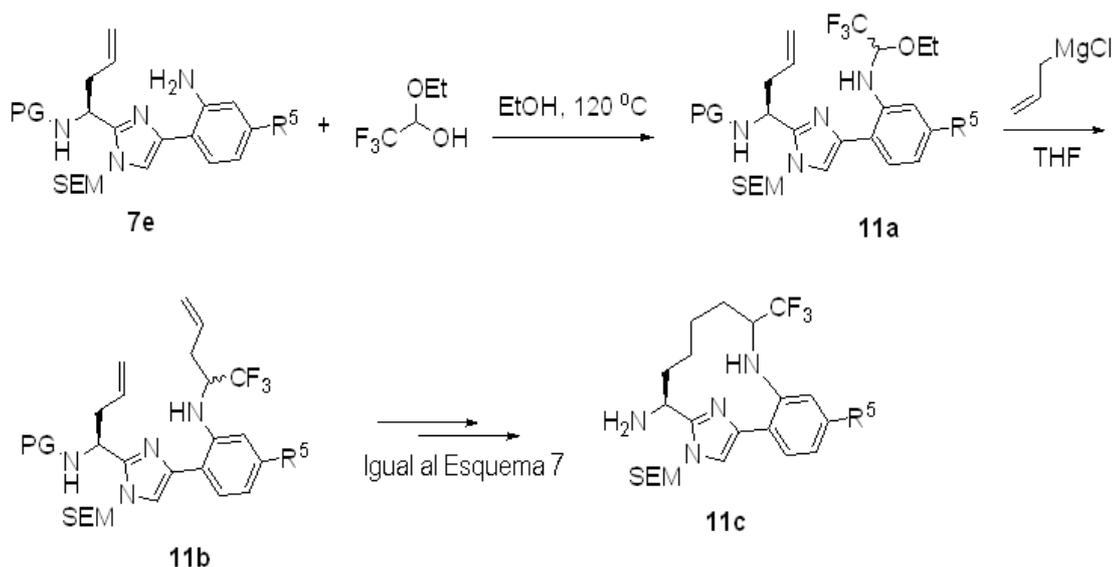
Esquema 10



- 5 Como alternativa, los compuestos de imidazol de la presente invención pueden derivar de los intermediarios macrocíclicos sustituidos con trifluorometilo, **11c**, que se pueden preparar de anilina **7e** de acuerdo con la secuencia descrita en el Esquema 11. Una reacción de condensación de la anilina **7e** con hemiacetal etílico de trifluoroacetaldehído produce la amina **11a**. El tratamiento de **11a** con el reactivo de Grignard de alilo produce anilina **11b**, que luego se convierte en el compuesto diana **11c** mediante la secuencia descrita en el Esquema 7.

10

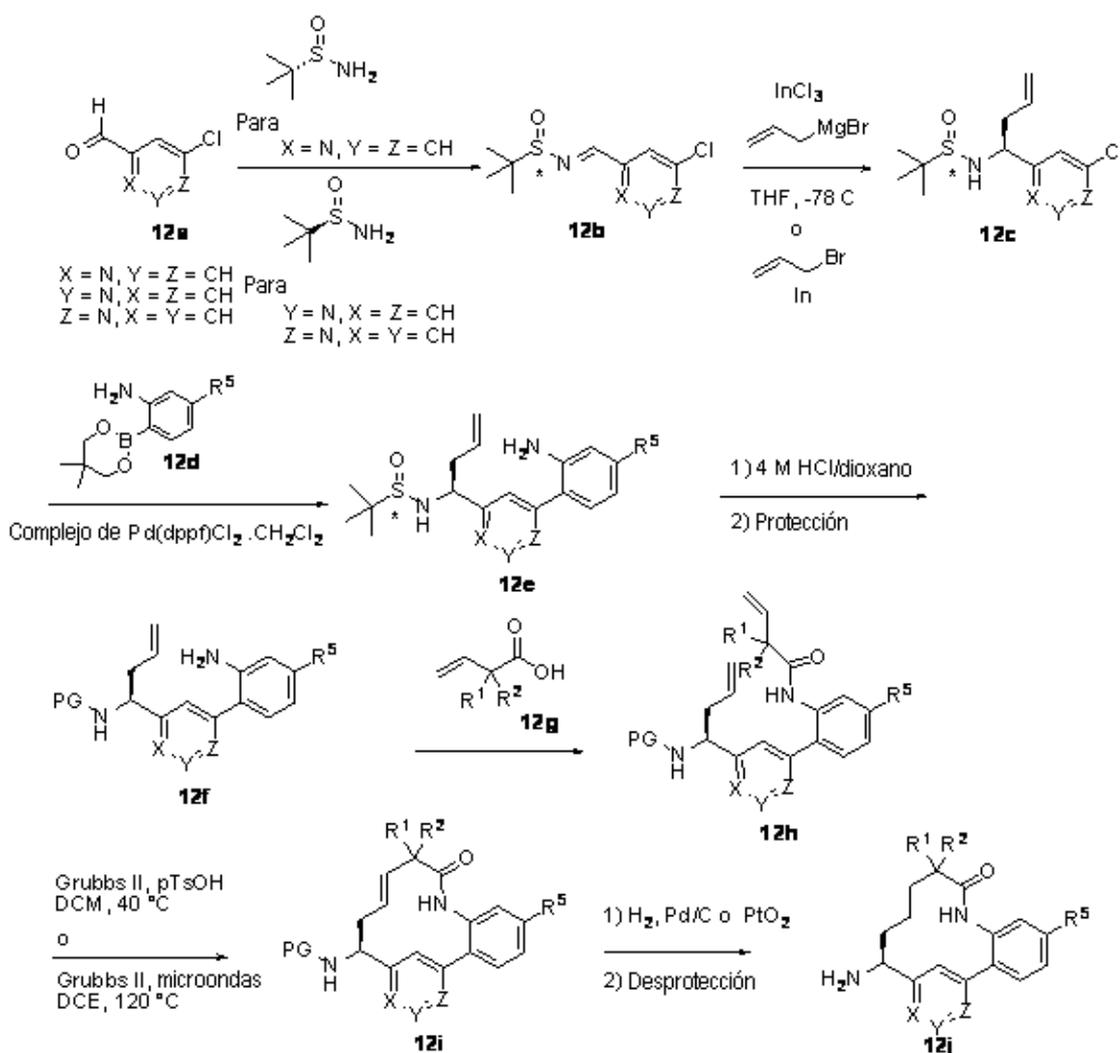
Esquema 11



- 15 Los compuestos representativos de la presente invención, en donde el anillo A es un heterociclo de 6 miembros (por ejemplo, piridina), se pueden derivar de los Intermediarios **12j**, cuya síntesis se describe en el Esquema 12. La condensación del aldehído **12a** (X = N), preparado de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (*Synthesis*, 991 (1996)), con (S o R)-2-metilpropan-2-sulfinamida en presencia de sulfato de cobre anhidro en un solvente, tal como DCM, produce la sulfinimina **12b** (Ellman, J., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999)). Mediante un
- 20 procedimiento modificado descrito por Kuduk (*Tetrahedron Letters*, 45:6641 (2004)), se pueden agregar reactivos de Grignard sustituidos de manera adecuada, por ejemplo bromuro de alilmagnesio, a la sulfinimina **12b** para obtener una sulfinamida **12c**, como una mezcla diastereomérica que se puede separar en varias etapas de la secuencia. La diastereoselectividad para la adición de bromuro de alilmagnesio a sulfinimina **12b** se puede mejorar usando indio de acuerdo con un procedimiento modificado de Xu (Xu, M-H, *Organic Letters*, 2008, 10 (6), 1259). El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina **12c** y un ácido o éster aril o heteroarilborónico sustituidos de manera adecuada **12d** en presencia de una base, tal como fosfato de potasio, en una mezcla de solventes, tal como DMSO y H₂O, o DMF, usando un precatalizador, tal como el complejo de Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂, produce **12e**. La interconversión del grupo protector se puede lograr en dos etapas para obtener **12f**. Como alternativa, al principio se puede producir la interconversión del grupo protector en **12c**, y luego, el acoplamiento de Suzuki Miyaura. La anilina **12f** se puede acoplar con un ácido carboxílico sustituido de manera adecuada **12g** usando T3P para obtener la amida **12h**.
- 30 Mediante un procedimiento modificado descrito por Lovely (*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003)), después del

- 5 pretratamiento con ácido p-toluensulfónico para formar el ión de piridinio, **12h** se puede ciclar mediante metátesis con cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un solvente adecuado, tal como DCM, DCE o tolueno a temperatura elevada, para obtener el macrociclo que contiene piridina **12i**. El alqueno se puede reducir con hidrógeno en paladio sobre carbón o en óxido de platino y, posteriormente, desproteger con TFA en DCM para obtener la amina **12j**. Los compuestos de las Fórmulas **12j** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con el Esquema 14.

Esquema 12



10

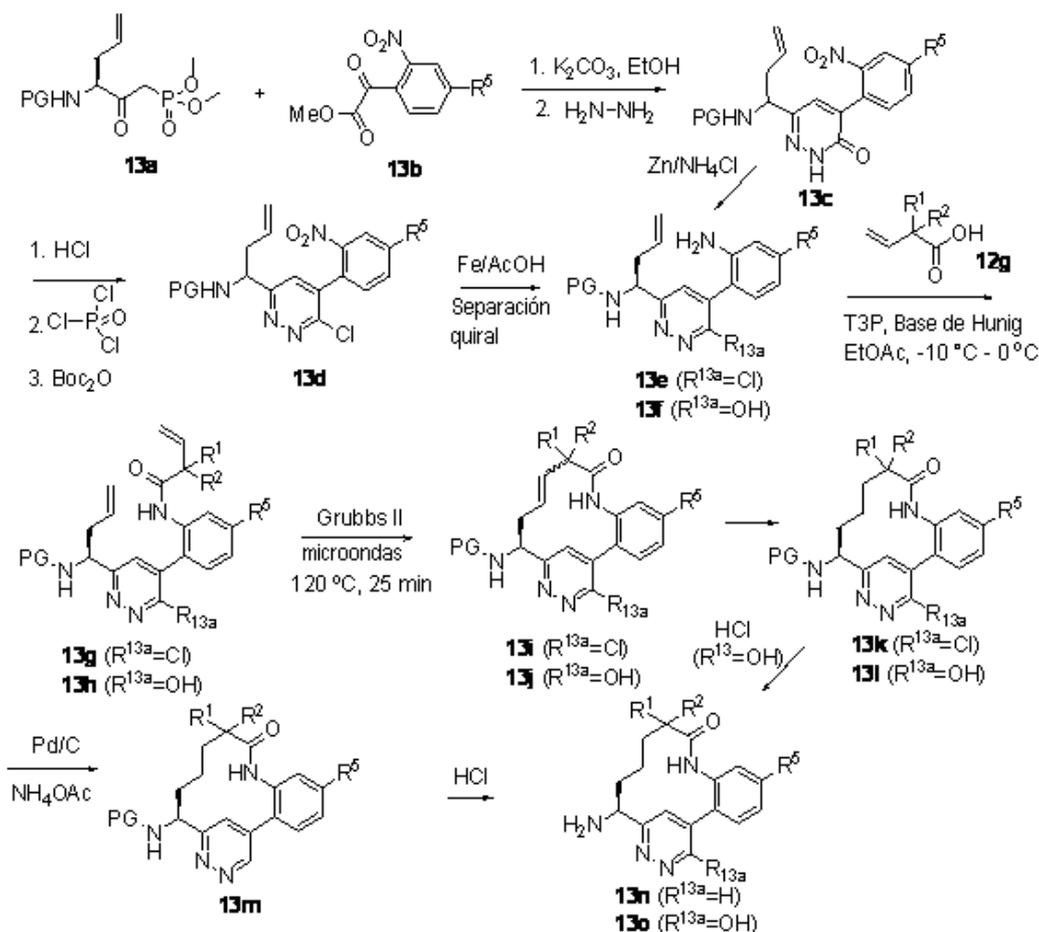
- 15 Los macrociclos que contienen piridina adicional útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 12. Los intermediarios de la Fórmula **12e** en donde $\text{R}^5 = \text{NO}_2$ se pueden modificar adicionalmente para obtener intermediarios en los que $\text{R}^5 = \text{NH CO}_2$ -alquilo C_{1-4} ya sea antes del acoplamiento con ácido **12g** o después del acoplamiento con ácido. La reducción del grupo nitro en un grupo amino se puede lograr con un agente reductor (por ejemplo, $\text{Zn-NH}_4\text{Cl}$) en un solvente inerte (por ejemplo, MeOH) para obtener un intermediario de la Fórmula **12e** en donde $\text{R}^5 = \text{NH}_2$. Estos derivados de anilino se pueden acoplar con cloroalcanoatos de la fórmula ClCO_2 -alquilo C_{1-4} en presencia de una base (por ejemplo, DIEA) en un solvente inerte (por ejemplo, DCM) para obtener intermediarios en donde $\text{R}^5 = \text{NH CO}_2$ -alquilo C_{1-4} .

20

- 25 Los métodos para la síntesis de una gran variedad de compuestos de piridina sustituida útiles como materiales de inicio para la preparación de los compuestos de la presente invención son muy conocidos en el estado de la técnica y se han analizado extensamente. (Para obtener ejemplos de métodos útiles para la preparación de materiales de inicio de piridina véase: Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976); Abramovitch, R.A., ed., "Pyridine and Its Derivatives", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14(Suppl. 1-4), John Wiley & Sons, Nueva York (1974); Boulton, A.J. et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2:165-524, Pergamon Press, Nueva York (1984); McKillop, A., ed., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5:1-300, Pergamon Press, Nueva York (1996)).

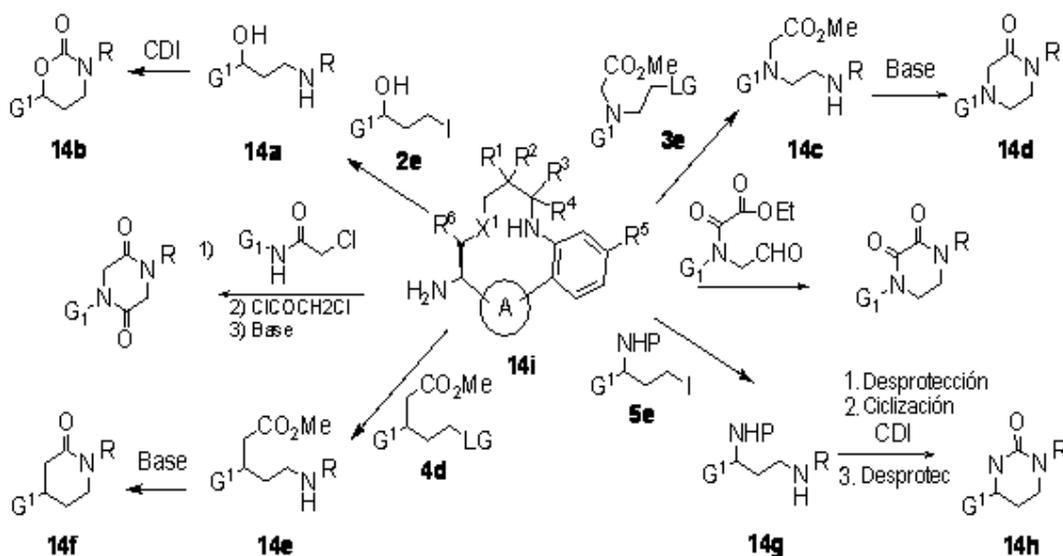
- En aquellos casos en los que los ácidos borónicos sustituidos de manera adecuada no se encuentran disponibles en el comercio, se puede modificar este enfoque por lo cual un haluro de arilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro, tal como diboro de bis(pinacolato) o bis(neopentil glicolato)diboro, para obtener los correspondientes intermediarios 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano o 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborolano mediante el método de Ishiyama, T. et al. (*J. Org. Chem.*, 60(23):7508-7510 (1995)). Como alternativa, este mismo intermediario se puede preparar mediante la reacción del intermediario haluro con el correspondiente dialcoxihidrobórano como se describe en Murata et al. (*J. Org. Chem.*, 62(19):6458-6459 (1997)). Los intermediarios de pinacolato de boro se pueden usar en lugar de los ácidos borónicos para el acoplamiento con los haluros o triflatos de arilo/heteroarilo, o el intermediario de pinacolato de boro se puede convertir en los ácidos borónicos. Como alternativa, los ácidos borónicos correspondientes se pueden preparar mediante el intercambio de metal-halógeno del haluro de arilo/heteroarilo, la inactivación con un reactivo de trialcoxiborato y una preparación acuosa para obtener los ácidos borónicos (Miyaura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995)).
- También se comprende que el alcance de la síntesis de los intermediarios se puede extender más allá del uso de la metodología de acoplamiento de Suzuki-Miyaura ya que los precursores de los haluros o triflatos de arilo antes descritos también son precursores de las metodologías de acoplamiento cruzado de Stille, Negishi, Hiyama y Kumada (Tsuji, J., *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1996)).
- Los macrociclos que contienen piridazina y piridazinona adicionales se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 13. La condensación de la sal de potasio de **13a** con un α -cetoéster sustituido de manera adecuada **13b**, que se encuentra disponible en el comercio o se prepara con un procedimiento modificado descrito por (*Tetrahedron Lett.*, 21:4997-5000), en un solvente, tal como THF, genera el derivado de cetona α,β -insaturada que se puede condensar con un derivado de hidrazina sustituido de manera adecuada para obtener piridazinona **13c**. El grupo nitro se puede reducir en la anilina **13f** con cloruro de zinc y amonio en MeOH. La piridazinona **13c** se puede convertir en cloropiridazina **13d** mediante la desprotección de Boc, seguido del tratamiento con POCl_3 y, posteriormente, la reprotección con el grupo Boc. El grupo nitro se puede reducir en la anilina **13e** con hierro y ácido acético. Las anilinas **13e** y **13f** se pueden acoplar con un ácido carboxílico sustituido de manera adecuada **12g** usando T3P para obtener la amida **13g** ($R^{13a} = \text{Cl}$) y **13h** ($R^{13a} = \text{OH}$), respectivamente. Luego, **13g** y **13h** se pueden ciclicizar mediante metátesis con cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un solvente adecuado, tal como DCM, DCE o tolueno, a temperatura elevada para obtener el macrociclo **13i** ($R^{13a} = \text{Cl}$) y **13j** ($R^{13a} = \text{OH}$), respectivamente. Los alquenos resultantes se pueden reducir con hidrógeno en paladio sobre carbón o en óxido de platino para obtener **13k** y **13l**. El compuesto **13k** se puede reducir con acetato de amonio y paladio sobre carbón para obtener **13m**. La desprotección posterior de **13m** y **13l** con HCl produce aminas **13n** ($R^{13a} = \text{H}$) y **13o** ($R^{13a} = \text{OH}$). Los compuestos de las Fórmulas **13n** y **13o** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con el Esquema 14.

Esquema 13



- 5 Los compuestos representativos de la presente invención se pueden preparar como se indica en el Esquema 14 usando los intermediarios obtenidos en los Esquemas 2-13. El carbamato cíclico del tipo **14b** de la presente invención se pueden derivar del intermediario 3-iodo-1-propanol **2e** que se puede usar para alquilar aminas adecuadas, a fin de obtener **14a**. Un tratamiento adicional de amino-alcohol **14a** con CDI produce carbamato cíclico **14b**. La ceto-piperazina de la Fórmula **14d** se puede preparar mediante la alquilación de intermediarios de amina adecuados con **3e** para obtener aminoéster **14c**. La hidrólisis y la ciclización del aminoéster **14c** produce cetopiperazinas **14d**. Las lactamas de la Fórmula **14f** se puede preparar mediante la alquilación de intermediarios de amina adecuados con **4d** para obtener el Intermediario **14e**. La ciclización de **14e** produce lactama **14f**. La urea cíclica de la Fórmula **14h** se puede preparar mediante la alquilación de intermediarios de amina adecuados con **5e** para obtener diamina **14g**. La desprotección y la ciclización de **14g** con CDI produce la urea cíclica **14h**. Como alternativa, las ureas cíclicas de la Fórmula **14h** pueden derivar del aldehído **6b** mediante aminación reductora con intermediarios de amina adecuados, y luego, desprotección, y mediante ciclización y desprotección (en el caso de imidazol) para obtener la urea cíclica **14h**.
- 10
- 15

Esquema 14



5 La purificación de los intermediarios y de los productos finales se realizó mediante cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó con cartuchos de SiO₂ previamente rellenos que se eluyeron con gradientes de hexanos y acetato de etilo o DCM y MeOH, a menos que se indique lo contrario. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó con columnas C18 que se eluyeron con gradientes de solvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y solvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm), con gradientes de solvente A (90 % de agua, 10 % de ACN, 0,1 % de TFA) y solvente B (10 % de agua, 90 % de ACN, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de solvente A (98 % de agua, 2 % de ACN, 0,05 % de TFA) y solvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,05 % de TFA, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5u 30 x 100 mm, 25 min de gradiente de 0-100 % B. A = H₂O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H₂O/TFA 90:10:0,1.

15 A menos que se indique lo contrario, el análisis de los productos finales se realizó mediante HPLC analítica de fase inversa.

Método A: La mayoría de las ejecuciones de la HPLC analítica fueron: SunFire (4,6 x 150 mm) (15 min de gradiente de 95:5 H₂O / ACN a 95:5ACN / H₂O, 0,05 % de TFA).

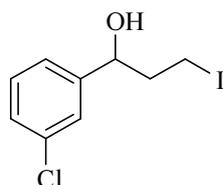
20 Método B: ZORBAX® (4,6 x 75 mm) (8 min de gradiente -10:90 MeOH / H₂O a 90:10 MeOH / H₂O, 0,2 % de H₃PO₄).

Método C: columna SunFire (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó gradiente de elución (1,0 ml/min) de 10-100 % solvente B durante 10 min y, luego, 100 % de solvente B durante 5 min. El solvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo y 0,05 % de TFA, y el solvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo y 0,05 % de TFA, UV 254 nm).

25 La mayoría de las ejecuciones de espectros de masa fueron: LCEM (IEN) *m/z*: [M+H]⁺ PHENOMENEX® Luna C18 (2 x 30 mm) (2 min de gradiente de 90% de H₂O /10 % de MeOH / 0,1 % de TFA a 90 % de MeOH / 10 % de H₂O /0,1 % de TFA) (o) BEH C18 2,1 x 50 mm - 2 min de gradiente de 0-100 % B. (A: 90/10/0,1 H₂O/ACN/TFA; B: 90/10/0,1 ACN/H₂O/TFA).

Intermediario 1

35 1-(3-clorofenil)-3-iodopropan-1-ol



Intermediario 1A. 3-cloro-1-(3-clorofenil)propan-1-ona: A una solución de cloruro de zinc (0,5 M en THF, 20,40 ml, 10,20 mmol), se agregó una solución de bromuro de (3-clorofenil)magnesio (0,5 M en THF, 20,00 ml, 10 mmol), y la

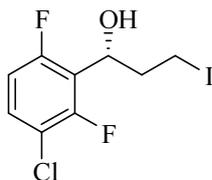
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (578 mg, 0,500 mmol) a la mezcla anterior, y luego, la reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó una solución de cloruro de 3-cloropropanoilo (1,008 ml, 10,50 mmol) en THF (anhidro) (10 ml), y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de ello, la mezcla se acidificó con HCl 3 N y se extrajo con Et₂O (3x). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta lograr un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (635 mg, 31 %). EM (IEN) *m/z*: 202,9 (M+H)⁺.

Intermediario 1B. 3-cloro-1-(3-clorofenil)propan-1-ol: A una solución del Intermediario 1A (389,6 mg, 1,919 mmol) en THF (5 ml) y agua (0,294 ml), se agregó borohidruro de sodio (80 mg, 2,110 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se agregó agua (5 ml), y el volumen de la solución resultante se redujo en un flujo de nitrógeno a ~5 ml. Se agregó EtOAc, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (278 mg, 71 %) como un aceite incoloro.

Intermediario 1. 1-(3-clorofenil)-3-iodopropan-1-ol: (Ref: *J. Med. Chem.*, 31:1412-1417 (1988)). El Intermediario 1B (114,5 mg, 0,558 mmol) se trató con una solución de yoduro de sodio (2,66 M en acetona seca, 21 ml, 55,9 mmol), y la mezcla se calentó durante la noche en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se dividió en Et₂O y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (139 mg, 84 %).

Intermediario 2

(*R*)-1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-iodopropan-1-ol



Intermediario 2A. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol: Se disolvió 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (1,0 g, 5,66 mmol) en THF (28,3 ml) en una atmósfera de argón, y la solución se enfrió a -78 °C. A la solución fría, se agregó por goteo bromuro de vinilmagnesio, 1,0 M en THF (8,50 ml, 8,50 mmol) durante 10-15 min. Se continuó la agitación a -78 °C durante 1 h. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro (1,19 g, 98 %). EM (IEN) *m/z*: 187,0 (M-H₂O)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,88 (td, *J* = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,21 (dddt, *J* = 17,1, 10,3, 5,8, 1,1 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 7,4, 6,6 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 17,1, 0,8 Hz, 1H), 5,26 (dt, *J* = 10,3, 1,2 Hz, 1H), 2,35 (dt, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H).

Intermediario 2B. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona: A una solución del Intermediario 2A (0,300 g, 1,466 mmol) en acetona (7,33 ml) a 0 °C, se agregó por goteo reactivo de Jones (1,094 ml, 2,93 mmol). La mezcla de reacción se volvió naranja/marrón, y se continuó la agitación a 0 °C durante 30 min. El reactivo en exceso se inactivó mediante la adición de isopropanol (5 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después de ello, la reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la capa de EtOAc se extrajo con agua, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite amarillo claro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,177 g, 59 %) como un líquido incoloro. EM (IEN) *m/z*: 203,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (td, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 6,96 (td, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 17,6, 10,4 Hz, 1H), 6,24 - 6,17 (m, 2H) ppm.

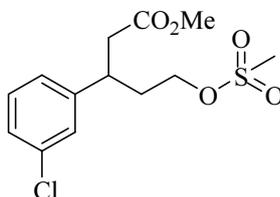
Intermediario 2C. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-iodopropan-1-ona: (Ref: *Synthesis*, 366-399 (1998)). A una solución agitada de NaI (0,153 g, 1,019 mmol) en ACN (0,637 ml) se agregó por goteo TMS-Cl (0,130 ml, 1,019 mmol). Se formó un precipitado, y la mezcla se volvió de color amarillo. Se agregó agua (0,015 ml, 0,849 mmol) (que volvió a disolver el precipitado) y, luego, el Intermediario 2B (0,172 g, 0,849 mmol). La mezcla se diluyó con ACN adicional (0,637 ml) y se agitó a temperatura ambiente en argón durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ al 10 % y salmuera, se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro (0,265 g, 94 %). EM (IEN) *m/z*: 330,7 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (ddd, *J* = 8,9, 8,1, 5,7 Hz, 1H), 6,96 (td, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,45 - 3,40 (m, 2H).

Intermediario 2. (*R*)-1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-iodopropan-1-ol: Una solución de *R*-5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborlidina (1 M en tolueno) (0,787 ml, 0,787 mmol) y $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M en THF) (7,87 ml, 7,87 mmol) se agitó a temperatura ambiente en Ar. Luego, se agregaron por goteo dos soluciones separadas del Intermediario 2C (13 g, 39,3 mmol) en THF (19,67 ml) y complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF) (19,67 ml, 19,67 mmol) a la
 5 mezcla de reacción durante 45 min. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH a 0 °C. La solución resultante se concentró para obtener un aceite incoloro, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener un producto sólido blanco como una mezcla de (*R*)-1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-iodopropan-1-ol y (*S*)-1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-iodopropan-1-ol, en una relación de 2.1: 1 mediante OJ HPLC quiral. Luego, el producto se usó como una mezcla o, alternativamente, como un material quiralmente puro.

El Intermediario 2 se obtuvo como un único enantiómero mediante separación por cromatografía quiral y fue el enantiómero que se eluyó último mediante columna OJ quiral. EM (IEN) m/z : 314,8 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (td, $J = 8,5, 5,7$ Hz, 1H), 6,89 (td, $J = 9,3, 1,8$ Hz, 1H), 5,21 (td, $J = 8,6, 4,8$ Hz, 1H), 3,31 (dd, $J = 7,7, 6,4$ Hz, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,19 (dt, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H).

Intermediario 3

3-(3-clorofenil)-5-((metilsulfonil)oxi)pentanoato de metilo



Intermediario 3A. 3-(3-clorofenil)pentandioato de dimetilo: Se agitaron 3-clorobenzaldehído (5 ml, 44,1 mmol), 3-oxobutanoato de metilo (9,53 ml, 88 mmol), piperidina (0,654 ml, 6,62 mmol) en MeOH (14,71 ml) a temperatura ambiente. Con el tiempo, la solución amarilla se volvió turbia y, finalmente, demasiado espesa para agitarla. La
 25 mezcla de reacción sólida se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se agregó MeOH (20 ml), y el sólido amarillo se desarmó con una espátula, se enfrió en un baño de agua helada y se filtró. El sólido se lavó con MeOH frío (2 x 10 ml) y, luego, se secó al aire. Se obtuvo un sólido amarillento que se suspendió en MeOH (10 ml); luego, se agregó NaOMe (41 ml, 179 mmol, 25 % en peso en MeOH) y, a continuación, agua (3,4 ml, 189 mmol). La reacción se calentó a reflujo (80-85 °C). Durante el transcurso de la reacción, la suspensión se volvió demasiado difícil de agitar, y se agregó MeOH adicional (40 ml). Después de 7 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo a esa temperatura durante 2 días. Se agregó agua a la mezcla de reacción sólida para obtener una solución marrón. La mezcla de reacción se concentró para retirar MeOH, y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH < 3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite naranja obtenido se disolvió en MeOH (50 ml), luego se agregó HCl concentrado (0,63 ml), y la mezcla se calentó a reflujo (80 °C en un baño de aceite). Después de 6 h, la
 35 reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego, la reacción se concentró para retirar 2/3 de MeOH. Se agregó agua, y se separó un aceite marrón. La solución se concentró para retirar todos los orgánicos. El aceite marrón que se hallaba en el fondo se solidificó durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó al aire y, luego, en un horno al vacío (50 °C) durante 2 h para obtener un sólido marrón. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado como un sólido amarillo (6,23 g, 52%). EM (IEN) m/z : 292,9 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

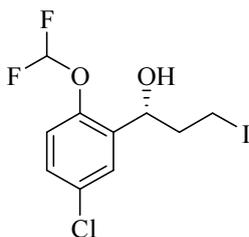
Intermediario 3B. Ácido 3-(3-clorofenil)-5-metoxi-5-oxopentanoico: A la solución del Intermediario 3A (0,35 g, 1,293 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó NaOH 1 N (1,293 ml, 1,293 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente.
 45 La solución se concentró para retirar el MeOH. Luego, se agregó HCl 1 N (1,5 ml) para obtener una suspensión blanca. Se agregó MeOH para obtener una solución (8 ml), y la solución resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Se obtuvo un aceite incoloro como ácido 3-(3-clorofenil)-5-metoxi-5-oxopentanoico (0,228 g, 69 %). EM (IEN) m/z : 278,9 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Intermediario 3C. 3-(3-clorofenil)-5-hidroxipentanoato de metilo: A una solución del Intermediario 3B (0,228 g, 0,888 mmol) en THF (8,88 ml), se agregó un complejo de BH_3 -sulfuro de metilo (1,332 ml, 2,66 mmol, 2 M en THF), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH (1 ml), luego con agua (1 ml) y, finalmente, con NaHCO_3 saturado (1 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (0,2 g, 93 %). EM (IEN) m/z : 264,9 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. Los enantiómeros se pueden separar mediante HPLC preparatoria SFC quiral (CHIRALPAK® CI; 15 % de isopropanol/85 % de CO_2) para obtener el Intermediario 3C (enantiómero A) y el Intermediario 3C (enantiómero B).

Intermediario 3. 3-(3-clorofenil)-5-((metilsulfonil)oxi)pentanoato de metilo: A una solución agitada del Intermediario 3C (0,085 g, 0,350 mmol) en DCM (5 ml) y Et₃N (0,146 ml, 1,051 mmol) a 0 °C, se agregó MeSO₂Cl (0,041 ml, 0,525 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el Intermediario 3 (0,1 g, 89 %) como un aceite amarillo. Como alternativa, el Intermediario 3 (Enantiómero A) se puede preparar del Intermediario 3C (Enantiómero A), y el Intermediario 3 (Enantiómero B) se puede preparar del Intermediario 3C (Enantiómero B). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,31 - 7,19 (m, 3H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,98 (ddd, *J* = 10,1, 8,5, 5,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 342,9 (M+Na)⁺.

Intermediario 4

(*R*)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-iodopropan-1-ol



Intermediario 4A. 1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ol: Se disolvió 5-cloro-2-(difluorometoxi)benzaldehído (0,480 g, 2,324 mmol) en THF seco (11,62 ml), y la reacción se enfrió a -78 °C en argón. Luego, se agregó por goteo bromuro de vinilmagnesio (3,49 ml, 3,49 mmol). Después de que se completó la reacción, se retiró el baño de hielo, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La reacción se enfrió a 0 °C y, luego, se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio saturado. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ol (561 mg, 103 %) como un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 236,9 (M+H, pico de isótopo de cloro)⁺.

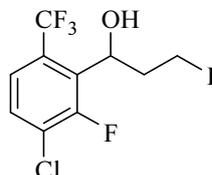
Intermediario 4B. 1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona: A una solución del Intermediario 4A (0,400 g, 1,705 mmol) en acetona (10 ml) a 0 °C, se agregó por goteo reactivo de Jones (1,272 ml, 3,41 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color marrón. La reacción se agitó a 0 °C, se calentó gradualmente hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de isopropanol (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se diluyó con EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con agua (3x), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener 321 mg de material crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (189 mg, 48 %) como un aceite amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 17,3, 10,5 Hz, 1H), 6,69 - 6,35 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,3, 1,1 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 10,6, 1,0 Hz, 1H).

Intermediario 4C. 1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-iodopropan-1-ona: A una solución agitada de NaI (107 mg, 0,717 mmol) en 1,5 ml de ACN, se agregó por goteo TMS-Cl (0,092 ml, 0,717 mmol). Se formó un precipitado, y la mezcla de reacción se volvió de color amarillo. Se agregó agua (0,022 ml, 1,195 mmol) y, luego, una solución del Intermediario 4B (204 mg, 0,566 mmol) en 1,5 ml de ACN. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Luego, la reacción se diluyó con tiosulfato de sodio al 10 % (el color se volvió transparente) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el Intermediario 4C (204 mg, 95 %) como un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,78 - 6,43 (m, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 1H).

Intermediario 4. (*R*)-1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-3-iodopropan-1-ol: Una solución de (*S*)-MeCBS (1M en tolueno) (0,015 ml, 0,015 mmol) y BH₃·THF (1 M en THF) (0,079 ml, 0,079 mmol) en THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente en argón. Luego, se agregaron por goteo simultáneamente dos soluciones separadas del Intermediario 4C (0,136 g, 0,377 mmol) en THF (1 ml) y BH₃·THF (1 M en THF) (0,189 ml, 0,189 mmol) a la mezcla de reacción durante ~2 min. Después de la adición de los reactivos, la reacción se agitó a temperatura ambiente en argón durante 2 h. La reacción se inactivó cuidadosamente a 0 °C con MeOH y se concentró. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para obtener el Intermediario 4 (0,126 g, 92 %) como un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 384,7 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,77 - 6,25 (m, 1H), 5,15 (dt, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 3,42 - 3,28 (m, 2H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 1H).

Intermediario 5

1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-3-iodopropan-1-ol.



5

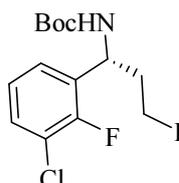
Intermediario 5A. 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ol: A una solución de 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído (2,052 g, 9,06 mmol) en THF (30 ml) en nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregó por goteo bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (11,77 ml, 11,77 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a esta temperatura y, luego, se retiró el baño frío para que la solución se calentara a temperatura ambiente agitándola durante 1 h. La reacción se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactivó con 20 ml de NH_4Cl acuoso (saturado), y el solvente se retiró en un flujo de nitrógeno. El residuo sólido se absorbió en agua/acetato de etilo, y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite. Luego, el aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se combinaron entre sí para obtener 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ol (1,322 g, 57 %) como un aceite amarillo pálido.

Intermediario 5B. 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona: A una solución del Intermediario 5A (794,7 mg, 3,12 mmol) en acetona (15 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregó por goteo reactivo de Jones (2,329 ml, 6,24 mmol). La solución resultante se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. La reacción se inactivó con *i*-PrOH (4 ml), se filtró a través de CELITE®, se evaporó parcialmente y se dividió con $\text{NaHCO}_3/\text{EtOAc}$. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite amarillo claro. El aceite se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para obtener el producto deseado 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil) fenil)prop-2-en-1-ona (295 mg, 37 %) como un aceite amarillo claro.

Intermediario 5C. 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-3-iodopropan-1-ona: A un matraz de fondo redondo, se agregaron NaI (210 mg, 1,401 mmol) y ACN (5 ml). A esta mezcla, se agregó por goteo TMS-Cl (0,179 ml, 1,401 mmol) y, luego, agua (0,021 ml, 1,167 mmol). Se agregó una solución del Intermediario 5B (294,8 mg, 1,167 mmol) en ACN (5 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para obtener el Intermediario 5C como un aceite (366,4 mg, 83 %).

Intermediario 5. 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-3-iodopropan-1-ol: A una solución del Intermediario 5C (364 mg, 0,957 mmol) en THF (5 ml) y agua (0,146 ml, 8,13 mmol), se agregó borohidruro de sodio (39,8 mg, 1,052 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron agua (5 ml) y EtOAc, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite incoloro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron para obtener 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-3-iodopropan-1-ol (79,5 mg, 22 %) como un sólido incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 - 7,40 (m, 2H), 5,23 - 5,13 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 2H).

45 Intermediario 6

(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

50

Intermediario 6A. (R,E)-N-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida: (Ref: *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48:914-917 (2009)). A una suspensión agitada de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,308 g, 8,25 mmol) y Cs_2CO_3 (4,03 g, 12,38 mmol) en DCM (10 ml), se agregó por goteo una solución de (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1 g, 8,25 mmol) en DCM (50 ml) durante 10 min. Luego, la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. LC/MS

indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (20 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener (R,E)-N-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfonamida (2,3 g, 107 %) como un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 262,1 (M+H)⁺.

5

Intermediario 6B. (R)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)alil)-2-metilpropan-2-sulfonamida: A una solución enfriada (-78 °C) del Intermediario 6A (1,24 g, 4,74 mmol) en THF (50 ml), se agregó bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (6,16 ml, 6,16 mmol) ~0,5 ml a la vez. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a -78 °C. Después de ello, se retiró el hielo seco, y la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El análisis de LCMS indicó que la reacción estaba incompleta, por lo que se agregó más reactivo de Grignard (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto crudo, (R)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)alil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (1,44 g, 105 %) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa tal como estaba. EM (IEN) *m/z*: 290,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,88 (td, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 5,44 - 5,36 (m, 1H), 5,32 - 5,19 (m, 3H), 3,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,20 - 1,13 (m, 9H) ppm. (relación diastereomérica 3:1).

10

15

Intermediario 6C. (1-(3-cloro-2-fluorofenil)alil)carbamato de (R)-*tert*-butilo: A una solución del Intermediario crudo 6B (1,44 g, 4,97 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó HCl (7 ml, 28,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La alícuota de LCMS indicó que el material de inicio se había consumido. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con tolueno (2x). Luego, el producto crudo se trituró con éter, se filtró y se lavó con éter para obtener (R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-amina como un sólido beige. El sólido se disolvió en ACN (25 ml) y TEA (3,46 ml, 24,85 mmol), a esta solución se agregó Boc₂O (1,50 ml, 6,46 mmol). Luego, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y, luego, con salmuera. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener (1-(3-cloro-2-fluorofenil)alil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (835 mg, 59 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 271,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,17 (td, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 6,03 - 5,92 (m, 1H), 5,48 (s. a., 1H), 5,26 - 5,11 (m, 2H), 1,49 - 1,35 (m, 9H) ppm.

20

25

30

Intermediario 6D. (1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)carbamato de (R)-*tert*-butilo: (Ref: *J. Org. Chem.*, 69(8):2773-2784 (2004).) A un vial para microondas que contenía el Intermediario 6C (300 mg, 1,050 mmol), se agregó 9-BBN (0,5 M) en THF (6,30 ml, 3,15 mmol) y se tapó. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego, a 0 °C, y se agregó EtOH (1 ml), NaOH (1,575 ml, 3,15 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,919 ml, 10,50 mmol). La mezcla de reacción se volvió a calentar a 45 °C durante 1 h (se agregó globo en jeringa para liberar la presión). Después de enfriarla a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se agregó una solución de tiosulfato de sodio (Na₂S₂O₂) para retirar el exceso de peróxido. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron en MgSO₄. Luego, el producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron para obtener (1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (173 mg, 54 %) como un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 304,1 (M+H)⁺.

35

40

Intermediario 6. (1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropil)carbamato de (R)-*tert*-butilo: A una solución del Intermediario 6D (50 mg, 0,165 mmol) en DCM (5 ml), se agregó DIEA (0,060 ml, 0,344 mmol) y, luego, MeSO₂Cl (0,020 ml, 0,257 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El análisis de LC/MS indicó que el material de inicio se había consumido. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ y, luego, con salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un aceite amarillo. A una solución del aceite amarillo (79 mg, 0,207 mmol) en acetona (5,00 ml), se agregó yoduro de sodio (99 mg, 0,658 mmol). La suspensión amarilla se calentó a 65 °C durante ~4 h y, luego, se agitó a temperatura ambiente durante dos días más. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró, y luego, al producto crudo se agregó una pequeña cantidad de agua y DCM. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (2x), y las capas orgánicas se secaron en MgSO₄. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (48 mg, 71 %) como un aceite amarillo. EM (IEN) *m/z*: 398,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 5,15 - 4,83 (m, 2H), 3,21 - 2,97 (m, 2H), 2,33 (s. a., 2H), 1,51 - 1,34 (m, 9H) ppm.

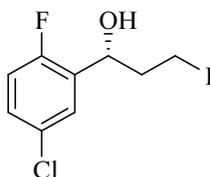
45

50

55

Intermediario 7

(R)-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropan-1-ol



5

Intermediario 7A. 3-cloro-1-(5-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ona: En un matraz de tres cuellos secado al fuego, se disolvió 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (2,0 g, 9,55 mmol) en THF (anhidro) (28,9 ml) en argón. Se agregó cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF) (5,01 ml, 10,03 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. A esta solución, se agregó cloruro de zinc (0,5 M en THF) (20,44 ml, 10,22 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Luego, a la reacción, se agregó Pd(PPh₃)₄ (0,276 g, 0,239 mmol), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó una solución de cloruro de 3-cloropropanoilo (0,981 ml, 10,22 mmol) en THF (2,89 ml), y la reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 3 N, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para obtener un líquido amarillo veteado que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener un aceite incoloro, 3-cloro-1-(5-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ona (0,405 g, 19 %). EM (IEN) *m/z*: 221,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (dd, *J* = 6,3, 2,8 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 8,8, 4,3, 2,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 10,2, 8,7 Hz, 1H), 3,94 - 3,88 (m, 2H), 3,46 (td, *J* = 6,6, 3,2 Hz, 2H) ppm.

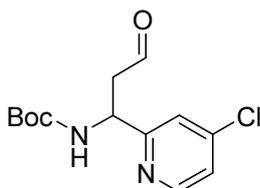
Intermediario 7B. (R)-3-cloro-1-(5-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol: Una solución de (S)-MeCBS (0,037 ml, 0,037 mmol) y BH₃·THF (1 M en THF) (0,384 ml, 0,384 mmol) se agitó a temperatura ambiente en argón. Luego, se agregaron por goteo simultáneamente dos soluciones separadas del Intermediario 7A (0,404 g, 1,828 mmol) en THF (1 ml) y BH₃·THF (1 M en THF) (0,914 ml, 0,914 mmol) a la mezcla de reacción durante 5 min. Después de la adición de los reactivos, la reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó con la adición lenta por goteo de MeOH (cuidadosamente, muy exotérmica) y, luego, se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener un aceite incoloro, (R)-3-cloro-1-(5-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol (0,294 g, 72 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (dd, *J* = 6,1, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 9,6, 8,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 3,78 (ddd, *J* = 11,0, 8,3, 6,1 Hz, 1H), 3,66 (dt, *J* = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 2,07 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H) ppm.

Intermediario 7. (R)-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropan-1-ol: Al Intermediario 7B (0,2914 g, 1,306 mmol) se agregó una solución de yoduro de sodio (2,66 M en acetona seca) (1,964 ml, 5,23 mmol) (obtenida de 0,784 mg de NaI y 1,96 ml de acetona seca), y la mezcla se colocó en argón y se llevó a reflujo a 60 °C durante 20 h. A la mezcla de reacción, se agregaron EtOAc y agua, y se separaron las dos fases. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y, luego, con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite incoloro, (R)-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropan-1-ol (0,377 g, 92 %). EM (IEN) *m/z*: 336,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (dd, *J* = 6,2, 2,6 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 9,6, 8,8 Hz, 1H), 5,12 (dt, *J* = 7,2, 4,9 Hz, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,27 - 2,21 (m, 2H), 2,00 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H) ppm. (7,5:2,5 enantiómeros (52 % ee)).

Intermediario 8

(1-(4-cloropiridin-2-il)-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo

45



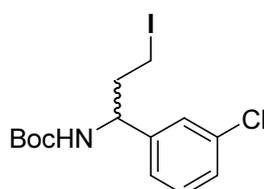
Intermediario 8A. 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-cloropiridin-2-il)propanoato de metilo: A una solución de 3-(4-cloropiridin-2-il)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfínamido)propanoato de metilo (400 mg, 1,255 mmol) en MeOH (2 ml), se agregó HCl 4 N en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó hasta secarse. Luego, la mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NaHCO₃ hasta que el pH de la solución se tornó básico. Luego, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄ y se concentraron para obtener un aceite amarillado (270 mg, 100 %). A una solución de aceite amarillado en ACN (5 ml), se agregó TEA (0,525 ml, 3,76 mmol) y, luego, Boc₂O (0,350 ml,

1,506 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en $MgSO_4$ para obtener el Intermediario 8A (410 mg, 104 %) como un aceite amarillo. El producto crudo anterior se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 315,0; 317,0 (M+H, isótopo de cloro)⁺.

5 Intermediario 8. (1-(4-cloropiridin-2-il)-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo: Una solución del Intermediario 8A (70 mg, 0,222 mmol) en DCM (3 ml) se enfrió a -78 °C. A esta solución, se agregó por goteo DIBAL-H (solución 1 M en tolueno) (0,445 ml, 0,445 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (0,5 ml) y H_2O (0,1 ml) a -78 °C y, luego, se calentó a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado. EM (IEN) m/z : 285,1 (M+H)⁺.

Intermediario 9

15 (1-(3-clorofenil)-3-iodopropil)carbamato de *tert*-butilo



20 Intermediario 9A. (S)-N-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución enfriada (-78 °C) de (S,E)-N-(3-clorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4 g, 16,34 mmol) en THF (50 ml) se agregó bromuro de vinilmagnesio (21,25 ml, 21,25 mmol) ~0,5 ml a la vez. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a -78 °C, se retiró el hielo seco, y el baño de acetona se usó para que la reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente. Luego, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se volvió a agregar el hielo seco al baño de acetona, y la reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x), las capas orgánicas combinadas se combinaron, y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía para obtener el producto deseado (4,12 g, 88 %) EM (IEN) m/z : 272,0 (M+H)⁺.

30 Intermediario 9B. (1-(3-clorofenil)alil)carbamato de (S)-*tert*-butilo: A una solución del Intermediario 9A (1,38 g, 5,08 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó HCl 4 N (6,35 ml, 25,4 mmol) en dioxano, y la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con tolueno (2x). Luego, el producto crudo se trituró con éter, se filtró y se lavó con éter adicional para obtener (S)-1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-amina (0,8 g, 94 %) como un sólido beige. EM (IEN) m/z : 150,8 (M+H- NH_3)⁺. El sólido beige se disolvió en ACN (25 ml) y TEA (4 ml, 28,7 mmol), y a esta solución, se agregó Boc_2O (1,415 ml, 6,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y, luego, con salmuera. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado, Intermediario 9B (546 mg, 40 %) como un aceite transparente. MS(ESI) m/z : 290,0 (M+Na)⁺.

40 Intermediario 9C. (1-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo: (Referencia: *J. Org. Chem.*, 69(8):2773-2784 (2004); *Chemistry-A European Journal*, 15(41):10809-10817, S10809/1-S10809/18 (2009).) Un vial para microondas se cargó con el Intermediario 9B (226 mg, 0,844 mmol) y se le agregó 9-BBN (0,5 M en THF) (5064 μ l, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, luego, a 0 °C. A esta solución enfriada se agregaron 2 ml de EtOH, NaOH (1300 μ l, 2,60 mmol) y peróxido de hidrógeno (800 μ L, 9,14 mmol), sucesivamente. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 45° durante 1 h y se tapó con un globo para liberar la presión generada. Después de 1 h, a la mezcla de reacción, se agregó una solución de tiosulfato de sodio para eliminar el exceso de peróxido. Luego, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice. El producto deseado, (1-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo (175 mg, 73 %), se obtuvo como un aceite transparente. EM (IEN) m/z : 286,1 (M+H)⁺.

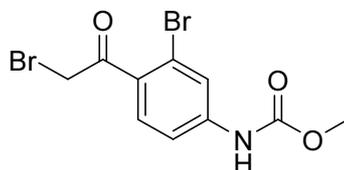
50 Intermediario 9. (1-(3-clorofenil)-3-iodopropil)carbamato de *tert*-butilo: A una solución del Intermediario 9C (61 mg, 0,213 mmol) en DCM (5 ml), se agregó DIEA (0,080 ml, 0,458 mmol) y, luego, $MeSO_2Cl$ (0,030 ml, 0,385 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y, luego, con salmuera. Las capas orgánicas se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para obtener un residuo oleoso transparente, que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de metansulfonato de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-clorofenil)propilo en acetona (5 ml), se agregó yoduro de sodio (128 mg, 0,854 mmol). La suspensión amarilla se sometió a reflujo durante ~4 h y, luego, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó una pequeña cantidad de agua y DCM. Luego, la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron

mediante cromatografía para obtener (1-(3-clorofenil)-3-iodopropil)carbamato de *terc*-butilo (68 mg, 81 %) como un aceite amarillo que se solidificó en reposo. EM (IEN) m/z : 395,9 (M+H)⁺.

Intermediario 10

5

Metiléster del ácido [3-bromo-4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbámico



10 Intermediario 10A. Ácido 2-bromo-4-nitro-benzoico: A una solución caliente (80 °C) de piridina (500 ml) y agua (1 l), se agregó tolueno de 4-nitro-2-bromo (100 g, 0,46 mol). La suspensión resultante se agitó hasta convertirse en una solución transparente. A la mezcla de reacción anterior, se agregó KMnO₄ (600 g, 3,8 mol) en porciones durante 1,5 h, y la agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego, se agregó NaOH acuoso al 10 % (200 ml). Después de 15 min, la reacción se filtró para retirar los sólidos. Luego, los sólidos se enjuagaron con NaOH acuoso al 10 % (5 x 100 ml). El filtrado se extrajo con MTBE (3 x 250 ml). La capa acuosa transparente se enfrió a 10 °C y, luego, se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se volvió a extraer con MTBE (4 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 72 g del Intermediario 10A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,28 - 8,48 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 14,1 (s. a., 1H) ppm.

20

Intermediario 10B. Dietiléster del ácido 2-(2-bromo-4-nitro-benzoil)-malónico: A una solución del Intermediario 10A (50 g, 0,2 mol) en tolueno (500 ml), se agregó TEA (24,6 g, 0,24 mol). La reacción se enfrió a 15 °C y se agregó cloroformiato de etilo (24 g, 0,22 mol). Después de 45 min, la solución de anhídrido mixto se enfrió a 0 °C. En un matraz diferente: A una suspensión de virutas de Mg (5,4 g) en éter seco (300 ml), se agregaron EtOH (3,0 ml), CCl₄ (2,0 ml) y malonato de dietilo (34 ml, 0,22 mol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora para garantizar que el magnesio se había disuelto por completo. Una vez que la reacción se convirtió en una solución transparente, se agregó a la solución enfriada del anhídrido mixto. Después de 2 h, la reacción se inactivó con ácido sulfúrico 2 N (200 ml) y, luego, se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 80 g del Intermediario 10B. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Intermediario 10C. 1-(2-bromo-4-nitro-fenil)-etanona: Una mezcla del Intermediario 10B (80 g, 0,2 mol) en ácido acético (400 ml) y ácido sulfúrico (400 ml) se agitó a 105 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, luego, se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaOH al 10 %. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 43,0 g del Intermediario 10C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,66 (s, 3H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 - 8,24 (dd, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ppm.

35

Intermediario 10D. 1-(4-amino-2-bromofenil)etanona: A una solución del Intermediario 10C (19 g, 0,077 mol) en EtOH (400 ml), se agregó en porciones cloruro de estaño(II) (74 g, 0,39 mol). Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en NaOH acuoso al 10 % (200 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron hasta obtener un aceite. Se agregó éter de petróleo (25 ml) al aceite para obtener una suspensión que se decantó, y el sólido se suspendió en acetato de etilo 20 %/éter de petróleo. La capa orgánica se filtró, y los sólidos se recolectaron para obtener 14 g del Intermediario 10D.

45

Intermediario 10E. Metiléster del ácido (4-acetil-3-bromo-fenil)-carbámico: A una mezcla enfriada (10 °C) del Intermediario 10D alternativo (14 g, 0,065 mol) y base de Hunig (12,7 g, 0,098 mol) en dioxano seco (140 ml), se agregó por goteo cloroformiato de metilo (7,4 g, 0,078 mol). Después de 3 h, la reacción se inactivó con agua (100 ml) y, luego, se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante trituración del isopropanol produjo 14 g del Intermediario 10E alternativo. EM (IEN) m/z : 271,7 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 2,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H) ppm.

50

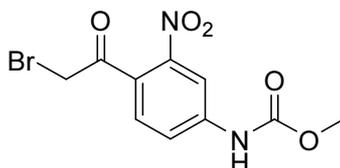
Intermediario 10. Metiléster del ácido [3-bromo-4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbámico: A una solución enfriada (10 °C) del Intermediario 10E alternativo (90 g, 0,33 mol) en dioxano seco (900 ml), se agregó por goteo una solución de bromo (52,9 g, 0,33 mol) en dioxano (430 ml) durante 1 h. Después de 2 h, se agregó agua helada (500 ml), y la reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 110 g del producto crudo. Una suspensión del producto crudo en EtOH (1 L) se calentó a 50 °C. Una vez que se formó una solución transparente, se agregó por

60

goteo agua (1,0 l), y la mezcla se enfrió gradualmente a 35 °C. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOH (200 ml), se secó al aire y, luego, a 50 °C al vacío durante 30 min para obtener 70 g del Intermediario 10 alternativo.

5 Intermediario 11

4-(2-bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo



10

Intermediario 11A. 4-iodo-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A una suspensión amarilla enfriada (0 °C) de 4-iodo-3-nitroanilina (8,46 g, 32,0 mmol) en DCM (320 ml) y piridina (2,85 ml, 35,2 mmol), se agregó por goteo cloroformiato de metilo (2,61 ml, 33,6 mmol). La mezcla de reacción se convirtió en una solución de color amarillo claro, y la agitación continuó durante 1,5 h. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y, luego, con salmuera. Las capas orgánicas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo. Luego, el residuo se disolvió en DCM (~100 ml) y, luego, se agregó hexano (600 ml) para obtener una suspensión amarilla. La suspensión anterior se filtró, y el sólido filtrado se enjuagó con hexano y se secó al aire para obtener el producto deseado como un sólido amarillo (10,3 g, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 321,3 (M-H)⁺.

15

20

Intermediario 11B. 4-acetil-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Una solución del Intermediario 11A (1 g, 3,11 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (2,098 ml, 6,21 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,218 g, 0,311 mmol) en tolueno (6,21 ml) se calentó a 110 °C en un tubo sellado. Después de 3 h, la reacción se enfrió a una temperatura ambiente y se concentró hasta secarse. Luego, el residuo se disolvió en THF (5 ml), y a la solución, se agregó HCl 1 N (15,53 ml, 15,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, luego, se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado como un sólido marrón (0,544 g, 74 %). EM (IEN) *m/z*: 239,3 (M+H)⁺.

25

30

Intermediario 11. 4-(2-bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A una solución amarilla del Intermediario 11B (0,544 g, 2,284 mmol) en EtOAc (18,27 ml), se agregó bromuro de cobre(II) (1,020 g, 4,57 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo, y luego, la reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 h. Después de 3 h, se detuvo la agitación, y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio aglomerado que se eluyó con EtOAc. La solución orgánica verde se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado como una espuma marrón (0,724 g, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 317,4 (M+H)⁺, 319,4 (M+2+H)⁺. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional.

35

40

En la presente, se destaca un procedimiento alternativo para el Intermediario 11.

Intermediario alternativo 11B. 4-(1-etoxivinil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Una solución del Intermediario 11A (1 g, 3,11 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (1,574 ml, 4,66 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,109 g, 0,155 mmol) en tolueno (6,21 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de microfibras de vidrio de 0,45 µm y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado como un sólido marrón (0,56 g, 68 %). EM (IEN) *m/z*: 267,3 (M+H)⁺.

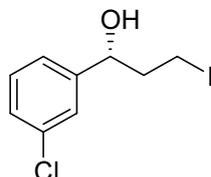
45

50

Intermediario 11 alternativo. 4-(2-bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: (Referencia: *J. Med. Chem.*, 45:2127-2130 (2002)). A una solución del Intermediario 11B alternativo (0,56 g, 2,103 mmol) en THF (3,12 ml) y agua (1,091 ml) se agregó NBS (0,374 g, 2,103 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 20 min, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (0,667 g, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 317,2 (M+H)⁺, 319,2 (M+2H)⁺.

55

Intermediario 12

(R)-1-(3-clorofenil)-3-iodopropan-1-ol

5

Intermediario 12A. 1-(3-clorofenil)-3-iodopropan-1-ol: A 3-cloro-1-(3-clorofenil)propan-1-ol (2,85 g, 13,90 mmol) se agregó yoduro de sodio (2,66 M en acetona seca) (21 ml, 55,9 mmol), y la mezcla se colocó en nitrógeno y se llevó a reflujo durante la noche. Después de agitarlo durante la noche, el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en Et₂O y agua, y se separaron las fases. La capa orgánica se volvió a lavar con agua y salmuera. Luego, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (3,9 g, 94 %).

10

Intermediario 12B. 1-(3-clorofenil)-3-iodopropan-1-ona: El Intermediario 12A (2,415 g, 8,14 mmol) se disolvió en acetona (40,7 ml), y la solución anterior se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo reactivo de Jones (6,08 ml, 16,29 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color naranja/marrón y se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla, se agregaron 10 ml de isoproponal (la mezcla de reacción se volvió de color verde) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener un aceite amarillo claro (que se solidificó en forma de largas agujas amarillas). Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado como un sólido blanco (2,12 g, 90 %). EM (IEN) *m/z*: 294,8 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 2H) ppm.

15

20

Intermediario 12. *(R)*-1-(3-clorofenil)-3-iodopropan-1-ol: Una solución de *(S)*-MeCBS (1M en tolueno) (0,139 ml, 0,139 mmol) y BH₃·THF (1 M en THF) (1,462 ml, 1,462 mmol) se agitó a temperatura ambiente en argón. Luego, se agregaron por goteo dos soluciones separadas del Intermediario 12B (2,05 g, 6,96 mmol) en THF (3,48 ml) y BH₃·THF (1 M en THF) (3,48 ml, 3,48 mmol) a la mezcla de reacción durante 15 min. Después de la adición de los reactivos, la mezcla de reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 1 hora más h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con MeOH. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche en argón. La mezcla de reacción se concentró para obtener un aceite incoloro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (1,81 g, 88 %). La HPLC quiral con una columna analítica CHIRALCEL® OJ y una mezcla 50/50 de heptano y solvente EtOH/MeOH (50/50) mostró una mezcla enantiomérica en una relación de (11:89); el isómero principal fue el producto deseado. La mezcla se usó como estaba. EM (IEN) *m/z*: 278,8 (M+H-H₂O)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 4,84 (dt, *J* = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 3,34 (ddd, *J* = 9,8, 8,2, 6,7 Hz, 1H), 3,21 (ddd, *J* = 9,9, 6,9, 5,8 Hz, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 1,95 (dd, *J* = 3,7, 1,0 Hz, 1H) ppm.

25

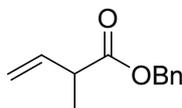
30

35

Intermediario 13

40

2-metilbut-3-enoato de bencilo



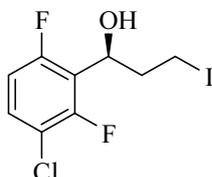
Intermediario 13. 2-metilbut-3-enoato de bencilo: A una solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (9,5 g, 95 mmol) en DCM (80 ml), se agregaron fenilmetanol (10,26 g, 95 mmol), N,N'-metandiilidenciclohexanamina (19,58 g, 95 mmol) y DMAP (1,159 g, 9,49 mmol) (reacción exotérmica), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE® para eliminar los sólidos, y el filtrado se recolectó y se concentró. Luego, el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

45

50

Intermediario 14

(S)-1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-iodopropan-1-ol



5

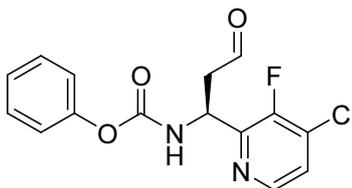
Intermediario 14. (S)-1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-iodopropan-1-ol: El Intermediario 14 se aisló durante el proceso de purificación quiral del Intermediario 2. Fue el enantiómero que se eluyó primero de la columna OJ quiral. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (td, $J = 8,5, 5,7$ Hz, 1H), 6,89 (td, $J = 9,3, 1,8$ Hz, 1H), 5,21 (td, $J = 8,6, 4,8$ Hz, 1H), 3,31 (dd, $J = 7,7, 6,4$ Hz, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,19 (dt, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H) ppm.

10

Intermediario 15

(1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-oxopropil)carbamato de (S)-fenilo

15



Intermediario 15A. (S,E)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfonamida: Una solución de (R)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,540 g, 4,32 mmol), 4-cloro-3-fluoropicolinaldehído (0,627 g, 3,93 mmol) y Cs_2CO_3 (1,921 g, 5,89 mmol) en DCM (20 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto deseado (1,1 g, 100 %). EM (IEN) m/z : 263,0 (M+H) $^+$.

20

Intermediario 15B. (S)-N-((S)-1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida: A una solución de (S,E)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfonamida (1,03 g, 3,92 mmol) en THF (100 ml) se agregó por goteo bromuro de alimagnesio (1 M en éter) (4,70 ml, 4,70 mmol), y la solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Luego, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se sometió a purificación en gel de sílice para obtener una mezcla de los isómeros S y R. EM (IEN) m/z : 305,1 (M+H) $^+$. Separación quiral: La columna AD que se eluyó con isopropanol al 30 % en heptano produjo el pico 1 como la (S)-N-((S)-1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida deseada (0,710 g, 59 %) y el pico 2 como (S)-N-((R)-1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,081 g, 7 % de rendimiento).

25

30

Intermediario 15C. (1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-fenilo: A una solución del Intermediario 15B (0,710 g, 1,329 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó HCl 4 M en dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío. El producto crudo se volvió a disolver en TEA (1,623 ml, 11,65 mmol) y ACN (20 ml). Luego, a la solución, anterior se agregó por goteo cloroformiato de fenilo (0,321 ml, 2,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,550 g, 74 %). EM (IEN) m/z : 321,0 (M+H) $^+$.

35

40

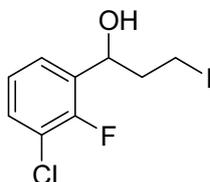
Intermediario 15. (1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-oxopropil)carbamato de (S)-fenilo: (Referencia: Hinds et al., *J. Med. Chem.*, 34(6):1778 (1991)). A una solución del Intermediario 15C (700 mg, 2,182 mmol) en MeOH (72,2 ml) y agua (36,4 ml), se agregó ácido ósmico (4 % en peso) en agua (0,934 ml, 0,153 mmol). Después de 5 min, se agregó periodato de sodio (1400 mg, 6,55 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, a la mezcla de reacción, se agregó agua, y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se agruparon y se combinaron para obtener (1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-oxopropil)carbamato de (S)-fenilo (569 mg, 81 %) como un sólido blancuzco. EM (IEN) m/z : 323,1 (M+H) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,99-9,74 (m, 1H), 8,29 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,23 - 7,09 (m, 3H), 6,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,78 - 5,66 (m, 1H), 3,20 - 2,93 (m, 2H) ppm.

45

50

Intermediario 16

1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropan-1-ol



5

Intermediario 16A. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ol: Una solución de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (2,36 g, 14,88 mmol) en THF (29,8 ml) se enfrió a -78°C en argón. A la solución se agregó bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (20 ml, 20,00 mmol) mediante una bomba con jeringa durante 30 min, mientras la agitación continuó a -78°C . Después de 2 h, la mezcla de reacción se calentó a 0°C , se inactivó con HCl 1 N, y el pH se ajustó a 4. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en MgSO_4 . Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío para obtener un aceite amarillo como el producto deseado. EM (IEN) m/z : 169,1 (M+H-H₂O)⁺.

10

15 Intermediario 16B. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona: A una solución del Intermediario 16A (2777 mg, 14,88 mmol) en acetona (20 ml) a 0°C en argón, se agregó por goteo reactivo de Jones (11,10 ml, 29,8 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con *i*-PrOH. Los sólidos se filtraron, y la solución orgánica se concentró al vacío. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó en MgSO_4 . Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, y las fracciones deseadas se agruparon y se combinaron para obtener el producto deseado (715 mg, 26 %). EM (IEN) m/z : 185,1 (M+H)⁺.

20

Intermediario 16C. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropan-1-ona: A una solución de yoduro de sodio (165 mg, 1,099 mmol) en ACN (1 ml), se agregó por goteo clorotrimetilsilano (0,139 ml, 1,099 mmol). A la mezcla, se agregó agua (0,016 ml, 0,916 mmol) y, luego, el Intermediario 16B (169 mg, 0,916 mmol) en 1 ml de ACN. Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y, luego, con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 %. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en MgSO_4 . El producto deseado se aisló como un sólido amarillo (286 mg, 100 %). EM (IEN) m/z : 312,9 (M+2+H)⁺.

25

Intermediario 16. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropan-1-ol: A una solución del Intermediario 16C (227 mg, 0,726 mmol) en THF (2,5 ml), y agua (0,105 ml, 5,81 mmol) se agregó borohidruro de sodio (30,2 mg, 0,799 mmol), y la solución amarilla transparente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de agua, se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), y las capas combinadas de EtOAc se lavaron con salmuera y se secaron en MgSO_4 . Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se hicieron pasar a través de un cartucho de resina de HCO_3^- (para eliminar el TFA), y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto deseado (62 mg, 27 %) como un producto semisólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,50 - 7,32 (m, 2H), 7,13 (td, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 5,17 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,48 - 3,23 (m, 2H), 2,39 - 2,17 (m, 2H), 2,10 - 1,80 (a, 1H) ppm.

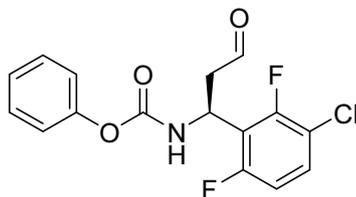
30

35

Intermediario 17

40

(1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil)carbamato de (S)-fenilo



45 Intermediario 17A. (S,E)-N-(3-cloro-2,6-difluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una suspensión agitada de 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (0,615 g, 3,48 mmol) y Cs_2CO_3 (1,702 g, 5,23 mmol) en DCM (20 ml), se agregó por goteo una solución de (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,422 g, 3,48 mmol) en DCM (20 ml) durante 10 min. Luego, la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitarla durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (0,98 g, 100 %) como un aceite amarillo. EM (IEN) m/z : 282,0 (M+H)⁺.

50

Intermediario 17B. (S)-N-((S)-1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución enfriada (baño de hielo seco y acetona) del Intermediario 17A (0,98 g, 3,50 mmol) en THF (50 ml), se agregó

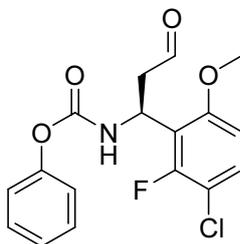
bromuro de alimagnesio 1 M en éter (4,55 ml, 4,55 mmol) ~0,5 ml a la vez. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C y, luego, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C y se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl. Luego, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó en MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (1,17 g, 104 %). EM (IEN) *m/z*: 322,1 (M+H)⁺.

Intermediario 17C. (1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-fenilo: A una solución del Intermediario crudo 17B (1,17 g, 3,64 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó HCl (5 ml, 20,00 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para obtener un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió en ACN (25 ml) y, luego, se agregó TEA (1,520 ml, 10,91 mmol). La mezcla de reacción interior se enfrió a 0 °C. A esta mezcla, se agregó por goteo cloroforniato de fenilo (0,502 ml, 4,00 mmol), y la reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y, posteriormente, con salmuera. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (490 mg, 40 %) como un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 338,1 (M+H)⁺.

Intermediario 17. (1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil)carbamato de (S)-fenilo: (Referencia: Hinds et al., *J. Med. Chem.*, 34(6):1778 (1991)). A una solución del Intermediario 17C (490 mg, 1,451 mmol) en MeOH (40 ml) y agua (20 ml), se agregó ácido ósmico (4 % en peso) en agua (0,621 ml, 0,102 mmol) y, luego, periodato de sodio (931 mg, 4,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (321 mg, 65 %) como un aceite amarronado. EM (IEN) *m/z*: 340,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (s, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (td, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 5,88 - 5,79 (m, 1H), 5,79 - 5,70 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 16,7, 7,2 Hz, 1H), 3,08 - 2,87 (m, 1H) ppm.

Intermediario 18

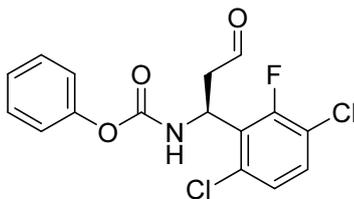
(1-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-3-oxopropil)carbamato de (S)-fenilo



Intermediario 18. (1-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-3-oxopropil)carbamato de (S)-fenilo: El Intermediario 18 se preparó de la misma manera que el Intermediario 17, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 3-cloro-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 352,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (s. a., 1H), 7,48 - 7,30 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,72 (dd, *J* = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 6,10 (br. d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,05 - 5,93 (m, 1H), 4,01 - 3,89 (m, 3H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 1H) ppm.

Intermediario 19

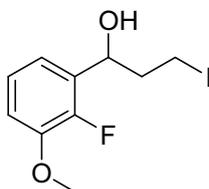
(1-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamato de (S)-fenilo



Intermediario 19: (1-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamato de (S)-fenilo: El Intermediario 19 se preparó de la misma manera que el Intermediario 17, reemplazando 3-cloro-2,6-difluoro benzaldehído por 3,6-dicloro-2-fluorobenzaldehído. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 356,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,26 - 7,07 (m, 3H), 6,14 - 6,01 (m, 1H), 5,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 16,4, 8,4 Hz, 1H), 3,11 - 2,95 (m, 1H) ppm.

Intermediario 20

1-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-iodopropan-1-ol



5

Intermediario 20A. 3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxiopropanoato de *tert*-butilo: A una suspensión de zinc (0,848 g, 12,98 mmol) en THF seco (10 ml), se agregó clorotrimetilsilano (0,829 ml, 6,49 mmol). Después de 10 min, se agregó 2-bromoacetato de *tert*-butilo (0,959 ml, 6,49 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 10 min. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en argón. Luego, a la solución enfriada se agregó 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (1 g, 6,49 mmol) en THF (3 ml), y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitarla durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ al 5 %, se filtraron los sólidos y se enjuagaron con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y, luego, con salmuera, y se secó en MgSO₄ para obtener el producto crudo. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (1,02 g, 58 %) como un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 215,1 (M-tBu)⁺.

10

15

Intermediario 20B. 1-(2-fluoro-3-metoxifenil)propan-1,3-diol: (Referencia: *Tetrahedron*, 64:1515-1522 (2008)). A una solución del Intermediario 20A (530 mg, 1,961 mmol) en THF (18,5 ml) a 0 °C, se agregó hidruro de litio y aluminio (2,94 ml, 2,94 mmol). Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y al precipitado se agregó cuidadosamente al precipitado HCl 1 N/EtOAc para inactivar la reacción. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄ y se concentraron para obtener el producto crudo. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para aislar el producto deseado (281 mg, 71 %) como un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 223,0 (M+Na)⁺.

20

25

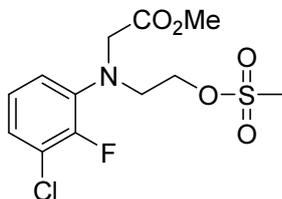
Intermediario 20. 1-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-iodopropan-1-ol: (Referencia: *Tetrahedron*, 64:1515-1522 (2008)). A una solución agitada del Intermediario 20B (281 mg, 1,404 mmol) en PhH (14 ml), se agregaron 1H-imidazol (96 mg, 1,404 mmol), trifenilfosfina (736 mg, 2,81 mmol) e I₂ (712 mg, 2,81 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en MgSO₄ para obtener el producto crudo. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (304 mg, 70 %) como un aceite amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,15 - 7,01 (m, 2H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 5,15 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,38 - 3,23 (m, 2H), 2,37 - 2,23 (m, 2H) ppm.

30

35

Intermediario 21

2-((3-cloro-2-fluorofenil)(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)acetato de metilo



40

Intermediario 21A. 2,2'-((3-cloro-2-fluorofenil)azandiil)diacetato dimetilo: A una solución de 2-bromoacetato de metilo (5,06 ml, 55,0 mmol) y 3-cloro-2-fluoroanilina (2,0 g, 13,74 mmol) en ACN (27,5 ml), se agregó fosfato de potasio dibásico (4,786 g, 27,48 mmol) y yoduro de potasio (0,228 g, 1,374 mmol) en un recipiente de vidrio de paredes gruesas. El recipiente se selló con un anillo O de Teflon y se calentó a 85 °C. Después de 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron 2-bromoacetato de metilo (2,53 ml, 27,5 mmol) y fosfato de potasio dibásico (2,393 g, 13,74 mmol) adicionales. Después de agitarla a 95 °C durante 48 h, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se dividió en EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite color durazno. El aceite se purificó mediante cromatografía de fase normal, que produjo el Intermediario 21A (1,24 g, 31 %) como un aceite amarillo. EM (IEN) *m/z*: 290,0 (M+H)⁺.

45

50

Intermediario 21B. Ácido 2-((3-cloro-2-fluorofenil)(2-metoxi-2-oxoetil)amino)acético: A una solución del Intermediario 21A (1,1115 g, 3,84 mmol) en MeOH (19,18 ml), se agregó NaOH 1 N (3,84 ml, 3,84 mmol). Después de agitarla

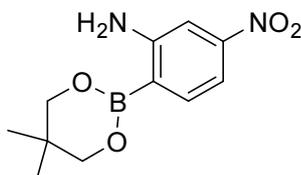
durante 3 h, la reacción se concentró para obtener un aceite amarillo que luego se dividió en EtOAc y agua. Las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con EtOAc, y la capa orgánica se desechó. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N (acuoso) a pH ~3 y, luego, se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el Intermediario 21B. EM (IEN) *m/z*: 276,0 (M+H)⁺.

Intermediario 21C. *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxi)etil)glicinato de metilo: A una solución del Intermediario 21B (413,5 mg, 1,500 mmol) en THF (17,9 ml), se agregó por goteo complejo de borano-sulfuro de metilo (2,250 ml, 4,50 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en argón. Después de agitarla durante la noche, la reacción se enfrió a 0 °C y, luego, se inactivó con la adición por goteo de MeOH (2 ml). La reacción se agitó durante 15 min y, luego, se agregó agua (2 ml) por goteo. La reacción se agitó a 0 °C durante otros 30 min y, luego, se diluyó con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el Intermediario 21C (374 mg, 95 %) como un aceite amarillo turbio. EM (IEN) *m/z*: 262,0 (M+H)⁺.

Intermediario 21. 2-((3-cloro-2-fluorofenil)(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)acetato de metilo: A una solución enfriada (0 °C) del Intermediario 21C (374,4 mg, 1,431 mmol) y piridina (0,231 ml, 2,86 mmol) en DCM (5,723 ml), se agregó por goteo MsCl (0,123 ml, 1,574 mmol). La reacción se agitó durante 5 min a 0 °C y, luego, se calentó a temperatura ambiente. Después de agitarla a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo el Intermediario 21 (374 mg, 77 %). EM (IEN) *m/z*: 340,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,06 - 6,93 (m, 3H), 4,40 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 5H), 3,04 (s, 3H) ppm.

Intermediario 22

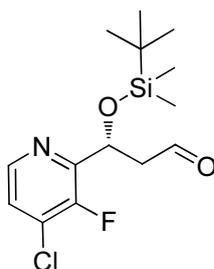
2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitro-fenilamina



A un matraz secado al fuego, equipado con un condensador de reflujo, que contenía 2-bromo-5-nitroanilina (10,0 g, 46,1 mmol), bis(neopentil glicolato)diboro (13,01 g, 57,6 mmol), acetato de potasio (13,57 g, 138 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,941 g, 1,152 mmol) se agregó DMSO (132 ml). La suspensión resultante de color rojo oscuro-marrón se desgasificó con argón durante 30 min, y luego, la reacción se calentó a 80 °C. Después de 4 h, la reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió lentamente en agua helada agitada de manera vigorosa (300 ml) para obtener una suspensión marrón. Después de agitarla durante 10 min, la suspensión se filtró para recolectar el sólido. El sólido se enjuagó con agua (3 x 125 ml), se secó al aire y, luego, se secó al vacío para obtener un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4,36 g del Intermediario 12 como un sólido naranja. EM (IEN) *m/z*: 183,1 (M-C₅H₈+H)⁺.

Intermediario 23

(*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)propanal



Intermediario 23A. (*R*)-1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-ol: Una solución de alilbis((1*S*,2*R*,3*S*,5*S*)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]heptan-3-il)borano 1 M en pentano en THF anhidro (10 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución, se agregó por goteo 4-cloro-3-fluoropicolinaldehído (0,5 g, 3,13 mmol) en 10 ml de THF durante 20 min. La solución

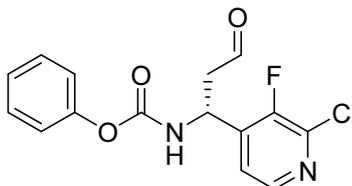
resultante se agitó durante 1 h más. A la mezcla, se agregaron MeOH (1 ml), luego, hidróxido de litio (0,300 g, 12,54 mmol), peróxido de hidrógeno (0,384 ml, 12,54 mmol) y 10 ml de NaOH 1 N. El contenido se calentó hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó en Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener (R)-1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-ol (0,54 g, 85 %). EM (IEN) *m/z*: 202,1 (M+H)⁺.

Intermediario 23B. (R)-2-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-4-cloro-3-fluoropiridina: Una solución del Intermediario 23A (0,52 g, 2,58 mmol), TBS-Cl (0,466 g, 3,09 mmol), imidazol (0,211 g, 3,09 mmol) y DMAP (0,378 g, 3,09 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó en EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. La solución orgánica se concentró al vacío y se produjo un residuo oleoso que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener (R)-2-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-4-cloro-3-fluoropiridina (0,42 g, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,88 - 5,60 (m, 1H), 5,12 - 4,91 (m, 3H), 2,74 - 2,43 (m, 2H), 0,84 - 0,76 (m, 9H), 0,00 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).

Intermediario 23. (R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)propanal: A una solución del Intermediario 23B (1,0 g, 3,17 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (10 ml) en un baño de hielo, se agregó por goteo ácido ósmico (4 % en peso) en agua (1,739 ml, 0,222 mmol) y, luego, periodato de sodio (1,693 g, 7,91 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se agruparon y se combinaron para obtener (R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)propanal (0,93 g, 92 %). EM (IEN) *m/z*: 318,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 5,57 - 5,45 (m, 1H), 3,04 - 2,79 (m, 2H), 0,75 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

Intermediario 24

1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3-oxopropilcarbamato de (R)-fenilo



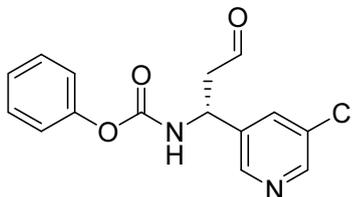
Intermediario 24A. (R,E)-N-((2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una suspensión agitada de 2-cloro-3-fluoroisonicotinaldehído (0,75 g, 4,70 mmol) y Cs₂CO₃ (2,297 g, 7,05 mmol) en DCM (20 ml), se agregó por goteo una solución de (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,570 g, 4,70 mmol) en DCM (20 ml) durante 10 min. Luego, la solución se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). La solución orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener (R,E)-N-((2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,13 g, 91 %) como un aceite amarillo que se solidificó en reposo. EM (IEN) *m/z*: 263,0 (M+H)⁺.

Intermediario 24B. (1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-fenilo: A una solución del Intermediario 24A (1,13 g, 4,30 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se agregó bromuro de alilmagnesio (1 M en éter) (8 ml, 8,00 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h y se calentó hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se inactivó con NH₄Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se concentró para obtener una mezcla 5:1 de (R)-N-((R)-1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (R)-N-((S)-1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,56 g, 119 %) como un aceite naranja. El aceite se absorbió con metanol (10,00 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (3 ml, 99 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y, luego, se concentró para obtener el producto deseado (0,55 g, 40 %) como un aceite naranja. EM (IEN) *m/z*: 321,1 (M+H)⁺.

Intermediario 24. 1-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3-oxopropilcarbamato de (R)-fenilo: (Referencia: Hinds et al., *J. Med. Chem.*, 34(6):1778 (1991).) A una solución del Intermediario 24B (550 mg, 1,715 mmol) en metanol (20 ml) y agua (10,00 ml), se agregó OsO₄ (4 % en peso en agua) (0,734 ml, 0,120 mmol). La mezcla se volvió una solución transparente después de 5 min, y se agregó periodato de sodio (1100 mg, 5,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,43 g, 78 %) como un aceite transparente que se solidificó en reposo. EM (IEN) *m/z*: 323,1 (M+H)⁺.

Intermediario 25

1-(5-cloropiridin-3-il)-3-oxopropilcarbamato de (R)-fenilo



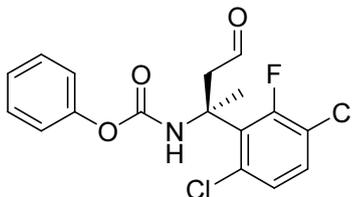
5

Intermediario 25. 1-(5-cloropiridin-3-il)-3-oxopropilcarbamato de (R)-fenilo: El Intermediario 25 se preparó de la misma manera que el Intermediario 24, reemplazando 2-cloro-3-fluoroisonicotinaldehído por 5-cloronicotinaldehído. EM (IEN) m/z : 550,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,57 (s, 1H), 8,55 - 8,41 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 5,62 - 5,31 (m, 3H), 4,70 (dd, J = 7,7, 4,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 3,00 - 2,84 (m, 1H), 2,76 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,52 - 2,25 (m, 5H), 2,19 - 2,06 (m, 1H).

10

Intermediario 26

15 2-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-fenilo

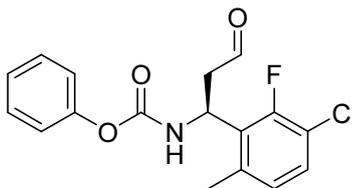


20

Intermediario 26. 2-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-fenilo: El Intermediario 26 se preparó de la misma manera que el Intermediario 17, reemplazando 3-cloro-2,6-difluoro benzaldehído por 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)etanona. EM (IEN) m/z : 352,1 (M+H)⁺.

Intermediario 27

25 1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilfenil)-3-oxopropilcarbamato de (S)-fenilo



30

Intermediario 27A. 3-cloro-2-fluoro-6-metilbenzaldehído: (Referencia: *E. J. Org. Chem* 2005, 2116 – 2123). A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,642 ml, 3,80 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se agregó por goteo *n*-BuLi (2,162 ml, 3,46 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, y se agregó por goteo 1-cloro-2-fluoro-4-metilbenceno (0,5 g, 3,46 mmol). La solución se agitó durante 0,5 h más y, luego, se agregó DMF (0,536 ml, 6,92 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3×). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (43 mg, 7 %).

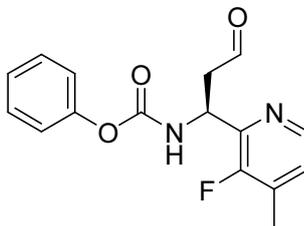
35

Intermediario 27. 1-(3-cloro-2-fluoro-6-metilfenil)-3-oxopropilcarbamato de (S)-fenilo: El Intermediario 27 se preparó de la misma manera que el Intermediario 17, reemplazando 3-cloro-2,6-difluoro benzaldehído con el Intermediario 27A. EM (IEN) m/z : 352,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 - 6,96 (m, 1H), 2,51 (s, 3H).

40

Intermediario 28

1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-3-oxopropilcarbamato de (S)-fenilo



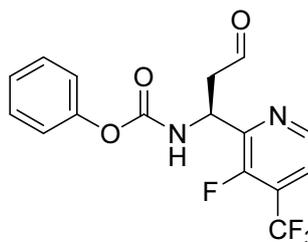
5

Intermediario 28. 1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-3-oxopropilcarbamato de (S)-fenilo: El Intermediario 28 se preparó de la misma manera que el Intermediario 17, reemplazando 3-cloro-2,6-difluoro benzaldehído con 3-fluoro-4-metilpicolinaldehído. EM (IEN) m/z : 303,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s. a., 1H), 8,45 - 8,44 (m, 1H), 8,26 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 4H), 6,52 (s. a., 1H), 5,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,27 - 2,83 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

10

Intermediario 29

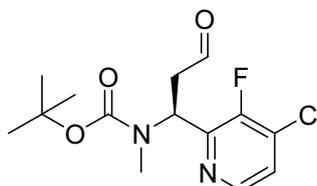
15 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-oxopropilcarbamato de (S)-fenilo



20

Intermediario 29. 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-oxopropilcarbamato de (S)-fenilo: El Intermediario 29 se preparó de la misma manera que el Intermediario 17, reemplazando 3-cloro-2,6-difluoro benzaldehído por 3-fluoro-4-(trifluorometil)picolinaldehído. EM (IEN) m/z : 357,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s. a., 1H), 8,45 - 8,44 (m, 1H), 8,26 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 4H), 6,52 (s. a., 1H), 5,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,27 - 2,83 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

25 Intermediario 30

1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-oxopropil(metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

30

Intermediario 30A. (S)-*N*-((S)-1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-*N*,2-dimetilpropan-2-sulfinamida: A una solución del Intermediario 15B (0,14 g, 0,459 mmol) en DMF (3 ml) se agregó LiHMDS (0,459 ml, 0,459 mmol) en una porción, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución, se agregó yodometano (0,057 ml, 0,919 mmol), y el contenido se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,11 g, 75 %). EM (IEN) m/z : 319,1 (M+H)⁺.

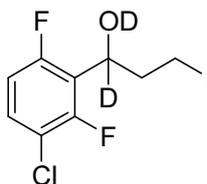
35

Intermediario 30B. (1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-il)(metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo: Una solución del Intermediario 30A (0,11 g, 0,345 mmol), HCl 4 N en dioxano (3 ml) y MeOH (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se volvió a disolver en acetonitrilo (3,00 ml) y se agregó DIEA (0,241 ml, 1,380 mmol) y, luego, BOC₂O (0,104 ml, 0,449 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,11 g, 101 %). EM (IEN) m/z : 314,9 (M+H)⁺.

40

Intermediario 30. 1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-3-oxopropil(metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo: A una solución del Intermediario 30B (0,12 g, 0,381 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (1,500 ml), se agregó por goteo OsO₄ (4 % en agua) (0,209 ml, 0,027 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó NaIO₄ (0,204 g, 0,953 mmol), y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado. EM (IEN) *m/z*: 316,9 (M+H)⁺.

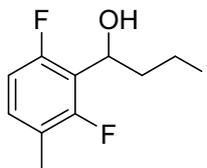
Intermediario 31 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-iodo(1-²H)propan-1- (²H)ol



Intermediario 31. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-iodo(1-²H)propan-1- (²H)ol: A una solución del Intermediario 2C (727,0 mg, 2,200 mmol) en THF (20 ml) y óxido de deuterio (374 mg, 18,70 mmol), se agregó borodeuteruro de sodio (101 mg, 2,420 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó óxido de deuterio (1 ml), y el volumen del solvente de reacción se redujo al vacío. Se agregaron EtOAc y agua, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite incoloro, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (342 mg, 46 %) como un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 448,7 (M+CF₃CO₂H)⁺.

Intermediario 32

1-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-3-iodopropan-1-ol



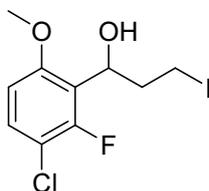
Intermediario 32A. 3-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-3-hidroxiopropanoato de *terc*-butilo: A una suspensión de zinc (1,256 g, 19,21 mmol) en tetrahidrofurano seco (18 ml), se agregó clorotrimetilsilano (1,228 ml, 9,61 mmol). Después de 20 min, se agregó 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,420 ml, 9,61 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y, luego, se calentó a 40 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en Ar, y se agregó 2,6-difluoro-3-metilbenzaldehído (1,5 g, 9,61 mmol) en 3 ml de THF seco. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso al 5 %, se filtró y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (1,46 g, 56 %). EM (IEN) *m/z*: 295,1 (M+Na)⁺.

Intermediario 32B. 1-(2,6-difluoro-3-metilfenil)propan-1,3-diol: Al Intermediario 32A (1,46 g, 5,36 mmol) en THF (26,8 ml) a 0 °C se agregó LiAlH₄ 2 M en THF (4,02 ml, 8,04 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se concentró para retirar parte de THF. Se agregaron cuidadosamente HCl 1 N/EtOAc para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (732 mg, 68 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 225,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,04 - 7,11 (m, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 10,0, 8,6, 1,5 Hz, 1H), 5,32 (ddd, *J* = 9,4, 7,7, 4,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,95 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,31 - 2,40 (m, 1H), 2,23 - 2,25 (m, 3H), 1,94 - 2,02 (m, 2H) ppm.

Intermediario 32. 1-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-3-iodopropan-1-ol: A una solución agitada del Intermediario 32B (197 mg, 0,974 mmol) en PhH (9,743 ml), se agregaron 1H-imidazol (66,3 mg, 0,974 mmol), trifetilfosfina (511 mg, 1,949 mmol) e I₂ (495 mg, 1,949 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (148 mg, 49 %) como un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 225,0 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 - 7,14 (m, 1H), 6,75 - 6,83 (m, 1H), 5,16 (td, *J* = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,31 (m, 2H), 2,50 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 2H), 2,23 - 2,25 (m, 3H) ppm.

Intermediario 33

1-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-3-iodopropan-1-ol



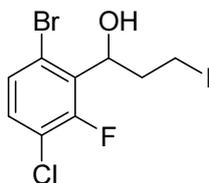
5

Intermediario 33. 1-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-3-iodopropan-1-ol: El Intermediario 33 se preparó de la misma manera que el Intermediario 5, reemplazando 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído por 3-cloro-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (m, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 8,9, 1,5$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,62 - 3,74 (m, 2H), 2,46 (ddt, $J = 14,5, 8,8, 5,9, 5,9$ Hz, 1H), 2,09 - 2,18 (m, 1H) ppm.

10

Intermediario 34

15 1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropan-1-ol



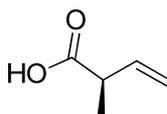
20

Intermediario 34. 1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-iodopropan-1-ol: El Intermediario 34 se preparó de la misma manera que el Intermediario 5, reemplazando 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído por 6-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 5,32 (dd, $J = 9,4, 4,1$ Hz, 1H), 3,31 - 3,41 (m, 2H), 2,53 (dddd, $J = 16,1, 8,0, 6,6, 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 2,22 - 2,32 (m, 1H) ppm.

Intermediario 35

25

Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico



30

Intermediario 35A. (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona: A la solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (5,59 g, 55,9 mmol) y N-metilmorfolina (6,14 ml, 55,9 mmol) en THF (62 ml) a 0 °C, se agregó por goteo cloruro de pivaloilo (6,87 ml, 55,9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante ~2 h. En un matraz diferente: A la solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (8,25 g, 46,6 mmol) en THF (126 ml) a -78 °C se agregó por goteo N-butil-litio (2,5 M en hexano) (20,49 ml, 51,2 mmol). Después de 35 min, esta reacción se transfirió mediante una cánula a la primera reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, luego se retiró el baño frío, y la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener un aceite amarillo (15 g). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice generó el producto deseado (6,59 g 55 %) como un aceite incoloro. EM (IEN) m/z : 282,1 (M+Na) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,19 (m, 5H), 6,03 - 5,93 (m, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,29 (dd, $J = 13,5, 3,3$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 13,5, 9,6$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm. El otro diastereómero, (R)-4-bencil-3-((S)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (4,6 g, 38 %), también se obtuvo como un sólido blanco. EM (IEN) m/z : 260,1 (M+H) $^+$.

35

40

45

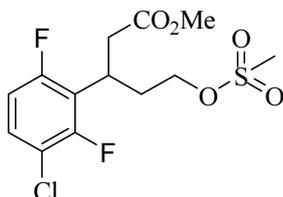
Intermediario 35. Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico: A una solución incolora transparente del Intermediario 35A (6,05 g, 23,33 mmol) en THF (146 ml) a 0 °C, se agregó por goteo peróxido de hidrógeno (9,53 ml, 93 mmol) (acuoso al 30 %) y, luego, hidróxido de litio 2 N (23,33 ml, 46,7 mmol). Después de 30 min, la reacción se inactivó con 25 ml de Na_2SO_3 saturado y 25 ml de NaHCO_3 saturado. La reacción se concentró para retirar THF. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CHCl_3 (3x). La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH ~3 y, luego, se extrajo con EtOAc (3x). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se

50

concentraron para obtener el producto deseado (2,15 g, 92 %) como un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s. a., 1H), 5,94 (ddd, *J* = 17,4, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

5 Intermediario 36

3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-((metilsulfonil)oxi)pentanoato de metilo

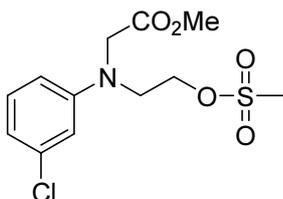


10

Intermediario 36. 3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-((metilsulfonil)oxi)pentanoato de metilo: El Intermediario 36 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermediario 3, reemplazando 3-clorobenzaldehído por 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído. EM (IEN) *m/z*: 378,9 (M+Na)⁺.

15 Intermediario 37

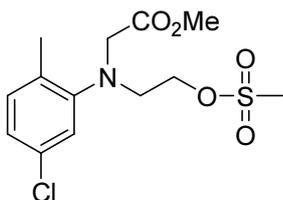
2-((3-clorofenil)(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)acetato de metilo



20

Intermediario 37. 2-((3-clorofenil)(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)acetato de metilo: El Intermediario 37 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermediario 21, reemplazando 3-cloro-2-fluoroanilina por 3-cloroanilina y ejecutando la reacción a 85 °C durante 45 h. EM (IEN) *m/z*: 321,9 (M+H)⁺.

25 Intermediario 38



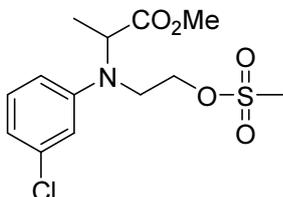
2-((5-cloro-2-metilfenil)(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)acetato de metilo

30 El Intermediario 38 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermediario 21, reemplazando 3-cloro-2-fluoroanilina por 5-cloro-2-metilánilina y ejecutando la reacción a 85 °C durante 48 h. EM (IEN) *m/z*: 336,0 (M+H)⁺.

Intermediario 39

35

2-((3-clorofenil)(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)propanoato de metilo



40

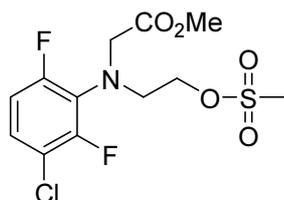
Intermediario 39A. 2-[(3-clorofenil)amino]propanoato de metilo: A un tubo sellado que contenía una solución transparente levemente amarilla de 3-cloroanilina (2,5 g, 19,60 mmol) y 2-bromopropanoato de metilo (3,93 g, 23,52 mmol) en DMF (39,2 ml), se agregó yoduro de potasio (0,325 g, 1,960 mmol) y carbonato de potasio (4,06 g, 29,4 mmol). El recipiente se selló con una tapa a rosca de teflón que tenía un anillo O. La suspensión resultante se calentó a 100 °C. Después de 5 h, la mezcla de reacción resultante de color marrón oscuro se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se filtró para retirar el sólido y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se dividió en EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un líquido marrón que pesaba 6,30 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo el producto deseado (1,04 g, 25 %) como un aceite amarillo transparente. EM (IEN) m/z: 214,0 (M+H)⁺.

Intermediario 39B. Ácido 2-[(3-clorofenil)(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino]acético: Un tubo sellado que contenía una suspensión del Intermediario 39A (0,500 g, 2,340 mmol), carbonato de potasio (0,485 g, 3,51 mmol), yoduro de potasio (0,039 g, 0,234 mmol) y bromoacetato de *tert*-butilo (0,415 ml, 2,81 mmol) en DMA (4,68 ml) se calentó a 100 °C. Después de 3 h, se agregó más bromoacetato de *tert*-butilo (0,415 ml, 2,81 mmol), y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 22 h, la reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se eluyó con dietiléter. El filtrado se dividió en dietiléter y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un líquido amarillo transparente que pesaba 1,35 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo una mezcla 1,2:1 del Intermediario 39A y 2-((2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)(3-clorofenil)amino)propanoato de metilo (0,375 g) como un aceite viscoso incoloro transparente. EM (IEN) m/z: 350,0 (M+Na)⁺. Una solución incolora transparente del Intermediario 39A y 2-((2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)(3-clorofenil)amino)propanoato de metilo (0,375 g, 1,144 mmol) en TFA 50 %/DCM (16,34 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se concentró para obtener un aceite rosa. El aceite se dividió en EtOAc y NaOH 0,5 M, y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con NaOH 0,5 M (2x). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, se acidificaron con HCl 1,0 N para obtener una mezcla turbia y, luego, se extrajeron con EtOAc (3x). Luego de la acidificación, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado (0,130 g) como un residuo amarillo transparente. EM (IEN) m/z: 272,0 (M+H)⁺.

Intermediario 39. 2-((3-clorofenil)(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)propanoato de metilo: El Intermediario 39 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermediario 21, reemplazando el Intermediario 21B por el Intermediario 39B. EM (IEN) m/z: 336,0 (M+H)⁺.

Intermediario 40

2-((3-cloro-2,6-difluorofenil)(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)acetato de metilo

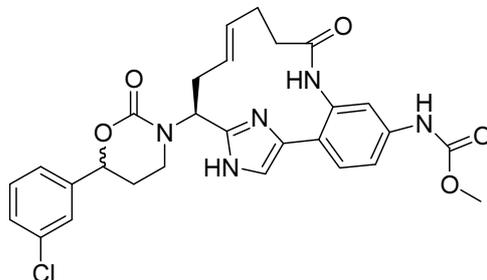


Intermediario 40. 2-((3-cloro-2,6-difluorofenil)(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)acetato de metilo: El Intermediario 40 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermediario 21, reemplazando 3-cloro-2-fluoroanilina por 3-cloro-2,6-difluoroanilina y ejecutando la reacción a 100 °C durante 5 días. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 5,4 Hz, 1H), 6,86 (ddd, *J* = 10,9, 8,9, 2,2 Hz, 1H), 4,36 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 - 3,66 (m, 2H), 3,01 (s, 3H). EM (IEN) m/z: 357,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

((12E,15S)-15-(6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de HCl

5



10 1A. 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(4-(metoxicarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo: A una solución incolora transparente de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico (2,91 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml), se agregó carbonato ácido de potasio (1,622 g, 16,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. A la mezcla anterior se agregó por goteo una solución del Intermediario 11 (4,28 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml), la reacción se calentó a temperatura ambiente, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 h, la reacción se detuvo y se enfrió a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo una espuma amarilla como el producto deseado (6,09 g, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 450,5 (M-H)⁺.

20 1B. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A un matraz de fondo redondo de 1000 ml que contenía 1A (6,09 g, 13,49 mmol), se agregó xileno (135 ml). La mezcla anterior se sometió a ultrasonido para obtener una solución amarilla transparente. A una solución amarilla transparente, se agregó acetato de amonio (10,40 g, 135 mmol), y el matraz se equipó con una trampa de Dean-Stark y un condensador de reflujo. La reacción se calentó a 110 °C durante 2 h y, luego, a 140 °C durante 2 h. Después de agitarla durante 4 horas en total, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y, luego, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x) seguido de salmuera. Luego, las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La goma marrón que pesaba 5 g se disolvió en DCM y una pequeña cantidad de MeOH, y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo una espuma marrón como el producto deseado (0,91 g, 15,6%). EM (IEN) *m/z*: 432,5 (M+H)⁺.

30 1C. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Un matraz de fondo redondo de 25 ml secado al fuego, se cargó con NaH (0,092 g, 2,295 mmol) y, luego, se agregó THF (4,17 ml) para obtener una suspensión gris. La suspensión se enfrió a 0 °C, y luego, se agregó por goteo una solución de color amarillo transparente de 1B (0,9 g, 2,086 mmol) en THF (4,17 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se calentó a temperatura ambiente, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h más. La suspensión amarilla se enfrió nuevamente a 0 °C y, luego, se agregó por goteo SEM-Cl (0,370 ml, 2,086 mmol). La mezcla de reacción turbia resultante se agitó a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se detuvo, se inactivó con NH₄Cl saturado y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo que pesaba 1,6 g se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El producto deseado de la reacción se obtuvo como una espuma amarilla (0,424 g, 36%). EM (IEN) *m/z*: 562,0 (M+H)⁺. 1D NOE confirmó la posición regioisomérica de SEM en el anillo de imidazol.

45 1D. N-[(1S)-1-(4-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: A la solución de 1C (0,424 g, 0,755 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó zinc (0,494 g, 7,55 mmol) y cloruro de amonio (0,404 g, 7,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un tubo sellado. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se diluyó con DCM y, luego, se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con IPA 15%/CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener un sólido naranja como el producto deseado (0,31 g, 77 %). EM (IEN) *m/z*: 532,4 (M+H)⁺.

55 1E. N-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(pent-4-enamido)fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: Se agregó DIEA (0,148 ml, 0,846 mmol) a una solución de ácido pent-4-enoico (0,028 g, 0,282 mmol) y 1D (0,15 g, 0,282 mmol) en acetato de etilo (8,06 ml). La reacción se enfrió a -10 °C en argón. A la mezcla anterior, se agregó T₃P (0,332 ml, 0,564 mmol), y la reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba en argón durante 1 h. La mezcla de

reacción se concentró y, luego, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener un sólido amarillo (0,092 g, 53 %). EM (IEN) m/z : 614,1 (M+H)⁺.

5 1F. N-[(12E,15S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo: A un matraz de fondo redondo equipado con un borboteador de argón se cargó 1E en polvo fino (1,0165 g, 1,656 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,299 g, 1,739 mmol). El matraz se purgó con argón, se le agregó DCM (anhidro, desgasificado) (78 ml), y luego, la mezcla incolora se calentó a 40 °C. La mezcla se agitó rápidamente a esta temperatura hasta que los reactivos se convirtieron en solución (~5 min), después de lo cual se agregó una solución de dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][bencilidini]rutenio(IV) (0,070 g, 0,083 mmol) en DCM (anhidro, desgasificado) (5,0 ml) a una velocidad de ~1 gota por segundo. Se continuó la agitación a 40 °C durante 90 minutos, en cuyo momento se retiró una alícuota y se analizó mediante TLC, que indicó que se había consumido todo el material de inicio. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido oscuro. El residuo se disolvió en una cantidad pequeña de cloruro de metileno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado, como una mezcla de los isómeros de olefina *cis* y *trans*. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener dos fracciones, la fracción 1 (isómero de olefina *trans*) y la fracción 2 (isómero de olefina *cis*). Las fracciones *trans* adecuadas se evaporaron para obtener el producto deseado como un sólido incoloro (404 mg, 42 %). EM (IEN) m/z : 586,5 (M+H)⁺.

20 1G. N-[(12E,15S)-15-amino-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A 1F (60,9 mg, 0,104 mmol) en DCM (anhidro) (5 ml) se agregó TFA (1 ml, 12,98 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta obtener un residuo. Al residuo se agregaron acetato de etilo y una cantidad en exceso de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para obtener el producto como un sólido (434 mg, 87 %). EM (IEN) m/z : 486,4 (M+H)⁺.

30 1H. N-[(12E,15S)-15-[[3-(3-clorofenil)-3-hidroxi]propil]amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una mezcla del Intermediario 1 (177 mg, 0,597 mmol) y 1G (290 mg, 0,597 mmol) en ACN (anhidro) (8 ml), se agregó K₂CO₃ (anhidro) (825 mg, 5,97 mmol), y la mezcla se colocó en nitrógeno y se calentó a 75 °C durante la noche. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró, el producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa, y las fracciones adecuadas se evaporaron para aislar el producto deseado (188 mg, 41 %) como un sólido incoloro. EM (IEN) m/z : 654,3 (M+H)⁺.

40 1I. N-[(12E,15S)-15-[6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A un vial para microondas se agregaron 1H (55,4 mg, 0,072 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (23,38 mg, 0,144 mmol). Luego, el vial de reacción se tapó con un tabique, se purgó con nitrógeno, y se agregó una solución de dioxano (anhidro) (2 ml) y TEA (0,101 ml, 0,721 mmol). El vial de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado (80 °C) donde se agitó durante la noche. LC/MS indicó que la reacción estaba incompleta, y se observaron tanto el material de inicio como el producto deseado (relación ~1:1). El vial para microondas se cargó con 1,1'-carbonildiimidazol adicional (25 mg, 0,154 mmol) como una solución de dioxano (anhidro) (1 ml). Luego, el vial se colocó en un bloque de calor de Al (110 °C), donde se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones adecuadas se evaporaron para obtener el producto deseado como un sólido incoloro (7,4 mg, 45 %) como una mezcla de diastereómeros. EM (IEN) m/z : 680,3 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 1. ((12E,15S)-15-(6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de HCl: A una mezcla de 1I (7,4 mg, 10,88 μmol) y cisteína (6,59 mg, 0,054 mmol), se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (2 ml, 8,00 mmol), y la reacción se agitó en nitrógeno a 75 °C durante 8 h y, luego, a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitarla durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado como una mezcla diastereomérica como sal de HCl (2,5 mg, 39 %, sólido incoloro). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,58 (s, 1H), 7,69 - 7,31 (m, 8H), 5,57 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 5,40 - 5,32 (m, 1H), 5,32 - 5,24 (m, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,62 (dd, *J* = 10,1, 4,6 Hz, 2H), 3,10 - 2,79 (m, 2H), 2,54 - 2,34 (m, 5H), 2,33 - 2,16 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 550,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,49 min (Método A).

60 El Compuesto 1D se puede preparar mediante una secuencia alternativa que se describe a continuación:

1J. Metiléster del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1A, reemplazando el Intermediario 11 por el Intermediario 10 y, luego, la etapa 1B. EM (IEN) m/z : 467,1 (M+2H)⁺.

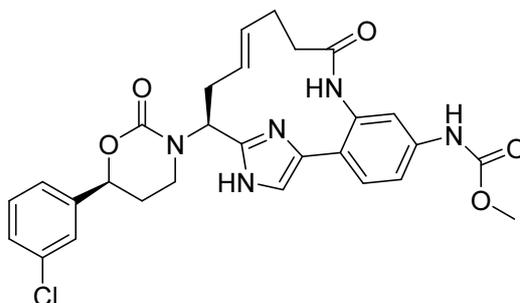
65

1K. Metiléster del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: A 1J frío (0 °C) (15 g, 32,2 mmol) en THF (77 mL) se agregó N,N-diciclohexilmetilamina (7,52 ml, 35,5 mmol) y, luego, SEM-Cl (6,29 ml, 35,5 mmol) por goteo. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y, luego, se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la suspensión amarilla se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1K (12,24 g, 64 %) como un sólido blancuzco. EM (IEN) *m/z*: 595,1 (M+H)⁺ y 597,2 (M+2+H)⁺.

1D (alternativo). N-[(1S)-1-(4-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: Un matraz de paredes gruesas que contenía 1K (2 g, 3,36 mmol), yoduro de cobre(I) (0,128 g, 0,672 mmol), L-prolina (0,155 g, 1,343 mmol) y carbonato de potasio (1,392 g, 10,07 mmol) en DMSO (6,72 ml) se sometió a vacío y se volvió a llenar con argón tres veces. Luego, se agregó hidróxido de amonio acuoso al 28 % (0,607 ml, 4,37 mmol). El vial se selló con una tapa a rosca de teflón, y la reacción se calentó a 85 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1D (alternativo) (1,05 g, 59 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 532,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

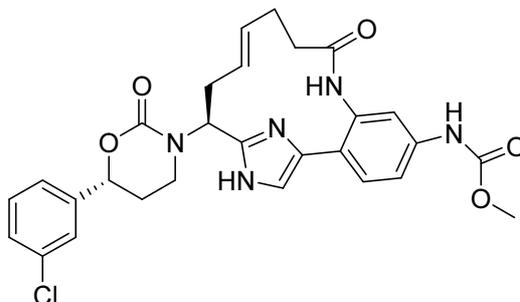
20 ((12E,15S)-15-((6S)-6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA



25 Ejemplo 2. ((12E,15S)-15-((6S)-6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA: El Ejemplo 1 se sometió a purificación mediante HPLC quiral usando CHIRALCEL® OJ-H, 30 x 250 mm ID, 5 µm a 40 ml/min, 100 bar y 40 °C con EtOH-0,1 % de DEA/CO₂ (25/75) a 219 nm, y el pico deseado se aisló como el primer pico (sólido incoloro) de la HPLC quiral. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,53 - 7,34 (m, 7H), 7,28 - 7,16 (m, 1H), 5,87 - 5,71 (m, 1H), 5,70 - 5,59 (m, 1H), 5,57 - 5,48 (m, 1H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 3,11 - 2,90 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,46 (m, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 4H), 2,25 - 2,08 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 550,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,44 min (Método A).

Ejemplo 3

35 ((12E,15S)-15-((6R)-6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA

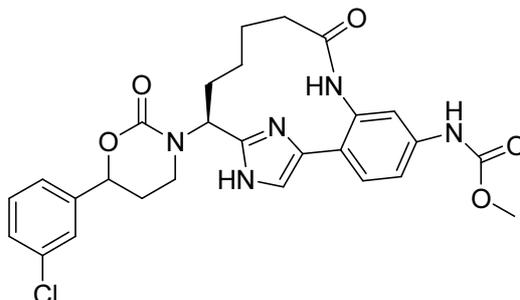


40 Ejemplo 3. ((12E,15S)-15-((6R)-6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA: El ejemplo 1 se sometió a purificación mediante HPLC quiral usando CHIRALCEL® OJ-H, 30 x 250 mm ID, 5 µm a 40 ml/min, 100 bar y 40 °C mediante EtOH-0,1 % de DEA/CO₂ (25/75) a 219 nm, y el producto deseado se aisló como el segundo pico de HPLC quiral. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,55 - 7,33 (m, 7H), 7,27 - 7,07 (m, 1H), 5,82 - 5,62 (m, 2H), 5,62 -

5,50 (m, 1H), 5,49 - 5,40 (m, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,12 - 2,92 (m, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,24 - 2,07 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 550,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,37 min.

5 Ejemplo 4

((14S)-14-(6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA



10

4A. N-[(1S)-1-{4-[2-(but-3-enamido)-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: 4A se realizó de la misma manera que 1E usando 1D y sustituyendo ácido pent-4-enoico (710 mg, 31 %) por ácido but-3-enoico. EM (IEN) m/z : 600,5 (M+H)⁺.

15

4B. N-[(14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: 4A se sometió al protocolo de macrociclización, como se describe en 1F, para obtener el producto macrociclizado insaturado. El producto purificado luego se sometió a hidrogenación usando paladio sobre carbón (10 %) (83 mg, 0,042 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno y se le agregó EtOH (absoluto) (10 ml) y EtOAc (10 ml). El matraz se purgó una vez más con nitrógeno (3x), se evacuó, se introdujo una atmósfera de hidrógeno (aprox. 55 psi), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitarla durante la noche, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® con la ayuda de EtOAc adicional, y el solvente recolectado se evaporó. El producto deseado se obtuvo como un sólido incoloro (113 mg, 93 %) que se usó sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 574,5 (M+H)⁺.

20

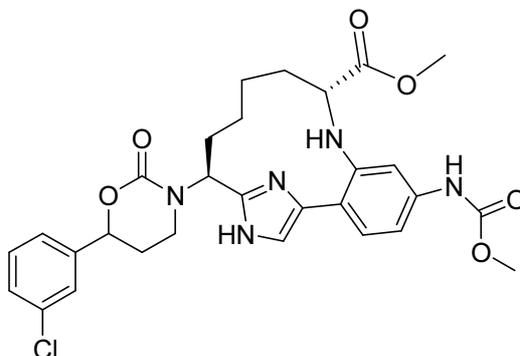
Ejemplo 4. ((14S)-14-(6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo [13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA: El producto deseado se realizó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, comenzando con 4B en lugar de 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,63 (d, J = 25,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 - 7,22 (m, 8H), 5,29 (dt, J = 10,1, 2,8 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,57 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 2,54 - 2,37 (m, 2H), 2,27 - 1,92 (m, 6H), 1,58 - 1,43 (m, 1H), 1,25 - 1,01 (m, 1H), 0,81 - 0,51 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 537,9 (M+H, se observó isótopo de cloro)⁺. HPLC analítica: TR = 10,04 min (Método A).

25

Ejemplo 5

35

(9R,14S)-14-(6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-5-((metoxicarbonil)amino)-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo, sal de HCl



40

5A. (3-bromo-4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)fenil)carbamato de metilo: Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la etapa 1A, reemplazando el Intermediario 11 por el Intermediario 10; y luego las etapas 1B y 1C. EM (IEN) m/z : 597,1

(M+2+H)⁺.

5B. Ácido (R)-2-(2-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)but-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-5-(metoxicarbonilamino)fenilamino)pent-4-enoico: A una mezcla de 5A (2 g, 3,36 mmol), yoduro de cobre(I) (0,064 g, 0,336 mmol) y K₂CO₃ (1,160 g, 8,39 mmol) en un tubo sellado se agregaron ácido (R)-2-aminopent-4-enoico (0,464 g, 4,03 mmol) y DMSO (6,72 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón, luego se tapó y se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el residuo crudo. Se agregó una pequeña cantidad de DCM (~5 ml) al residuo crudo anterior para obtener una solución marrón. Luego, a esta solución se agregó hexano (~300 ml), lo que dio como resultado una suspensión amarilla. La suspensión amarilla se filtró, el sólido se enjuagó con hexano, y el residuo se secó al aire para obtener el producto deseado como un sólido amarillo (1,8 g, 85 %). EM (IEN) *m/z*: 630,4 (M+H)⁺.

5C. (2R)-2-[(2-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il]-5-[(metoxicarbonil)amino]fenil)amino]pent-4-enoato de metilo: A una solución de 5B (1,8 g, 2,86 mmol) en DMF (25 ml) se agregaron K₂CO₃ (0,395 g, 2,86 mmol) y MeI (0,179 ml, 2,86 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y, luego, con salmuera. Luego, las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener una espuma marrón como el producto deseado (0,58 g, 32 %). EM (IEN) *m/z*: 644,3 (M+H)⁺.

5D. (9R,11E,14S)-14-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-[(metoxicarbonil)amino]-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-9-carboxilato de metilo: Una mezcla de 5C (0,58 g, 0,901 mmol) y catalizador de Grubbs (II) (0,306 g, 0,360 mmol) en DCE (22,52 ml) se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 20 min. Después de 20 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y, luego, con salmuera. Luego, la capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener un sólido amarillo como el producto deseado (0,128 g, 23 %). EM (IEN) *m/z*: 616,4 (M+H)⁺.

5E. (9R,14S)-14-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-[(metoxicarbonil)amino]-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo: A una solución de 5D (0,128 g, 0,208 mmol) en EtOAc (5 ml), se agregaron TFA (0,032 ml, 0,416 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (0,022 g, 0,021 mmol). Se hizo burbujear hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min y, luego, se cargó con un globo de H₂. Después de 17 h, el análisis de LC/MS indicó el pico principal como el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de una microfibra de vidrio de 0,45 µm que se enjuagó con MeOH (filtrado dos veces) y se concentró para obtener el producto crudo. Luego, el producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado como un sólido (0,113 g, 64 %). EM (IEN) *m/z*: 618,4 (M+H)⁺.

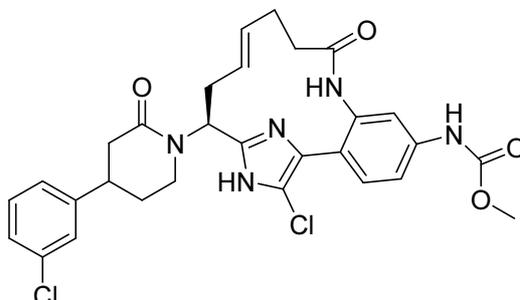
5F. (9R,14S)-14-amino-5-[(metoxicarbonil)amino]-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo: A una solución de 5E (147,2 mg, 0,238 mmol) en DCM (anhidro) (5 ml) se agregó TFA (1 ml, 12,98 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1,5 h. Después de 1,5 h, el análisis de HPLC de la mezcla de reacción indicó que el material de inicio se había consumido por completo. A la reacción se agregó un exceso de solución saturada de NaHCO₃ (20 ml). Luego, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el producto deseado como un sólido incoloro (118,5 mg, 96 %). EM (IEN) *m/z*: 518,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 5. (9R,14S)-14-(6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-5-[(metoxicarbonil)amino]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo, sal de HCl: 5F se sometió a la Etapa 1H reemplazando 1G por 5E, luego a la Etapa 1I y a la etapa de desprotección final como se describió en el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,92 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 7H), 7,22 (dt, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 5,46 - 5,37 (m, 1H), 5,19 - 5,11 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,57 - 3,55 (m, 3H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,39 - 2,03 (m, 4H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,62 - 1,41 (m, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 582,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,40 min (Método A).

Ejemplo 6

((12E,15S)-18-cloro-15-(4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-piperidinil)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo (mezcla de diastereómeros; 1:1), sal de TFA

5



6A. N-[(12E,15S)-18-cloro-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo: Se calentó una suspensión blanca de 1F, como una mezcla de isómeros de los alquenos E y Z, (2,56 g, 4,37 mmol) y NCS (0,700 g, 5,24 mmol) en CHCl₃ (18,36 ml) y ACN (18,36 ml) se calentó a 65 °C. Después de 10 h, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dividió entre DCM y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2×). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener una espuma marrón. Los isómeros de los alquenos E y Z se separaron mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones que contenían el isómero del alqueno E se combinaron, se neutralizaron con una solución de NaHCO₃ saturado y luego se concentraron para obtener un sólido. El sólido se dividió en EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 6A (1,15 g, 42 %) como una espuma amarilla. EM (IEN) *m/z*: 620,1 (M+H)⁺.

10

15

20

6B. N-[(12E,15S)-15-amino-18-cloro-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 6A (0,24 g, 0,387 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (1 ml, 12,98 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo un sólido después de la neutralización de las fracciones con NaHCO₃ saturado y la concentración. El sólido se dividió en EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 6B (0,095 g, 47 %), como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 520,1 (M+H)⁺.

25

30

6C. 5-[(12E,15S)-18-cloro-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-15-il]amino-3-(3-clorofenil)pentanoato de metilo: Un vial sellado que contenía el Intermediario 3 (0,06 g, 0,187 mmol) y 6B (0,02 g, 0,038 mmol) en THF (1 ml) y DIEA (0,098 ml, 0,561 mmol) se agitó a 120 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo un sólido después de la neutralización de las fracciones con NaHCO₃ saturado y luego la concentración. El sólido se dividió en EtOAc/agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener 6C (0,015 g, 11 %), como una mezcla de diastereómeros y como un sólido amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 744,0 (M+H)⁺.

35

40

6D. N-[(12E,15S)-18-cloro-15-[4-(3-clorofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Un vial sellado que contenía una solución de 6C (0,015 g, 0,017 mmol) en MeOH (0,5 ml) y NaOH 1 N (0,087 ml, 0,087 mmol) se agitó a 55 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al día siguiente, la reacción se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo 6D (0,005 g, 34,6 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 712,0 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 6. ((12E,15S)-18-cloro-15-(4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-piperidinil)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo (mezcla de diastereómeros; 1:1), sal de TFA: Un vial sellado que contenía una solución de 6D (0,005 g, 6,05 μmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxan (1 ml, 32,9 mmol) se calentó a 65 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo el Ejemplo 6 (0,002 g, 47 %), como una mezcla de diastereómeros y como un sólido blanco. RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆ con dos gotas de D₂O) δ 7,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 8H), 7,30 - 7,22 (m, 4H), 5,65 - 5,59 (m, 2H), 5,48 - 5,27 (m, 4H), 3,91 - 3,84 (m, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,53 - 3,43 (m, 3H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 2,70 - 2,27 (m, 12H), 2,24 - 2,15 (m, 4H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 582,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,76 min (Método A).

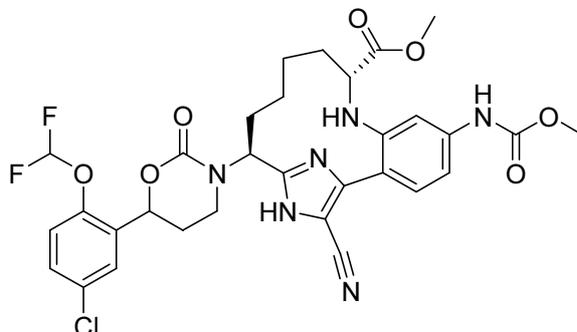
50

55

Ejemplo 7

(9R, 14S)-14-(6-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-17-ciano-5-((metoxicarbonil)amino)-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo, sal de 2 TFA

5



7A: 2-(N-(2-(2-((S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-5-((metoxicarbonil)amino)fenil)-2,2-trifluoroacetamido)pent-4-enoato de (R)-metilo: A una solución de 5C (14,75 g, 22,91 mmol) en EtOAc, se agregó piridina (2,78 ml, 34,4 mmol) y, luego, TFAA (3,72 ml, 26,3 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitarla durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x), y las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 7A como un sólido naranja (15,8 g, 93 %). EM (IEN) *m/z*: 740,2 (M+H)⁺.

7B: (9R, 14S)-14-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-[(metoxicarbonil)amino]-8-(trifluoroacetil)-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-9-carboxilato de metilo: Se hizo burbujear una solución de 7A (4,83 g, 6,53 mmol) disuelta en DCE (163 ml) con Ar durante 15 minutos. A la solución desgasificada anterior se agregó lentamente una solución del catalizador Grubbs II (0,161 g, 0,189 mmol) disuelta en 10 ml de DCE desgasificado. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C en un condensador de reflujo y se agitó en argón durante la noche. Después de agitarla durante la noche, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 7B (1,35 g, 29 %) como un sólido marrón. EM (IEN) *m/z*: 712,3 (M+H)⁺.

7C: (9R, 14S)-14-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-[(metoxicarbonil)amino]-8-(trifluoroacetil)-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo: A una solución desgasificada de 7B (1,35 g, 1,897 mmol) en MeOH (15 ml), se agregó paladio sobre carbón (0,202 g, 0,190 mmol), y la reacción se agitó en H₂ (3x, 55 psi) a temperatura ambiente durante 2 días. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 7C como un aceite naranja (0,926 g, 68 %). EM (IEN) *m/z*: 714,1 (M+H)⁺.

7D: (9R, 14S)-17-bromo-14-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5-[(metoxicarbonil)amino]-8-(trifluoroacetil)-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo: A una solución de 7C (0,924 g, 1,294 mmol) en CHCl₃ (20 ml) a 0 °C, se agregó NBS (0,253 g, 1,424 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 7D (850 mg, 83 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 792,1 (M+H)⁺.

7E: (9R, 14S)-14-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-17-ciano-5-[(metoxicarbonil)amino]-8-(trifluoroacetil)-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo: A un vial para microondas se agregó 7D (0,850 g, 1,072 mmol) y luego DMF (11 ml). A la solución anterior se agregó cianuro de zinc (0,076 g, 0,643 mmol), y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 minutos. A esta mezcla finalmente se agregó Pd(PPh₃)₄ (0,124 g, 0,104 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se selló y se calentó durante 1 h a 120 °C en un microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de LiCl al 10 % (4x). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 7E (0,769 g, 97 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 739,1 (M+H)⁺.

7F: (9R, 14S)-14-amino-17-ciano-5-[(metoxicarbonil)amino]-8-(trifluoroacetil)-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo: (Referencia: EP 2070899). A un vial para microondas se agregó 7E (0,20 g, 0,271 mmol) y, luego, hexafluoroisopropanol (HFIP) (2 ml). La solución anterior se calentó a 150 °C en condiciones de microondas durante 1,5 h y, luego, se concentró

para obtener 7F como un sólido amarillo. EM (IEN) m/z : 639,0 (M+H)⁺.

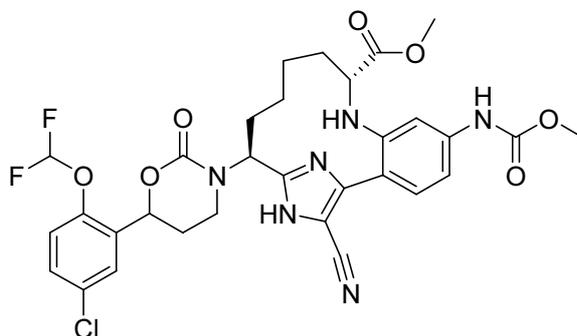
7G. (9R,14S)-14-[[[(3R)-3-(3-clorofenil)-3-hidroxiopropil]amino]-17-ciano-5-[(metoxicarbonil)amino]-8-(trifluoroacetil)-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo: A un vial para microondas se agregó el Intermediario 12 (55,7 mg, 0,188 mmol), 7F (160 mg, 0,188 mmol) y ACN (2 ml), y la mezcla se calentó a 70 °C detrás de un escudo contra explosiones durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se volvió a disolver en MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH y se hizo correr a través de un cartucho de HCO₃ con soporte sólido (PL-HCO₃ MP SCE) para formar la base libre. El cartucho se lavó con MeOH, y el eluyente se concentró para obtener 7G (112 mg, 74 %) como un sólido blanco. EM (IEN) m/z : 807,2 (M+H)⁺.

7H. (9R,14S)-14-[(6R)-6-(3-clorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-17-ciano-5-[(metoxicarbonil)amino]-8-(trifluoroacetil)-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo: A una solución de 7G (0,112 g, 0,139 mmol) en THF (14 ml), se agregó CDI (0,112 g, 0,694 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS, y se agregaron 3 equivalentes adicionales de CDI. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó LHMDS (0,153 ml, 0,153 mmol) en argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C, se agregaron 0,5 equivalentes más de LHMDS, y luego se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción inactivada se diluyó con NaHCO₃ saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 7H (0,177 g, 153 %) como un sólido blanco. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 833,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 7. (9R,14S)-14-(6-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-17-ciano-5-((metoxicarbonil)amino)-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo, sal del ácido trifluoroacético, sal de 2 TFA (Diastereómero A): A una mezcla de 7H (0,04 g, 0,044 mmol) y MeOH (3 ml) en un vial para microondas se agregó HCl acuoso 6 M (3,00 ml). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 75 °C detrás de un escudo contra explosiones durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. El Ejemplo 7 se aisló como el diastereómero que se eluyó primero (1,4 mg, 4%). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 9,42 - 9,37 (m, 1H), 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,11 - 6,72 (m, 1H), 5,77 (dd, J = 11,6, 6,6 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,60 - 1,31 (m, 3H), 0,56 - 0,40 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 673,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,39 min (Método A).

Ejemplo 8

(9R,14S)-14-(6-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-17-ciano-5-((metoxicarbonil)amino)-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo, sal del ácido trifluoroacético, sal de 2 TFA

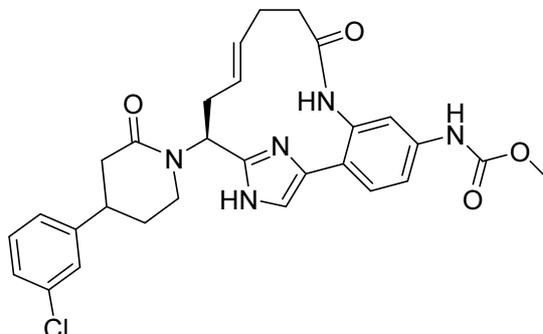


Ejemplo 8. (9R,14S)-14-(6-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-17-ciano-5-((metoxicarbonil)amino)-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-carboxilato de metilo, sal de 2 TFA (Diastereómero B): El Ejemplo 8 se aisló como el segundo diastereómero en la preparación descrita anteriormente del Ejemplo 7. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 9,42 - 9,35 (m, 1H), 7,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 - 6,70 (m, 1H), 5,81 (dd, J = 11,3, 6,6 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,99 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,86 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,58 - 1,37 (m, 3H), 0,54 - 0,38 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 673,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,5 min (Método A).

Ejemplo 9

((12E,15S)-15-(4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-piperidinil)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA

5



9A. N-[(12E,15S)-15-amino-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Una solución de 1F (0,1 g, 0,171 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (1 ml) se calentó en microondas a 150 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró para obtener 9A (0,083 g, 100 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 486,1 (M+H)⁺.

10

9B. 3-(3-clorofenil)-5-[[[(12E,15S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-15-il]amino}pentanoato de metilo, 2 TFA: Un vial sellado que contenía el Intermediario 3 (Enantiómero B) (0,08 g, 0,249 mmol) y 9A (0,08 g, 0,165 mmol) en tolueno (2 ml) y base de Hunig (0,086 ml, 0,494 mmol) se calentó a 120 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo 9B (0,025 g, 18 %) como un sólido blanco y 9C (0,019 g, 14 %) como un sólido amarillo. Compuesto 9B: EM (IEN) *m/z*: 710,2 (M+H)⁺. Compuesto 9C: EM (IEN) *m/z*: 678,2 (M+H)⁺.

15

20

9C. N-[(12E,15S)-15-[4-(3-clorofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Un tubo sellado que contenía 9B (0,025 g, 0,030 mmol) en tolueno (2 ml) y base de Hunig (0,021 ml, 0,121 mmol) se calentó a 150 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para obtener el producto deseado (0,021 g, 100 %) como un sólido amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 678,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 9. ((12E,15S)-15-(4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-piperidinil)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo [14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA: El ejemplo 9 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, reemplazando 6D por 9C y ejecutando la reacción a 75 °C. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,63 - 5,53 (m, 2H), 5,50 - 5,42 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (td, *J* = 11,1, 4,7 Hz, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,97 (td, *J* = 12,9, 9,8 Hz, 1H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,74 (ddd, *J* = 17,5, 5,2, 2,1 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 2,50 - 2,45 (m, 2H), 2,42 - 2,34 (m, 2H), 2,25 - 2,06 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 548,1 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 5,87 min (Método A).

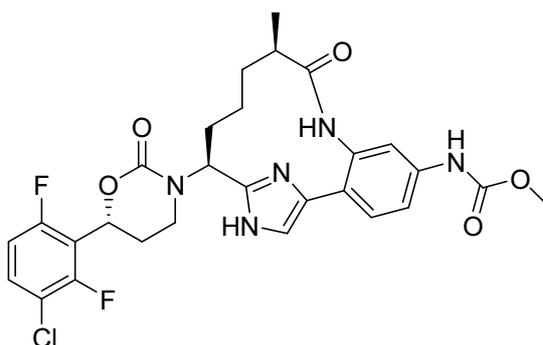
30

35

Ejemplo 10

N-[(10R,14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo

40



- 10A. 4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-((trifluoroacetil)amino)fenil)carbamato de metilo: Una solución de 1D (10,2 g, 19,18 mmol) y TEA (3,19 ml, 23,02 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se enfrió a 0 °C en argón. A esta solución se agregó anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (2,97 ml, 21,10 mmol) por goteo mediante una bomba con jeringa. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min a 0 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, luego, con salmuera, y se secó en MgSO₄. Luego, el producto crudo se filtró para eliminar los sólidos, y la capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para obtener el producto deseado (10,69 g, 89 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 627,9 (M+H)⁺.
- 10B. 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-(4-(4-((metoxicarbonil)amino)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilhex-3-enoato de (6S,E)-bencilo: A una solución de 10A (3,3 g, 5,26 mmol) y el Intermediario 13 (5,91 g, 31,1 mmol) en DCM (80 ml), se agregó PTSA (0,905 g, 5,26 mmol). La solución anterior se hizo burbujear con Ar durante 30 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 40 °C en argón durante 10 min, y luego se agregó por goteo Grubbs II (1,5 g, 1,767 mmol) en DCM desgasificado (20 ml) mediante una bomba con jeringa durante 3 h mientras se mantenía la temperatura de reacción a 40 °C. Se continuó el calentamiento de la mezcla de reacción a la misma temperatura durante la noche. Después de agitarla durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con solución concentrada de NaHCO₃, luego con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para obtener el producto deseado (1,93 g, 46 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 790,4 (M+H)⁺.
- 10C. Ácido (6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-(4-(4-((metoxicarbonil)amino)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilhexanoico: Una solución de 10B (1,76 g, 2,228 mmol) en MeOH (40 ml) se sometió al vacío y se rellenó con Ar. A esta solución en argón se agregó Pd/C (500 mg, 0,470 mmol), se sometió al vacío y se rellenó con gas de hidrógeno (x3). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un globo de H₂. Después de agitarla durante la noche, la mezcla de reacción a través de Celite®, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El producto deseado (1,23 g, 79 %) se aisló como un sólido beige. EM (IEN) *m/z*: 702,1 (M+H)⁺.
- 10D. Ácido (6S)-6-(4-(2-amino-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilhexanoico: A una solución de 10C (1,656 g, 2,360 mmol) en MeOH (14 ml) se agregó hidróxido de litio (acuoso 2 N) (7 ml, 14,00 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua helada y se le agregó HCl 1 N (acuoso) para ajustar el pH a 6. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, los sólidos se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado (1,43 g, 100 %) como un sólido grisáceo. EM (IEN) *m/z*: 606,3 (M+H)⁺.
- 10E. N-[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: A una mezcla de BOP (1141 mg, 2,58 mmol), DMAP (529 mg, 4,33 mmol) y DIEA (1,261 ml, 7,22 mmol) en DCM (300 ml), se agregó por goteo 10D (625 mg, 1,032 mmol) en DMF (5 ml) mediante una bomba con jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de transferirla a un recipiente sellado. La mezcla de reacción ahora en el recipiente sellado se calentó a 50 °C durante 48 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un pequeño volumen, se agregó EtOAc, se lavó con solución de LiCl al 10 % para eliminar DMF y se secó en MgSO₄. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y, luego, HPLC de fase inversa. Se observaron dos picos principales en la HPLC, y el primer pico se identificó como el producto deseado (el segundo pico era el otro isómero) en función de estudios de rayos X previos, y la estereoquímica se asignó en función de ello. El producto deseado (132 mg, 22 %) se aisló como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 588,1 (M+H)⁺.
- 10F. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 10E (120 mg, 0,204 mmol) en DCM (4 ml), se agregó TFA (0,8 ml, 10,38 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ y, luego, se extrajo con EtOAc. Luego, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto deseado (71 mg, 71 %) como una goma amarilla. EM (IEN) *m/z*: 488,3 (M+H)⁺.
- 10G. N-[(10R,14S)-14-[[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-hidroxipropil]amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: Una solución de 10F (30 mg, 0,062 mmol), Intermediario 2 (36 mg, 0,108 mmol) y K₂CO₃ (34,0 mg, 0,246 mmol) en ACN (1 ml) se selló y se calentó a 75 °C durante 24 h en un vial de 1 dram. La mezcla de reacción se enfrió, y se filtraron los sólidos. La capa orgánica se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado como un sólido blanco. El sólido se disolvió en MeOH, se hizo pasar a través de un cartucho de resina de HCO₃ y se concentró para obtener el producto deseado (26 mg, 61 %, base libre) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 692,2 (M+H)⁺.

10H. N-[(10R,14S)-14-[6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 10G (26 mg, 0,038 mmol) en dioxano (2 ml), se agregaron CDI (60,9 mg, 0,376 mmol), TEA (0,262 ml, 1,878 mmol), DMAP (7,4 mg, 0,061 mmol) y cloruro de sodio (10,97 mg, 0,188 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. Una alícuota de LCMS indicó que la mezcla de reacción aún contenía el material de inicio y, por eso, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 8 h más. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Las capas de EtOAc se lavaron con agua y luego con salmuera, y se secaron en MgSO₄. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron para obtener el producto deseado (15 mg, 55 %) como un producto sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 718,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 10. N-[(10R,14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: A un sólido de 10H (15 mg, 0,021 mmol) en un vial de 2 dram se agregó HCl (4 M en dioxano) (1 ml, 4,00 mmol). El vial se selló y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho de resina de HCO₃. El cartucho se enjuagó con MeOH, y el filtrado se concentró. Luego, el producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto deseado se disolvieron en MeOH, se hicieron pasar a través de un nuevo cartucho de resina de HCO₃ y se lavaron con MeOH para obtener el producto de base libre. Luego, el producto purificado se sometió a purificación mediante HPLC quiral usando una columna quiral OD de 4,6 x 250 mm con una mezcla de solventes 50:50 de heptano y EtOH:MeOH (50:50) a una velocidad de flujo de 20 ml/min para obtener dos picos. El pico 1 (5,7 mg, 27 %) se denominó Diastereómero A. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,68 - 7,35 (m, 5H), 7,21 - 7,04 (m, 1H), 5,87 (dd, *J* = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 11,7, 6,2 Hz, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 5H), 2,84 - 2,58 (m, 2H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,71 - 1,25 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,81 (s. a., 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 588,1 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 5,45 min (Método A).

El Compuesto 10E se puede preparar mediante una secuencia alternativa que se describe a continuación:

10I. N-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo: A una solución de color naranja amarillenta transparente enfriada (0 °C) de 1D (alternativo) (4,83 g, 9,08 mmol) en acetato de etilo (91 ml), se agregaron ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (1,0 g, 9,99 mmol) y base de Hunig (6,34 ml, 36,3 mmol). A continuación, se agregó por goteo anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico (T₃P) (50 % en EtOAc) (13,38 ml, 22,70 mmol) durante 20 min, y la reacción se agitó a 0 °C. Después de 3 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener una espuma naranja. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 10I (4,53 g, 81 %) como una espuma blanca. La NMR de protón indicó una mezcla diastereomérica de 3:1. EM (IEN) *m/z*: 614,4 (M+H)⁺.

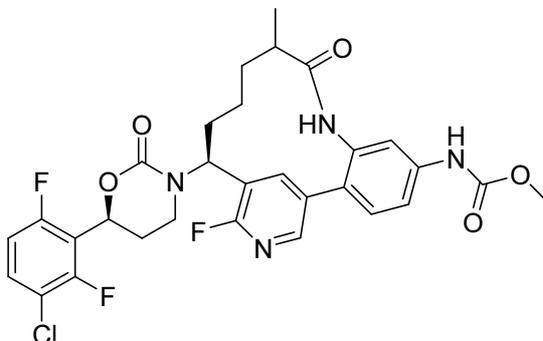
10J. N-[(10R,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero A) y 10K. N-[(10S,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B): A una solución de 10I (4,40 g, 7,17 mmol) en diclorometano (717 ml), se agregó pTsOH monohidrato (1,523 g, 7,89 mmol), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 min. A continuación, el matraz se equipó con un condensador de reflujo, y la reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. A continuación, se agregó por goteo una solución color burdeos de catalizador de Grubbs de segunda generación (2,440 g, 2,87 mmol) en 20 ml de DCM (desgasificado con argón) mediante una jeringa durante 35 a 40 min. Después de 21,5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener una espuma marrón. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 10J, Diastereómero A (1,71 g, 41 %) como un sólido blancuzco y una mezcla de 10J, Diastereómero A y 10K, Diastereómero B (1,4 g). EM (IEN) *m/z*: 586,3 (M+H)⁺.

10E (alternativo). N-[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: Una solución marrón oscura de 10J (1,71 g, 2,92 mmol) en EtOAc (97 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación, se agregó óxido de platino (IV) (0,066 g, 0,292 mmol), y se hizo burbujear gas de hidrógeno de un globo a través de la mezcla de reacción durante varios minutos. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 24 h, se agregó una cantidad adicional de óxido de platino (IV) (0,192 g, 0,876 mmol), y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 21 h, la reacción se detuvo. El recipiente se purgó con vacío/argón tres veces, luego se agregó Celite®, y la reacción se filtró mientras se enjuagaba con EtOAc. El filtrado resultante de color amarillo amarronado transparente se concentró para obtener un sólido blancuzco que pesaba 1,66 g. La recristalización de metanol (30 ml) produjo 10E (alternativo) (0,575 g, 34 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 588,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

N-[(14S)-14-[(6S)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

5



11A. (R,E)-N-((5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución de 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído (5 g, 24,51 mmol) y etóxido de titanio (IV) (15,42 ml, 73,5 mmol) en DCM (49,0 ml), se agregó (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,12 g, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de 48 h, la mezcla de reacción se vertió en salmuera a temperatura ambiente mientras se agitaba rápidamente la mezcla. La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de CELITE®, y la torta de filtro se lavó varias veces con DCM. El filtrado se separó, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 7,6 g de producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (6,97 g, 93 %) como un sólido blancuzco. EM (IEN) *m/z*: 330,8 (M+Na)⁺.

11B. (R)-N-((S)-1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución acuosa saturada de bromuro de sodio (420 g, 4084 mmol) (aprox. 420 g en 450 ml de H₂O) se agregaron 11A (6,97 g, 22,69 mmol) e indio (10,42 g, 91 mmol). Luego, a esta mezcla se agregó por goteo 3-bromoprop-1-eno (7,85 ml, 91 mmol), y la suspensión blanca turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en MgSO₄ anhidro, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (8,8 g, 98 %) como un sólido blancuzco. EM (IEN) *m/z*: 350,8 (M+H)⁺.

11C. (S)-1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-amina, 2 HCl: A una solución de 11B (8,8 g, 25,2 mmol) en MeOH (100 ml), se agregó HCl (31,5 ml, 126 mmol) (4 M en dioxano), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró casi hasta secarse, y se agregó Et₂O para obtener una suspensión amarilla. La suspensión se filtró, y los sólidos se lavaron con Et₂O. El filtrado se concentró y se volvió a filtrar con Et₂O. Los sólidos se secaron en la bomba de vacío para obtener 11C (6,45 g, 80 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 246,9 (M+H)⁺.

11D. (1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo: A una solución de 11C (6,55 g, 20,60 mmol) en DCM (68,7 ml) a 0 °C, se agregaron TEA (11,48 ml, 82 mmol) y Boc₂O (4,50 g, 20,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y, luego, se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitarla durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM (2×). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en MgSO₄. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (6,64 g, 87 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 368,9 (M+Na)⁺.

11E. (1-(5-(2-amino-4-nitrofenil)-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo: A un matraz de fondo redondo se agregó 11C (4,5 g, 13,04 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitroanilina (6,52 g, 26,1 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,065 g, 1,304 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (5,53 g, 26,1 mmol). El matraz de fondo redondo se equipó con un condensador de reflujo, y el aparato se sometió al vacío y se volvió a llenar con argón. Se agregó DMSO desgasificado (65,2 ml) y, luego, agua desgasificada (1,174 ml, 65,2 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se calentó a 90 °C durante 1 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y salmuera, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo como un aceite negro espeso que se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (5,90 g, 100 %) como una espuma amarilla. EM (IEN) *m/z*: 403,0 (M+H)⁺.

11F. (3-amino-4-(5-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-6-fluoropiridin-3-il)fenil)carbamato de metilo: A una solución naranja transparente de 11E (4,4 g, 9,95 mmol) en MeOH (100 ml) se agregaron zinc (6,51 g, 99 mmol) y cloruro de amonio (5,32 g, 99 mmol) de manera secuencial. La suspensión resultante de color naranja amarillento

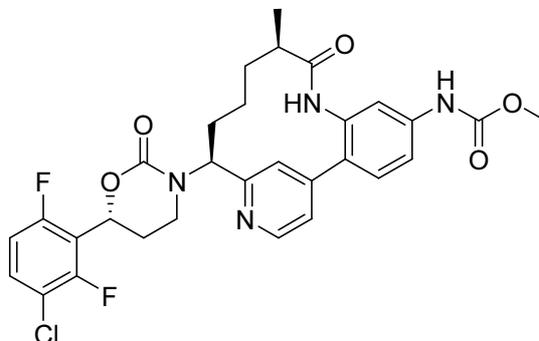
- se tornó transparente después de unos pocos minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos, y el filtrado se concentró para obtener un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas se secaron en MgSO₄ y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado de bis amina como una espuma color durazno. A una solución naranja transparente a -78 °C del producto de bis amina anterior (5,08 g, 13,64 mmol) y piridina (1,103 ml, 13,64 mmol) en DCM (136 ml), se agregó por goteo clorocarbonato de metilo (0,949 ml, 12,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Después de agitarla durante 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y, luego, con salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo como una espuma color durazno. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Los análisis COSY y NOE NMR confirmaron el sitio de la adición. El producto deseado (4,77 g, 81 %) se aisló como una espuma beige. EM (IEN) *m/z*: 431,1 (M+H)⁺.
- 15 11G. N-[(1S)-1-(2-fluoro-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(2-metilbut-3-enamido)fenil]piridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: A una solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (0,216 ml, 2,091 mmol) y 11F (0,900 g, 2,091 mmol) en EtOAc (59,7 ml) se agregó DIEA (1,095 ml, 6,27 mmol), y la reacción se enfrió a -10 °C en argón. A esta mezcla se agregó anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico en EtOAc (2,464 ml, 4,18 mmol); la reacción se agitó durante 5 min y, luego, se calentó a 0 °C mientras se agitaba en argón. Luego, la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitarla durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 11G (887 mg, 83 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 513,1 (M+H)⁺.
- 25 11H. N-[(11E,14S)-16-fluoro-5-{(metoxicarbonil)amino}-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: Una solución incolora transparente de 11G (887 mg, 1,730 mmol) en DCE (100 ml) se desgasificó con Ar y, luego, se dividió en 5 viales para microondas. A cada solución de reacción se agregó Grubbs II (588 mg, 0,692 mmol) (118 mg a cada vial), y se calentó cada vial en el microondas a 120 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se combinó y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Luego, las capas orgánicas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron para obtener 11H (568 mg, 68 %) como un sólido marrón. EM (IEN) *m/z*: 485,1 (M+H)⁺.
- 30 11I. N-[(14S)-16-fluoro-5-{(metoxicarbonil)amino}-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: A una solución de 11H (0,568 g, 1,172 mmol) en MeOH (39,1 ml) se agregó óxido de platino (IV) (0,027 g, 0,117 mmol). La mezcla de reacción se cargó con H₂ usando un globo de H₂. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 40 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado, Diastereómero A (11I) (178 mg, 25 %), y el producto no deseado, Diastereómero B (95 mg, 13 %) como sólidos blancos. Diastereómero A - EM (IEN) *m/z*: 487,1 (M+H)⁺.
- 40 11J. N-[(14S)-14-amino-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 11I (95 mg, 0,158 mmol) en dioxano (1 ml) se agregó HCl en dioxano (5932 µl, 23,73 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, la reacción se concentró para obtener el producto deseado (73 mg, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 387,1 (M+H)⁺.
- 45 Ejemplo 11. N-[(14S)-14-[(6S)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: El Ejemplo 11 se realizó de la misma manera que el Ejemplo 10, reemplazando 10F por 11J y, luego, el resto de las etapas como en el Ejemplo 10. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,00-7,15 (m, 1H), 5,69 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 12,9, 3,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,36-3,41 (m, 1H), 3,02-3,13 (m, 1H), 2,35-2,58 (m, 2H), 2,16-2,34 (m, 2H), 1,99-2,14 (m, 1H), 1,69-1,88 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 617,1 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 9,66 min (Método A).

55

Ejemplo 12

((10R,14S)-14-((6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA

5



12A. (S,E)-N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida: Liu, G. et al., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999). A una solución de S-(-)-*t*-butil-sulfinamida (0,856 g, 7,06 mmol) en diclorometano (14,13 ml), se agregó secuencialmente sulfato de cobre(II) (2,481 g, 15,54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído [1,0 g, 7,06 mmol, preparado de acuerdo con una modificación descrita por Negi (*Synthesis*, 991 (1996))]. La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la suspensión marrón se filtró a través de CELITE®, que se eluyó con DCM para obtener un filtrado marrón transparente. La concentración produjo un aceite marrón que pesaba 1,85 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1,31 g de 12A como un aceite amarillo transparente. EM (IEN) *m/z*: 245,0 (M+H)⁺.

12B. (S)-N-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución enfriada (-78 °C) de 12A (10 g, 40,9 mmol) en THF (204 ml), se agregó por goteo bromuro de alil magnesio (44,9 ml, 44,9 mmol, 1 M en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con la adición de NH₄Cl saturado (25 ml), y luego la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 12B (9,23 g, 79 %) como un aceite naranja transparente. RMN ¹H indicó una mezcla diastereomérica de 4,7:1, por lo cual el diastereómero principal corresponde al compuesto del título. EM (IEN) *m/z*: 287,1 (M+H)⁺.

12C. (S)-N-((S)-1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida, Diastereómero A y 12D. (S)-N-((R)-1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida, Diastereómero B: A un matraz de fondo redondo, se agregaron 12B (9,23 g, 32,2 mmol), Intermediario 22 (16,09 g, 64,4 mmol), fosfato de potasio, tribásico (13,66 g, 64,4 mmol), DMSO (161 ml) y agua (2,90 ml, 161 mmol). El matraz de fondo redondo se equipó con un condensador de reflujo, y luego, el aparato se purgó con argón durante 30 minutos. A continuación, se agregó el aducto de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (2,63 g, 3,22 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua (1000 ml) para obtener una suspensión. El sólido se recolectó mediante filtración y, luego, se disolvió en EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 12C (3,9 g) como una espuma naranja. Se obtuvieron 3,84 g adicionales de material como una mezcla de diastereómeros 12C y 12D. Los diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral SFC (CHIRALCEL® OD-H; 20 % de metanol/80 % de dióxido de carbono), lo que produjo 12C (2,0 g) como una espuma naranja y 12D (0,90 g) como una espuma naranja. La cantidad total de 12C se aisló (5,9 g, 47 %) como una espuma naranja. EM (IEN) *m/z*: 389,2 (M+H)⁺.

12E. (S)-N-((S)-1-(4-(2,4-diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución naranja transparente de 12C (2 g, 5,15 mmol) en metanol (51,5 ml), se agregaron secuencialmente zinc (3,37 g, 51,5 mmol) y cloruro de amonio (2,75 g, 51,5 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente. Después de 3 h, la reacción se detuvo y se filtró a través de una microfibra de vidrio de 0,45 micrómetros que se eluyó con metanol para obtener un filtrado amarillo. El filtrado se concentró; luego, el residuo se dividió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 12E (1,86 g, 101 %) como una espuma amarilla. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 359,1 (M+H)⁺.

12F. 3-amino-4-(2-((S)-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)but-3-enil)piridin-4-il)fenilcarbamato de metilo: A una solución enfriada (-78 °C) amarilla transparente de 12E (1,86 g, 5,19 mmol) y piridina (0,420 ml, 5,19 mmol) en DCM (52 ml), se agregó por goteo clorocarbonato de metilo (0,361 ml, 4,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C

durante 2 h. Después de 2 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 12F (2,3 g, 106 %) como una espuma amarilla. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 417,1 (M+H)⁺.

12G. 3-amino-4-(2-(1-aminobut-3-enil)piridin-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal de 3HCl: A una solución amarilla transparente de 12F (2,3 g, 5,52 mmol) en MeOH (55,2 ml), se agregó HCl 4 M en dioxano (13,80 ml, 55,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se concentró para obtener un residuo amarillo. El residuo se suspendió en DCM y luego se concentró. Esto se repitió una vez más para obtener 12G (2,329 g, 100 %) como un sólido amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 313,1 (M+H)⁺.

12H. N-(3-amino-4-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A una suspensión amarilla de 12G (2,328 g, 5,52 mmol) en DCM (18,40 ml), se agregó Boc₂O (1,282 ml, 5,52 mmol) y, luego, TEA (3,08 ml, 22,08 mmol). La solución resultante de color naranja-marrón se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 12H (1,91 g, 84 %) como un sólido blancuzco. EM (IEN) *m/z*: 413,0 (M+H)⁺.

12I. N-(4-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il)-3-(2-metilbut-3-enamido)fenil)carbamato de metilo: A una solución enfriada (-10 °C) de ácido 2-metilbut-3-enoico (0,456 ml, 4,41 mmol) y 12H (1,82 g, 4,41 mmol) en EtOAc (126 ml) y DIEA (2,312 ml, 13,24 mmol), se agregó por goteo una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico en EtOAc (5,20 ml, 8,82 mmol). Después de 5 min, la reacción se calentó a 0 °C. Después de 7 h, la reacción se detuvo y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 12I (1,57 g, 72 %) como una mezcla diastereomérica y como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 495,1 (M+H)⁺.

12J. Ter-butiléster del ácido ((E)-(10R,14S)-5-metoxicarbonilamino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il)-carbámico, Diastereómero A y 12K. Ter-butiléster del ácido ((E)-(10S,14S)-5-metoxicarbonilamino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il)-carbámico, Diastereómero B: A un matraz de fondo redondo, se agregaron 12I (1,57 g, 3,17 mmol), *p*TsOH (0,664 g, 3,49 mmol) y DCM (794 ml). Luego, se equipó el matraz con un condensador de reflujo, y la solución de color amarillo transparente se desgasificó con argón durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. Luego, se agregó por goteo una solución de Grubbs II (0,269 g, 0,317 mmol) en DCM (2 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se lavó con carbonato de sodio saturado y salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo como un sólido marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 12J, Diastereómero A (0,374 g, 25 %) como un sólido marrón y una mezcla de 12J, Diastereómero A, y 12K, Diastereómero B (0,44 g, 30 %) como un sólido marrón. EM (IEN) *m/z*: 466,9 (M+H)⁺.

12L. N-[(10R,14S)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Un matraz de hidrogenación de 500 ml se cargó con paladio al 10 % sobre carbón (0,372 g, 0,349 mmol). El matraz se purgó con argón y, luego, se le agregó lentamente metanol desgasificado (72 ml). A continuación, se agregó una solución marrón claro transparente 12J (1,63 g, 3,49 mmol) en metanol (5 ml). El matraz se presurizó a 50 psi de hidrógeno, y la reacción se agitó durante la noche. Después de 20 h, la reacción se detuvo, se diluyó con metanol (100 ml) y, luego, se filtró a través de CELITE®, enjuagándola con metanol para obtener un filtrado marrón claro transparente. El filtrado se concentró para obtener un sólido blancuzco que pesaba 1,37 g. El sólido blancuzco se suspendió en metanol (10 ml) y se sometió a ultrasonido. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con metanol (8 ml), se secó al aire y se secó al vacío para obtener 12L (1,13 g, 69,0 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 469,1 (M+H)⁺.

12M. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2TFA: A una suspensión blanca de 12L (0,45 g, 0,960 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (3 ml, 38,9 mmol). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró para obtener un sólido. La liofilización produjo 12 M (0,52 g, 91 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 369,0 (M+H)⁺.

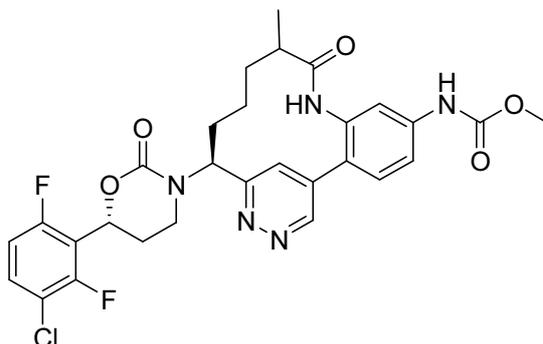
12 M (alternativo, 2HCl): A un matraz que contenía 12L (0,880 g, 1,878 mmol) se agregó HCl 4,0 M en dioxano (21,13 ml, 85 mmol). La suspensión resultante se sometió a ultrasonido para obtener una solución de color amarillo transparente. Después de 5 a 10 min, se formó un precipitado. Después de 1 h, la reacción se detuvo, y el precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido se enjuagó con dioxano y se secó al aire para obtener un sólido amarillo higroscópico. El sólido se disolvió en metanol, se concentró y se liofilizó para obtener 12M (alternativo, 2HCl) (0,7171 g, 87 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 369,3 (M+H)⁺.

- Ejemplo 12. ((10R,14S)-14-((6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA. El Ejemplo 12 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la etapa 10G, reemplazando 10F por 12M, y luego la etapa 10H. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 4H), 7,08 (td, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 12,7, 4,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 2H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 - 0,88 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 599,0 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 9,37 min (Método A).
- 10 A continuación se describe la secuencia preferida para la preparación del compuesto 12J:
- 12B (alternativo). (S)-N-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfonamida: A una mezcla enfriada (0-5 °C) de cloruro de indio (III) (13,56 g, 61,3 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml), se agregó por goteo bromuro de alil magnesio (1 M en dietiléter) (62 ml, 61,3 mmol) durante 30 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, se agregó una solución de 12A (10 g, 40,9 mmol) en etanol (170 ml). Después de 2-3 h, la reacción se concentró al vacío a 50-55 °C. El material crudo se dividió en acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 12B (alternativo) (13,5 g, 106 %) como un aceite amarillo. EM (IEN) m/z: 287,2 (M+H)⁺. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 12N. 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: El compuesto 12B (alternativo) se convirtió en 12N en dos etapas mediante la eliminación del auxiliar quiral de acuerdo con el procedimiento en la etapa 12G y la protección con Boc de acuerdo con el procedimiento en la etapa 12H. EM (IEN) 227,3 (M-C₄H₈+H)⁺ y 305,4 (M+Na)⁺.
- 12O. 1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: El compuesto 12O se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 12C, reemplazando 12B por 12N. EM (IEN) 385,1 (M+H)⁺.
- 12P. 1-(4-(2,4-diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: A una solución naranja transparente de 12O (2,9 g, 7,54 mmol) en metanol (75 ml), se agregaron secuencialmente polvo de zinc (4,93 g, 75 mmol) y cloruro de amonio (4,04 g, 75 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 4 h. La reacción se detuvo y se filtró a través de una microfibra de vidrio de 0,45 micrómetros, que se eluyó con metanol para obtener un filtrado amarillo transparente. La concentración del filtrado produjo un residuo amarillo-negro. El residuo se dividió en EtOAc y HCl 0,25 M (50 ml), y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con HCl 0,25 M (50 ml). Las capas acuosas combinadas se basificaron con K₂HPO₄ 1,5 M y, luego, se extrajeron con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 12P (2,63 g, 98 %) como una espuma marrón. EM (IEN) m/z: 355,2 (M+H)⁺.
- 12H (alternativa). N-(3-amino-4-{2-[(1S)-1-((*terc*-butoxi)carbonil)amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il)fenil)carbamato de metilo. A una solución marrón transparente enfriada (-78 °C) de 12P (2,63 g, 7,42 mmol) y piridina (0,600 ml, 7,42 mmol) en diclorometano (74,2 ml), se agregó por goteo cloroformiato de metilo (0,516 ml, 6,68 mmol) durante 30 min. La reacción se agitó a -78 °C. Después de 1,5 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado y se calentó a temperatura ambiente. Luego, la reacción se diluyó con DCM y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (~10 ml), y luego se agregó hexano (~300 ml) para obtener una suspensión marrón con sustancia pegajosa y gomosa marrón en el fondo. La mezcla se sometió a ultrasonido para obtener una solución mayormente transparente con la sustancia marrón en el fondo. La solución se decantó, y la sustancia del fondo se enjuagó con hexano y se secó para obtener el producto deseado (2,7 g, 88 %) como una espuma levemente marrón. EM (IEN) m/z: 413,2 (M+H)⁺.
- 12I (alternativo). N-(4-{2-[(1S)-1-((*terc*-butoxi)carbonil)amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il)-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil)carbamato de metilo: El ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (12,01 g, 12,00 mmol), 12H (alternativo) (3,3 g, 8,00 mmol), piridina (1,937 ml, 24,00 mmol) en EtOAc (40,0 ml) se enfrió a -10 °C en Ar, se agregó por goteo T₃P (50 % en peso en EtOAc) (9,52 ml, 16,00 mmol) y se agitó a -10 °C; luego, se calentó gradualmente hasta alcanzar temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. La fase combinada de EtOAc se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (4,06 g, 97 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,87 - 5,73 (m, 2H), 5,16 - 5,02 (m, 4H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 495,1 (M+H)⁺.
- 12J (alternativo). N-[(10R,11E,14S)-14-((*terc*-butoxi)carbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo: A un matraz de fondo redondo se agregaron 12I (alternativo) (0,5 g, 1,011 mmol), pTsOH monohidrato (0,212 g, 1,112 mmol) y diclorometano (84 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo, y la solución amarillo transparente se

desgasificó con argón durante 30 min. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Luego, se agregó por goteo una solución de Grubbs II (0,172 g, 0,202 mmol) en DCM (2 ml) a la mezcla de reacción. Después de 4 h a reflujo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con Na₂CO₃ saturado y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un sólido marrón. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,336 g, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 4,60 (dd, *J* = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 15,1, 9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,30 (s. a., 1H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 467,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

N-[(14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



13A. 1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo: A una solución de metilfosfonato de dimetilo (15,85 ml, 148 mmol) en THF (99 ml) a -78 °C, se agregó lentamente *n*-butil-litio (93 ml, 148 mmol). Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y luego, se agregó lentamente una solución de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-metilo (6,8 g, 29,7 mmol) en THF (15 ml). La agitación continuó durante otros 40 min a -78 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite transparente. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (9,3 g, 98 %) como un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 599,0 (M+Na)⁺.

13B. 4-iodo-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A una solución de 4-iodo-3-nitroanilina (1,320 g, 5 mmol) en DCM (50 ml) y piridina (0,445 ml, 5,50 mmol) a 0 °C, se agregó por goteo clorofornio de metilo (0,407 ml, 5,25 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 3 h, el análisis de HPLC indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera y se secó en MgSO₄ para obtener el producto crudo. El producto crudo se disolvió en DCM mínimo (~20 ml), y se agregó hexano (200 ml) para obtener una suspensión amarilla. El sólido se filtró enjuagándolo con hexano, y los sólidos se secaron al aire para obtener un sólido amarillo como el producto deseado (1,51 g, 94 %). EM (IEN) *m/z*: 322,9 (M+H)⁺.

13C. 4-acetil-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Una solución de 13B (0,5 g, 1,553 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (1,049 ml, 3,11 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,109 g, 0,155 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó a 110 °C durante 3 h en un tubo sellado. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para obtener un residuo. El residuo se disolvió en THF (3 ml), y luego, se agregó una solución de HCl 1 N (5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con EtOAc. Luego, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na₂SO₄ para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,254 g, 69 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 239,3 (M+H)⁺.

13D. Ácido 2-(4-((metoxicarbonil)amino)-2-nitrofenil)-2-oxoacético: A una solución de 13C (11,5 g, 48,3 mmol) en piridina (48,3 ml), se agregó dióxido de selenio (8,04 g, 72,4 mmol) en porciones. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó en argón a 60 °C durante la noche. Después de agitarlo durante la noche, el solvente se evaporó, y el residuo resultante también se secó al vacío durante varias horas para asegurar que se haya eliminado la mayor parte de piridina. Al residuo se agregó HCl 1,0 N (80 ml), y la solución resultante se filtró para obtener un sólido grisáceo que se secó en un horno al vacío a 45 °C durante la noche. Al sólido seco luego se agregó MeOH (200 ml), y se filtró la suspensión. El filtrado se concentró para obtener una espuma amarillada (11,8 g, 79 %). EM (IEN) *m/z*: 269,0 (M+H)⁺.

13E. 2-(4-((metoxicarbonil)amino)-2-nitrofenil)-2-oxoacetato de metilo: A un aceite rojo de 13D (11,8 g, 38,3 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C, se agregó TEA (7,47 ml, 53,6 mmol), y la mezcla se sometió a ultrasonido hasta disolverse

en una solución completa. A la mezcla anterior se agregó por goteo carbonocloridato de metilo (4,15 ml, 53,6 mmol) a 0 °C. Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido rojo. Luego, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (8,6 g, 80 %) como un polvo grisáceo claro. EM (IEN) *m/z*: 283,0 (M+H)⁺.

13F. (4-(6-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución transparente de 13A (1,16 g, 3,61 mmol) en EtOH (38,4 ml) a temperatura ambiente, se agregó K₂CO₃ (0,748 g, 5,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de agitarla durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el solvente y, luego, se secó al vacío durante 1 h para obtener un sólido. A este sólido se agregó THF (30 ml), y luego, se agregó por goteo una suspensión de 13E (1,121 g, 3,97 mmol) en 8 ml de THF mediante un embudo de adición. Después de 3 h, se agregó hidrazina (0,567 ml, 18,05 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y, luego, con salmuera. Las capas orgánicas se secaron en MgSO₄ y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,48 g, 29 %) como un sólido naranja claro. EM (IEN) *m/z*: 460,0 (M+H)⁺.

13G. (4-(6-(1-aminobut-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de (S)-metilo: A una solución de 13F (2,2 g, 4,79 mmol) en MeOH (23,94 ml), se agregó HCl (4 M en dioxano) (5,186 ml, 20,74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción luego se concentró para obtener un sólido amarronado. Al sólido amarronado se agregó ACN (23,94 ml) y tricloruro de fosforilo (13,39 ml, 144 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío durante la noche. La mezcla cruda se enfrió a 0 °C, y a la mezcla enfriada se agregó HCl 1 N (20 ml) para inactivar la reacción. Luego, la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (2×). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron en MgSO₄ para obtener un sólido amarronado como el producto deseado (1,03 g, 57 %). EM (IEN) *m/z*: 377,9 (M+H)⁺.

13H. (4-(6-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución de 13G (1,03 g, 2,73 mmol) en DCM (27,3 ml) a 0 °C, se agregaron TEA (1,140 ml, 8,18 mmol) y Boc₂O (0,760 ml, 3,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min; luego, se aumentó lentamente a temperatura ambiente, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para aislar el producto deseado (414 mg, 36 %) como una espuma naranja. EM (IEN) *m/z*: 477,9 (M+H)⁺.

13I. (3-amino-4-(6-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A una mezcla de 13H (472 mg, 0,988 mmol) y hierro en polvo (276 mg, 4,94 mmol) en ácido acético (7,407 ml), se agregó agua (2,469 ml) y se calentó a 70 °C durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada y se neutralizó con NaOH 10 N (acuoso). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x), y las capas combinadas de EtOAc también se lavaron con salmuera y se secaron en MgSO₄ para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El producto purificado se sometió a separación mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD y una mezcla de 40 % de isopropanol/60 % de heptano como fase móvil. Se observó la elución de dos picos, y el pico que se eluyó en segundo lugar se recolectó y se concentró para obtener una espuma amarilla como el producto deseado (144 mg, 32 %). El primer pico de la columna quiral fue el isómero no deseado. EM (IEN) *m/z*: 447,8 (M+H)⁺.

13J. N-(4-{6-[(1S)-1-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il]-3-cloropiridazin-4-il}-3-(2-metilbut-3-enamido)fenil)carbamato de metilo: Se preparó 13J de manera similar a 12I, reemplazando 12H por 10I. EM (IEN) *m/z*: 530,0 (M+H)⁺.

13K. N-[(11E,14S)-14-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-18-cloro-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo: 13K se preparó de manera similar al Ejemplo 12J, reemplazando 12I por 13J. EM (IEN) *m/z*: 502,0 (M+H)⁺.

13L. N-[(10R,14S)-14-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A una solución de 13K (43 mg, 0,086 mmol) en etanol (3427 µl), se agregaron formiato de amonio (108 mg, 1,713 mmol) y Pd/C (18,23 mg, 0,017 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Se agregaron más Pd (18 mg) y formiato de amonio (54 mg), y la reacción se calentó a 70 °C durante 3 días. La mezcla se filtró y se enjuagó con DCM, EtOAc y MeOH. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones tempranas también se purificaron mediante HPLC de fase inversa para obtener 13L (17,8 mg, 44 %). EM (IEN) *m/z*: 470,1 (M+H)⁺.

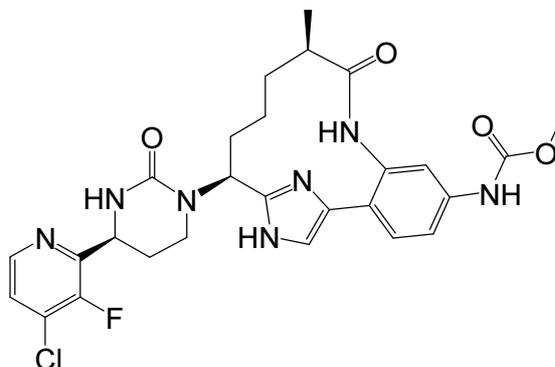
Ejemplo 13. N-[(14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: El Ejemplo 13 se realizó de la misma manera que el Ejemplo 12, reemplazando 12M por 13L. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (s, 1H), 9,22 (s. a., 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 4H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 4,42 (s. a., 1H), 3,89 - 3,73 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,91 - 2,57 (m, 3H), 2,38 - 2,24 (m,

1H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,56 - 1,19 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,67 (s. a., 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 600,0 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 8,93 min (Método A).

Ejemplo 14

5

((10R,14S)-14-(4-(4-cloro-3-fluoro-2-piridinil)-2-oxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il)carbamato de metilo



10

14A. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: Se calentó una mezcla de 10E (216 mg, 0,367 mmol) y HCl (4 N en dioxano) (10 ml, 40,00 mmol) en un vial sellado para microondas detrás de un escudo contra explosiones a 75 °C durante 5 h. Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. Luego, las capas orgánicas se secaron en MgSO₄ y se concentraron para obtener el producto deseado (103 mg, 78 %) como una espuma de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z : 358,1 (M+H)⁺.

15

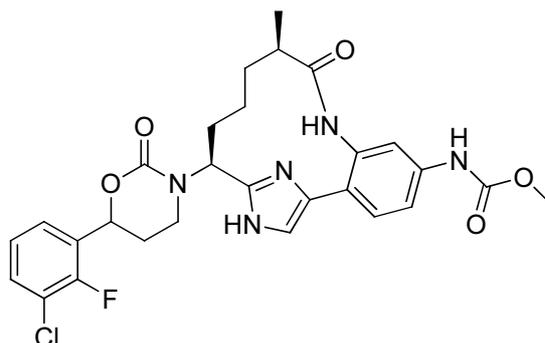
Ejemplo 14. ((10R,14S)-14-(4-(4-cloro-3-fluoro-2-piridinil)-2-oxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il)carbamato de metilo: (Referencia: Gutierrez, C.D. et al., *Tet. Lett.*, 46:3595-3597 (2005).) A una solución del Ejemplo 14A (370 mg, 1,035 mmol) y el Intermediario 15 (304 mg, 0,942 mmol) en MeOH (40 ml), se agregó cianoborohidruro de sodio (89,0 mg, 1,413 mmol). La reacción se agitó a 30 min, y en ese momento se agregaron 17 mg adicionales del Intermediario 14A. Después de 15 min más, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener una espuma beige. La espuma cruda se disolvió en ACN (48 ml) y Et₃N (263 µl, 1,885 mmol), se dividió en viales para microondas de 4-20 ml y se calentó en la microondas durante 10 min a 100 °C. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían producto se concentraron hasta secarse. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa también se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se concentró al vacío para obtener el producto deseado (140 mg, 26 %) como una espuma de color amarillo pálido. La base libre se disolvió en dioxano y se agregó HCl 4 N en dioxano (2 ml). La suspensión se concentró hasta secarse para obtener la sal de HCl como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,32 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,64 - 7,36 (m, 5H), 5,25 (dd, $J = 11,3, 6,3$ Hz, 1H), 5,03 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 3H), 3,48 (s. a., 2H), 2,73 (s. a., 1H), 2,54 - 2,29 (m, 2H), 2,22 - 1,99 (m, 2H), 1,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,74 (s. a., 1H). EM (IEN) m/z : 570,1 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 4,25 min (Método A).

35

Ejemplo 15

((10R,14S)-14-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA

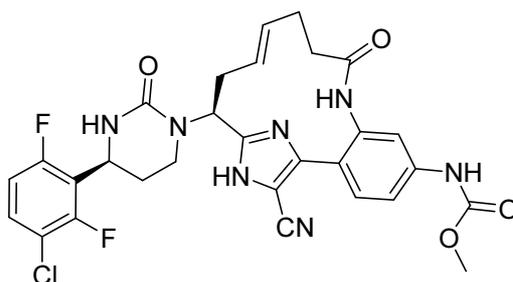
40



Ejemplo 15. ((10R,14S)-14-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il)carbamato de metilo, sal de TFA: El Ejemplo 15 se realizó de la misma manera que el Ejemplo 10, reemplazando el Intermediario 2 por el Intermediario 16 en la etapa 10G. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,68 - 7,41 (m, 6H), 7,27 (td, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,7, 2,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 5H), 2,74 (td, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 2,53 - 2,10 (m, 4H), 1,85 - 1,44 (m, 3H), 1,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,82 (s. a., 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 570,2 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 5,35 min (Método A).

Ejemplo 16

N-[(12E,15S)-15-[(4S)-4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-diazinan-1-il]-18-ciano-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



16A. N-[(12E,15S)-18-bromo-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo: A una solución de 1F (0,225 g, 0,384 mmol) en CHCl₃ (5 ml) y ACN (5 ml), se agregó NBS (0,082 g, 0,461 mmol) en una porción, y la solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,178 g, 70 %). EM (IEN) *m/z*: 666,3 (M+2+H)⁺.

16B. N-[(12E,15S)-18-ciano-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo: Una solución de 16A (0,18 g, 0,271 mmol), cianuro de zinc (0,019 g, 0,162 mmol), DPPF (0,018 g, 0,032 mmol) y Pd₂(dba)₃ - CHCl₃ (0,012 g, 0,014 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 0,5 h mientras se burbujeaba en argón. La solución se calentó a 130 °C durante 0,5 h en un microondas. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NaHCO₃ y, luego, con salmuera. Luego, las capas orgánicas se secaron en MgSO₄ y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado (0,145 g, 88 %). EM (IEN) *m/z*: 611,3 (M+H)⁺.

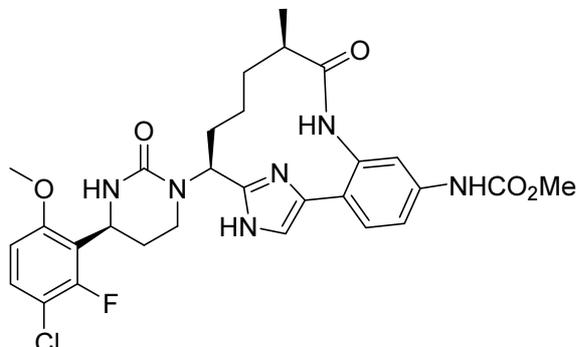
16C. N-[(12E,15S)-15-amino-18-ciano-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 16B (145 mg, 0,237 mmol) disuelta en DCM (3 ml) se agregó TFA (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el aceite marrón se disolvió en EtOAc. A la solución anterior se agregaron 0,5 ml de solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en MgSO₄. Luego, las capas orgánicas se concentraron para obtener el producto deseado (99 mg, 110 %) como un sólido rojizo. EM (IEN) *m/z*: 381,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 16. N-[(12E,15S)-15-[(4S)-4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-diazinan-1-il]-18-ciano-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: El Ejemplo 16 se realizó de la misma manera que el Ejemplo 14, reemplazando 14A por 16B y sustituyendo el Intermediario 15 con el Intermediario 17 en la última etapa. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,36 (m, 3H), 7,11 - 6,96 (m, 1H), 5,63 - 5,51 (m, 2H), 5,45 - 5,34 (m, 1H), 3,91 - 3,69 (m, 4H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 2,80 - 2,06 (m, 9H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 610,2 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 6,92 min (Método A).

Ejemplo 17

N-[(10R,14S)-14-[(4S)-4-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-2-oxo-1,3-diazinan-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

5



17A. N-[(1S)-1-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-3-[[[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]amino]propil]carbamato de fenilo: A una solución del Intermediario 18 (20 mg, 0,057 mmol), 14A (17 mg, 0,048 mmol) y DIEA (0,029 ml, 0,166 mmol) en MeOH (2 ml), se agregó decaborano (2,325 mg, 0,019 mmol) en una porción, y la solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ y, luego, con salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un residuo oleoso, que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 693,2 (M+H)⁺.

10

15

Ejemplo 17. N-[(10R,14S)-14-[(4S)-4-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-2-oxo-1,3-diazinan-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: El producto crudo de 17A (33,3 mg, 0,048 mmol) se disolvió en ACN (2 ml) y, luego, se agregó DIEA (0,034 ml, 0,192 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 min a 100 °C. La mezcla anterior se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado (2,91 mg, 8 %) como un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,58 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,40 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,33 - 2,15 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,80 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,69 - 1,40 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 0,74 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 599,1 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 4,94 min (Método A).

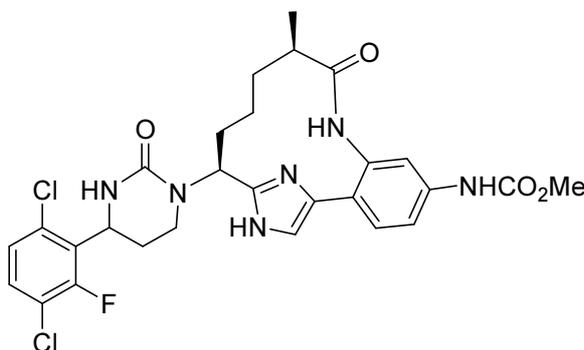
20

25

Ejemplo 18

N-[(10R,14S)-14-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazinan-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

30



Ejemplo 18. N-[(10R,14S)-14-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazinan-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (Diastereómero B): El Ejemplo 18 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 17, sustituyendo el Intermediario 19 con el Intermediario 18 en la Etapa 17A. El producto deseado se sometió a HPLC de fase inversa y, luego, a HPLC preparativa quiral usando una columna AD Chiral® con una fase móvil de IPA (0,1 % de DEA) y heptano (80:20) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Se aislaron dos picos, y el pico que se eluyó en segundo lugar, denominado Diastereómero B, se identificó como el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,63 (s. a., 1H), 7,55 - 7,38 (m, 4H), 7,30 (dd, *J* = 9,5, 8,3 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 5,20 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 2,67 (s. a., 1H), 2,29 (s. a., 3H), 2,07 (s. a., 1H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,64 (s. a., 1H), 1,47 (s. a., 1H),

35

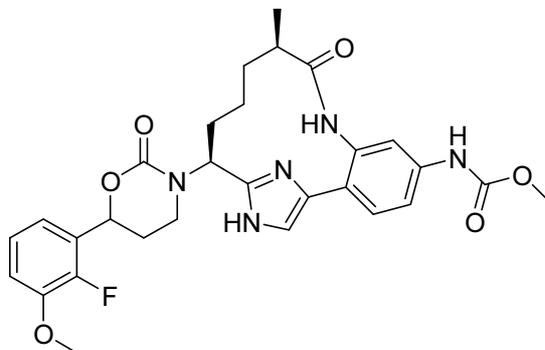
40

1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,97 - 0,85 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 603,1 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 4,99 min (Método A).

Ejemplo 19

5

N-[(10R, 14S)-14-[6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



10

19A. N-[(10R, 14S)-14-[[3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-hidroxiopropil]amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: Una mezcla de 10F (33 mg, 0,068 mmol), Intermediario 20 (35,7 mg, 0,115 mmol) y K₂CO₃ (37,4 mg, 0,271 mmol) en ACN (1128 μ l) se selló y se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (31 mg, 68 %) como una espuma de color amarillo pálido. El análisis de NMR confirmó una mezcla diastereomérica de 1:1. EM (IEN) m/z : 670,2 (M+H)⁺.

15

19B. N-[(10R, 14S)-14-[6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: Una mezcla de 19A (30,9 mg, 0,046 mmol) y CDI (37,4 mg, 0,231 mmol) en THF seco (1,5 ml) se agitó en argón durante la noche a temperatura ambiente. Después de agitarla durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en argón, y a la solución anterior se agregó por goteo LiHMDS (1 M en THF) (0,161 ml, 0,161 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl concentrado (acuoso) a 0 °C y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y luego con salmuera, y se secó en MgSO₄. Luego, el producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (23 mg, 71 %) como un sólido blanco. EM (IEN) m/z : 696,6 (M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 19. N-[(10R, 14S)-14-[6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Se agregó una solución de HCl en dioxano (823 μ l, 3,29 mmol) a 19B (22,9 mg, 0,033 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 6 h. Después de agitarla durante 6 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado (12 mg, 51 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 9,61 (s, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,44 (dt, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 5,72 (ddd, $J = 10,5, 5,2, 2,5$ Hz, 1H), 5,27 (ddd, $J = 18,3, 11,7, 6,3$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,66 (ddd, $J = 11,3, 5,8, 2,9$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,45 - 2,11 (m, 4H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,69 - 1,46 (m, 2H), 1,07 (dd, $J = 7,0, 4,3$ Hz, 3H), 0,89 - 0,67 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 566,4 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 5,38 min (Método A).

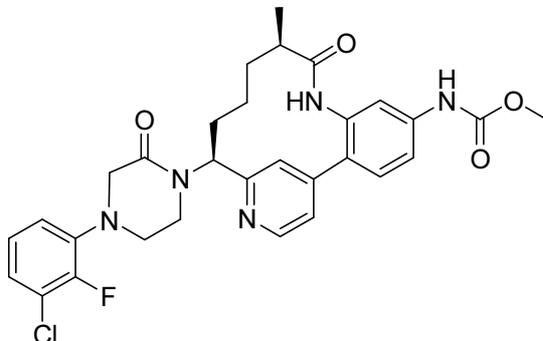
30

35

Ejemplo 20

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiperazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2TFA

5



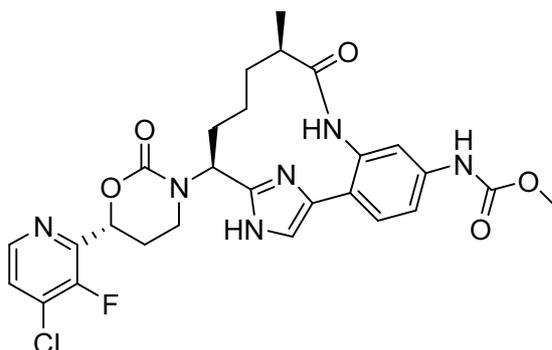
20A. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: El compuesto 12M (alternativo, 2HCl) se disolvió en MeOH para obtener una solución amarilla. La solución se hizo pasar a través de un cartucho de HCO₃. El filtrado transparente resultante se concentró para obtener 20A como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 369,2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 20. N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiperazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2TFA: Un vial sellado que contenía una solución de 20A (30 mg, 0,081 mmol) y el Intermediario 21 (27,7 mg, 0,081 mmol) en DMA (0,553 ml) y DIEA (0,100 ml, 0,570 mmol) se calentó a 120 °C. Después de agitarla durante la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con MeOH:ACN (1:1), y la purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo, después de la liofilización, el Ejemplo 20 (10 mg, 15 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,67 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 6,90 (m, 1H), 5,40 (dd, *J* = 12,7, 4,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 - 3,62 (m, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 18,2 Hz, 3H), 1,04 - 0,96 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 580,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,62 min (Método A).

25 Ejemplo 21

N-[(10R,14S)-14-[(6R)-6-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, 2 HCl



30

21 A. ((3R,7S)-7-(((3R)-3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-3-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)propil)amino)-3-metil-2-oxo-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8-(azeno)-1,9-benzodiazacictotridecin-14-il)carbamato de metilo: A una solución del Ejemplo 10F (400 mg, 0,820 mmol) y el Intermediario 23 (261 mg, 0,820 mmol) en MeOH (15 ml), se agregó cianoborohidruro de sodio (103,0 mg, 1,640 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un aceite marrón espeso. El aceite se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A la solución se agregó por goteo DIEA (286 µl, 1,640 mmol) y, luego, cloroformiato de fenilo (123 µl, 0,984 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para aislar el producto deseado (588 mg, 79 %) como un vidrio transparente. EM (IEN) *m/z*: 909,5 (M+H)⁺.

40

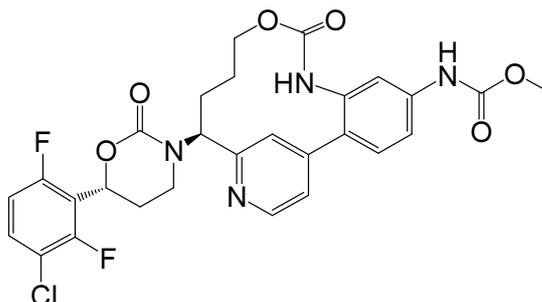
21B. ((3*R*)-3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-3-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)propil)((10*R*,14*S*)-5-((metoxicarbonil)amino)-10-metil-9-oxo-16-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il)carbamato de fenilo: A una solución de 21A (588 mg, 0,646 mmol) en THF (10 ml) se agregó TBAF 1 M en una solución de THF (1,1 ml, 1,100 mmol). Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el producto deseado (295 mg, 65 %) como un vidrio transparente. EM (IEN) *m/z*: 701,2 (M+H)⁺.

5 saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el producto deseado (295 mg, 65 %) como un vidrio transparente. EM (IEN) *m/z*: 701,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 21. N-[(10*R*,14*S*)-14-[(6*R*)-6-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, 2 HCl: Una solución de 21B en 4 ml de HCl/dioxano se agitó durante 1 h a 75 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un sólido. Se purificó mediante columna AD Chiral® (60 % de IPA/40 % de heptano) seguido de cromatografía de fase inversa. Las fracciones deseadas se agruparon y se combinaron para la sal de TFA. La sal de TFA (100 mg, 0,125 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó con HCl acuoso 1,5 N (5 ml) durante 10 min, se concentró hasta secarse al vacío y esto se repitió una vez más para obtener el producto deseado (80 mg, 40 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 5,92 - 5,83 (m, 1H), 5,27 (dd, *J* = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (dd, *J* = 12,5, 6,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 5H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,59 - 2,35 (m, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,80 - 0,65 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 571,3 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 4,27 min (Método A).

Ejemplo 22

25 N-[(14*S*)-14-[(6*R*)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-9-oxo-10-oxa-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



30 22A. N-[(1*S*)-1-(4-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}piridin-2-il)-4-hidroxi-butil]carbamato de *tert*-butilo: A una solución de 12H (0,110 g, 0,267 mmol) en THF (5 ml) se agregó borano 1,0 M en THF (0,533 ml, 0,533 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo. Luego, se agregaron despacio NaOH 6 N (0,089 ml, 0,533 mmol) y H₂O₂ (0,054 ml, 0,533 mmol) sucesivamente. La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite amarillo pálido. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo el producto deseado (0,150 g, 27 %) como un semisólido amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 431,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,49 - 8,50 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,02 Hz, 1H), 7,00 - 7,14 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 8,41, 2,13 Hz, 1H), 4,68 (s. a., 1H), 3,75 (s, 3H), 3,54 - 3,64 (m, 2H), 1,51 - 2,05 (m, 5H), 1,44 (s, 9H).

40 22B. A una solución enfriada (0 °C) de 22A (0,050 g, 0,116 mol) en DCM (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se agregó fosgeno (tolueno al 20 %) (0,077 ml, 0,139 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró purgándolo con nitrógeno para obtener un residuo. En un matraz diferente, se preparó una solución de TEA (0,113 ml, 0,813 mmol) y DMAP (0,004 g, 0,116 μmol) en DCM (25 ml). El residuo anterior se disolvió en DCM (10 ml), y a la solución de TEA/DMAP se agregó lentamente esta solución durante 2 h mediante una bomba con jeringa. La reacción se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice generó el producto deseado (0,03 g 57 %) como un sólido blancuzco. EM (IEN) *m/z*: 457,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,51 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 7,18 - 7,37 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 8,4, 2,50 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 1,99 - 2,24 (m, 4H), 1,44 (d, *J* = 42,4 Hz, 2H), 1,20 - 1,51 (m, 9H).

50 22C. N-[(14*S*)-14-amino-9-oxo-10-oxa-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2TFA: A una solución agitada de 22B (0,026 g, 0,057 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se agregó TFA (0,500 ml, 6,49 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se concentró, y el material crudo se lavó con dietiléter (6 ml) y se secó para obtener el producto deseado (0,015 g, 73 %). EM (IEN) *m/z*: 357,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,27 Hz, 1H), 8,29 (s. a., 3H), 7,74 (s, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,76 Hz,

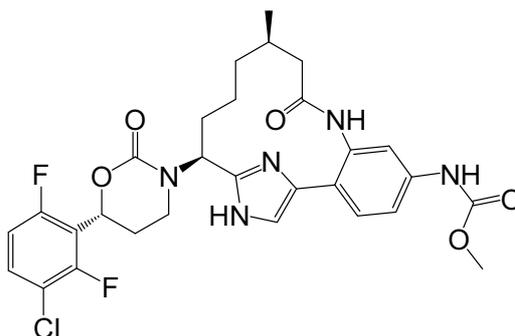
55

1H), 4,71 (s. a., 1H), 3,91 - 3,94 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 2,11 - 2,32 (m, 2H), 0,94 - 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 22. N-[(14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-9-oxo-10-oxa-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: El Ejemplo 22 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 10G, reemplazando 10F por 22C, y luego la etapa 10H. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,71 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 8,35 (s. a., 1H), 7,85 (s. a., 1H), 7,76 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,51 - 7,63 (m, 3H), 7,08 (td, J = 9,47, 1,88 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 11,17, 2,64 Hz, 1H), 5,26 - 5,41 (m, 1H), 4,18 - 4,21 (m, 1H), 3,84 - 3,94 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,64 - 2,80 (m, 1H), 2,56 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 2,28 - 2,38 (m, 2H), 1,98 - 2,14 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 3H). EM (IEN) m/z: 587,2 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 8,66 min (Método A).

Ejemplo 23

N-[(11R,15S)-15-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-11-metil-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2,1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,16(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo



23A. N-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(3-metilpent-4-enamido)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros): 23A se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1E, reemplazando ácido pent-4-enoico por ácido 3-metilpent-4-enoico. EM (IEN) m/z: 628,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 5,80 - 5,94 (m, 2 H), 5,61 (d, J = 10,79 Hz, 1 H), 5,36 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 5,04 - 5,13 (m, 2 H), 4,92 - 5,03 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,62 (t, J = 8,03 Hz, 2 H), 2,73 - 2,87 (m, 3 H), 2,40 - 2,57 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,14 (t, J = 6,78 Hz, 3 H), 0,96 (td, J = 8,03, 5,52 Hz, 2 H), -0,01 - 0,04 (m, 9 H).

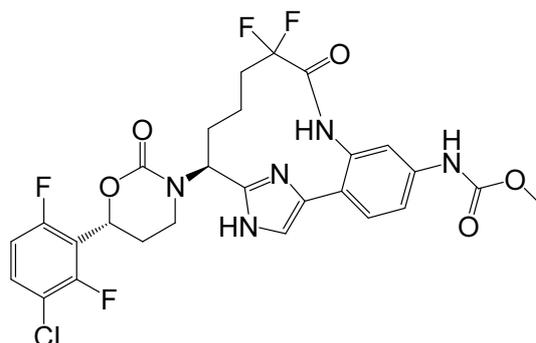
23B. N-[(12E,15S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-11-metil-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2,1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo e isómero Z: Un matraz de fondo redondo secado al fuego, equipado con un condensador, que contenía una solución de 23A (1,1 g, 1,752 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,367 g, 1,927 mmol) en DCM (1600 ml) se desgasificó durante 1 h con nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Luego, se agregó lentamente una solución de dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]bencildin]rutenio (IV) (0,596 g, 0,701 mmol) en DCM (15 ml) purgada con nitrógeno durante 10 min. La reacción se agitó durante la noche a 45 °C y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 250 ml) y salmuera (250 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un sólido marrón gomoso como una mezcla de los isómeros E y Z. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice generó el producto deseado (0,88 g 84 %) como un sólido marrón. EM (IEN) m/z: 600,4 (M+H)⁺.

23C (Diastereómero A). N-[(11R,15S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-11-metil-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2,1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,16(19)-pentaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo y 23D (Diastereómero B). N-[(11S,15S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-11-metil-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2,1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,16(19)-pentaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo: A la solución de 23B (2,1 g, 3,50 mmol) en MeOH (100 ml) se agregó óxido de platino(IV) (0,159 g, 0,700 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de 30 h, la reacción se detuvo y se filtró a través de Celite® que se lavó con metanol (4 x 50 ml) y acetato de etilo (4 x 50 ml). El filtrado se concentró para obtener un sólido marrón. Los diastereómeros se separaron mediante HPLC quiral usando una columna OD-H Chiralcel para obtener (Diastereómero A, 0,750 g, 34 %) y (Diastereómero B, 0,700 g, 33 %). 23C (Diastereómero A): EM (IEN) m/z: 602,2 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -44,48 (c 0,5, MeOH). RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ 8,11 (d, J = 2,17 Hz, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 5,50 - 5,59 (m, 2 H), 5,33 (d, J = 10,76 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,60 (t, J = 8,12 Hz, 2 H), 2,36 - 2,49 (m, 1 H), 2,26 - 2,35 (m, 2 H), 2,16 - 2,25 (m, 1 H), 1,82 - 1,93 (m, 1 H), 1,75 - 1,82 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 1,07 - 1,16 (m, 1 H), 1,04 (d, J = 6,42 Hz, 3 H), 0,95 (td, J = 8,14, 4,49 Hz, 2 H), 0,02 (s, 9 H). 23D (Diastereómero B): EM (IEN) m/z: 602,2 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -66,40 (c 0,5, MeOH). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,25 (dd, J = 8,41, 2,13 Hz, 1 H), 5,27 - 5,39 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,50 - 3,56 (m, 2 H), 2,53 - 2,60 (m, 2 H), 2,46 (s, 1 H), 2,04-1,95 (m, 2 H), 1,93 (dd, J = 13,30, 6,02 Hz, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 0,99 (d, J = 6,78 Hz, 3 H), 0,89 (td, J = 8,16, 3,26 Hz, 2 H), 0,02 (s, 9 H).

Ejemplo 23. N-[(11R,15S)-15-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-11-metil-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,16(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: El Ejemplo 23 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 10, reemplazando 10E por 23C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (d, J = 15,06 Hz, 2 H), 9,63 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 7,68 - 7,83 (m, 1 H), 7,51 - 7,64 (m, 2 H), 7,17 - 7,33 (m, 2 H), 5,78 (d, J = 9,29 Hz, 1 H), 5,25 (d, J = 11,80 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 2,94 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 2,80 (d, J = 6,53 Hz, 1 H), 2,34 (dd, J = 3,76, 1,76 Hz, 2 H), 2,16 (d, J = 13,80 Hz, 1 H), 1,92 (dd, J = 14,18, 7,91 Hz, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 2 H), 1,59 (d, J = 10,04 Hz, 2 H), 1,31 - 1,48 (m, 1 H), 1,06 (d, J = 6,53 Hz, 3 H) ppm. EM (IEN) m/z: 602,2 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 6,85 min (Método A).

10 Ejemplo 24

N-[(14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10,10-difluoro-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



15

24A. N-[(14S)-14-amino-10,10-difluoro-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: 24A se preparó de la misma manera que 4B, reemplazando ácido but-3-enoico por ácido 2,2-difluoropent-4-enoico.

20

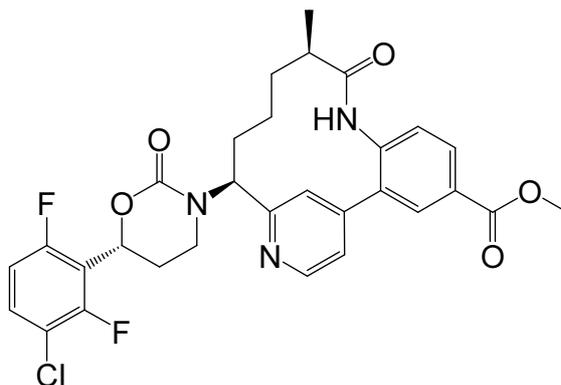
24B. N-[(14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10,10-difluoro-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: 23B se preparó de la misma manera que el Ejemplo 12, reemplazando 12M por 24A. EM (IEN) m/z: 740,0 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 24. N-[(14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10,10-difluoro-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: 24B (12 mg, 0,016 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (405 µl, 1,621 mmol). La reacción se calentó a 75 °C. Después de 7 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado (8,4 mg, 70 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,65 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 4H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 12,1, 5,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 - 3,69 (m, 2H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,02 (m, 5H), 1,49 - 1,08 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 610,1 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 7,32 min (Método A).

35 Ejemplo 25

(10R,14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxilato de metilo, sal de TFA

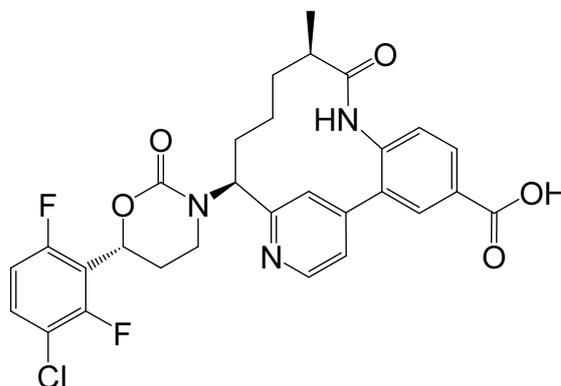


40

El Ejemplo 25 se realizó de la misma manera que el Ejemplo 12, reemplazando el Intermediario 22 por ácido (2-amino-5-(metoxicarbonil)fenil)borónico en la etapa 12C. La mezcla diastereomérica se separó durante la etapa 12J. El Diastereómero A, el isómero que se eluyó primero en la cromatografía en gel de sílice, se usó para generar el producto final homoquiral. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,95 (s. a., 1H), 7,83 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,57 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,74 (td, *J* = 11,7, 4,1 Hz, 1H), 2,75 - 2,53 (m, 2H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 1H), 1,44 - 1,28 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,80 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 584,2 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 7,67 min (Método A).

Ejemplo 26

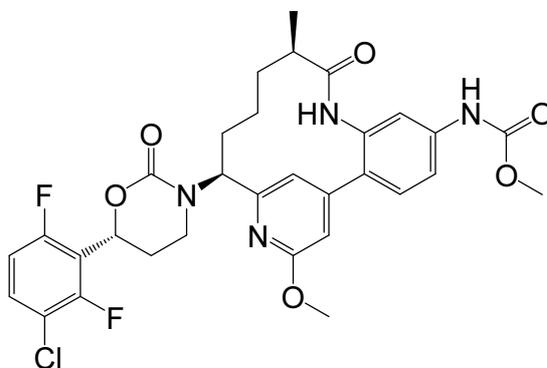
Ácido (10R,14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxílico, sal de TFA



Ejemplo 26. Ácido (10R,14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxílico, sal de TFA: A una solución del Ejemplo 25 (16 mg, 0,023 mmol) en THF (458 μl) se agregó LiOH (45,8 μl, 0,092 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado (3 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 5,5, 1,1 Hz, 1H), 7,57 (td, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 5,83 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,73 (td, *J* = 11,8, 4,0 Hz, 1H), 2,72 - 2,51 (m, 2H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,91 (td, *J* = 10,0, 3,4 Hz, 1H), 1,56 (td, *J* = 15,2, 7,0 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,81 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 570,1 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 5,69 min (Método A).

Ejemplo 27

N-[(10R,14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



27A. 4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-nitrobenzoato de metilo: A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (9,0 g, 43,0 mmol) en tolueno (150 ml) se agregó etilenglicol (7,20 ml, 129 mmol) seguido de *p*-TsOH (0,409 g, 2,152 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo con eliminación azeotrópica de H₂O mediante una trampa de Dean-Stark durante 4 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con DCM. La capa de DCM se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

para obtener el producto deseado (8,53 g, 78 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,00 (dt, *J* = 3,8, 1,9 Hz, 2H), 3,94 (dt, *J* = 3,8, 1,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H) ppm.

5 27B. Ácido 4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-nitrobenzoico: Se agregó hidróxido de litio monohidrato (5,67 g, 135 mmol) a una solución de 27A (11,4 g, 45,0 mmol) en THF (120 ml), MeOH (120 ml) y H₂O (40,0 ml). Luego, la mezcla anterior se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de 1 h, el calentamiento se redujo a temperatura ambiente, y la agitación continuó durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó H₂O (50 ml), y las capas orgánicas se concentraron. La capa acuosa restante se acidificó con una solución de HCl 1,0 N para precipitar los sólidos. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con H₂O y se secaron al vacío durante la noche para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,68 (s, a., 1H), 8,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 4H) ppm.

15 27C. (4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución de 27B (6,77 g, 28,3 mmol) en THF (100 ml) a -5 °C se agregó por goteo TEA (7,89 ml, 56,6 mmol) en THF (25 ml). La temperatura se mantuvo a -5 °C, y se agregó por goteo una solución de cloroforniato de metilo (3,25 ml, 34,0 mmol) en THF (30 ml) durante 10 minutos. Después de agitarla durante 30 minutos más, se agregó por goteo una solución fría de azida de sodio (3,68 g, 56,6 mmol) en H₂O (12,5 ml). Después de agitarla durante 1 hora más, la mezcla de reacción se concentró al vacío (sin calentarla). El residuo oleoso se disolvió en Et₂O (100 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró (sin calentarlo) para obtener la azida de acilo. Este material se disolvió en tolueno (100 ml) y se calentó a 110 °C. Después de 1 h, la temperatura se redujo a 80 °C, se agregó MeOH (60 ml), y el calentamiento continuó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (5,01 g, 66 %) como un sólido color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 4H), 3,69 (s, 3H) ppm.

25 27D. (4-formil-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Se agregó 27C (5,00 g, 18,64 mmol) a una solución de TFA (27 ml) y H₂O (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió en H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y, luego, con salmuera. Luego, la capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un sólido amarillo claro como el producto deseado (3,83 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H) ppm.

35 27E. 1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: A una solución de metilfosfonato de dimetilo (13,98 ml, 131 mmol) en THF (87 ml) a -78 °C se agregó lentamente *n*-BuLi (82 ml, 131 mmol). Una vez que se completó la adición, la reacción se agitó durante 40 min, y luego, se agregó lentamente una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-metilo (6,0 g, 26,2 mmol) en THF (30 ml). La agitación continuó durante otros 40 min a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (2,357 ml, 131 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M, solución saturada de NaHCO₃ y, luego, con salmuera. La fase orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite transparente. Finalmente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (7,46 g, 89 %) como un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 343,9 (M+Na)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,63 - 5,76 (1 H, m), 5,08 - 5,17 (2 H, m), 4,33 - 4,43 (1 H, m), 3,80 (3 H, d, *J* = 2,20 Hz), 3,77 (3 H, d, *J* = 2,20 Hz), 3,28 - 3,37 (1 H, m), 3,05 - 3,16 (1 H, m), 2,58 - 2,69 (1 H, m), 2,42 (1 H, dt, *J* = 14,58, 7,29 Hz), 1,43 (9 H, s) ppm.

45 27F. (4-((1E,4S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohepta-1,6-dien-1-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución agitada vigorosamente de 27E (4,47 g, 13,92 mmol) y 27D (2,6 g, 11,60 mmol) en THF (anhidro) (115 ml) y EtOH (absoluto) (1,148 ml) en nitrógeno se agregó K₂CO₃ (anhidro) (2,56 g, 18,56 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, y luego, la mezcla se calentó a 55 °C. La mezcla de reacción se filtró con la ayuda de EtOAc, y el filtrado se evaporó hasta lograr un residuo que se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener el producto deseado (4,38 g, 90 %) como un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 420,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,77 (ddt, *J* = 17,0, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,16 - 5,01 (m, 2H), 4,32 (td, *J* = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,36 (s, 9H) ppm.

60 27G. (4-(6-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución de 27F (3,0 g, 7,15 mmol) y bromuro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)piridinio (1,189 g, 7,15 mmol) en EtOH (130 ml), se agregó acetato de amonio (11,03 g, 143 mmol) en porciones. Después de 15 min, la mezcla se agitó a 75 °C. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 N, H₂O, solución saturada de bicarbonato de sodio y, finalmente, con salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía de fase normal para aislar el producto deseado (2,2 g, 67 %) como un sólido marrón. EM (IEN) *m/z*: 459,3 (M+H)⁺.

65 27H. N-(4-{2-[(1S)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}-6-metoxipiridin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución agitada de 27G (3,0 g, 6,54 mmol) en cloroformo (131 ml) en una atmósfera de argón se agregó

carbonato de plata (I) (50 % en Celite®) (3,61 g, 6,54 mmol) e iodometano (1,22 ml, 19,63 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C. Después de agitarla durante 14 horas, la reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 27H (2,69 gramos, 87 %) como un sólido color tostado. EM (IEN) *m/z*: 473 (M+H)⁺.

5 27I. N-(3-amino-4-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}-6-metoxi-piridin-4-il}fenil)carbamato de metilo: 27H (2,69 g, 5,69 mmol) en MeOH (60 ml) se trató con zinc en polvo (3,86 g, 59,0 mmol) y cloruro de amonio (0,632 g, 11,81 mmol) y se calentó a 65 °C durante la noche. La suspensión se filtró en caliente a través de un tapón de Celite® y se concentró. Este residuo se volvió a disolver en EtOAc (con MeOH al 10 %), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado. EM (IEN) *m/z*: 443 (M+H)⁺.

15 27J. N-(4-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}-6-metoxipiridin-4-il)-3-(2-metilbut-3-enamido)fenil)carbamato de metilo: Se agregó DIPEA (3,02 ml, 17,29 mmol) a una solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (0,865 g, 8,64 mmol) y 27I (2,55 g, 5,76 mmol) en EtOAc (57,6 ml) a -10 °C en argón. A continuación, se agregó por goteo anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico (6,79 ml, 11,53 mmol; solución al 50 % en EtOAc), y la reacción se agitó durante 1 h en condiciones establecidas y, luego, se llevó a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo el producto deseado (2,52 g, 83 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 525,1 (M+H)⁺.

20 27K. N-[(14S)-17-metoxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: Una solución de 27J (1,50 g, 2,86 mmol) y Ts-OH (0,598 g, 3,15 mmol) en DCM (337 ml) se calentó durante 0,5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se hizo burbujear con argón durante 0,5 h. A la solución se agregó dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][bencilidil]rutenio(IV) (0,728 g, 0,858 mmol), y la solución resultante se hizo burbujear con argón durante 0,5 h más antes de calentarla a 45 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó en Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal. El enlace doble de olefina se redujo mediante disolución en EtOH (50 ml), se trató con óxido de platino (0,065 gramos, 0,286 mmol) y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (55 psi) durante la noche. El catalizador se filtró a través de un tapón de Celite®, y el filtrado se concentró para obtener el producto deseado (720 mg, 51 %) como una mezcla diastereomérica.

35 27L1. N-[(10S,14S)-17-metoxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y 27L2. N-[(10R,14S)-17-metoxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo-[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: La mezcla diastereomérica 27K (720 mg, 1,44 mmol) se sometió a separación mediante SFC quiral usando una columna Chiral AD-H de 30 x 250 mm, con una mezcla de 30 % de EtOH y 70 % de CO₂ con una velocidad de flujo de 85 ml/min y 100 bar a 40 °C. El pico 1 se denominó Enantiómero A (27L1; 280 mg, 74 %), y el pico 2 se denominó Enantiómero B (27L2; 360 mg, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 499,1 (M+H)⁺ para ambos enantiómeros.

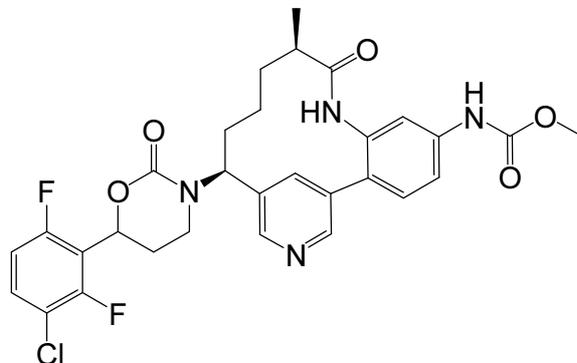
45 Ejemplo 27. N-[(10R,14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: El Ejemplo 27 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 12, reemplazando 12M por 27L2. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (td, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,10 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,76 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (td, J = 11,8, 4,0 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,54 (qd, J = 12,3, 5,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,53 - 1,41 (m, 2H), 1,00 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,72 (s. a., 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 628,9 (M+H)⁺.

50 HPLC analítica, TR = 9,70 min (Método A).

Ejemplo 28

N-[(10R,14S)-14-[6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

5



Ejemplo 28. N-[(10R,14S)-14-[6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: El Ejemplo 28 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 12, reemplazando 4-cloropicolininaldehído por 5-bromonicotinaldehído 2-bromoisonicotinaldehído en la etapa 12A. El Diastereómero A, el isómero que se eluyó primero, se usó para obtener el Ejemplo 28 como un compuesto homocual. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,87 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,70 - 7,46 (m, 4H), 7,06 (td, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 11,0, 2,7 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (td, J = 11,5, 4,4 Hz, 1H), 3,53 - 3,39 (m, 1H), 2,55 - 2,33 (m, 2H), 2,33 - 2,09 (m, 3H), 1,82 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,96 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 600,3 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 6,13 min (Método A).

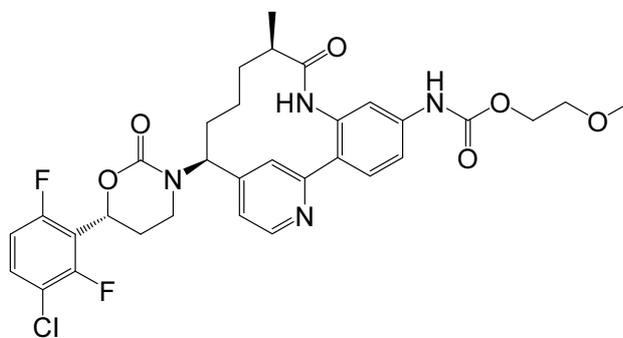
10

15

Ejemplo 29

N-[(10R,14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de 2-metoxietilo, sal de TFA

20



25

Ejemplo 29. N-[(10R,14S)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de 2-metoxietilo, sal de TFA: El Ejemplo 29 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 12, reemplazando 4-cloropicolininaldehído por 2-bromoisonicotinaldehído en la etapa 12A y reemplazando clorocarbonato de metilo por carbonocloridato de 2-metoxietilo en la etapa 12F. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,61 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33-7,46 (m, 4H), 6,86-7,01 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 2,61, 11,42 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 4,26, 12,24 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 3,99, 5,09 Hz, 2H), 3,51 (dd, J = 3,85, 5,23 Hz, 2H), 3,41 (dt, J = 4,54, 11,76 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 2,75, 11,83 Hz, 1H), 2,17-2,36 (m, 4H), 1,91-2,12 (m, 3H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,33 Hz, 1H), 1,24-1,31 (m, 1H), 1,09-1,06 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,88 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 642,9 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 6,03 min (Método A).

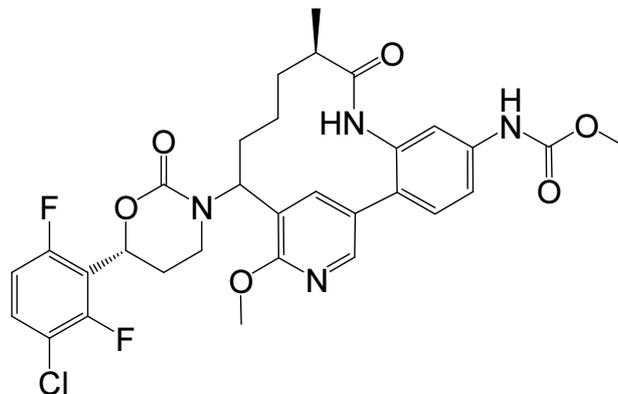
30

35

Ejemplo 30

N-[(10R)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-16-metoxi-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

5



30A. N-(1-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida: 30A se preparó de la misma manera que 12B, reemplazando 4-cloropicolinaldehído por 5-bromo-2-metoxinicotinaldehído y usando *t*-butil-sulfonamida en lugar de *S*-*t*-butil-sulfonamida en la etapa 12A. EM (IEN) *m/z*: 363,0 (M+H)⁺.

10

30B. (1-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo: A una solución de 30A (5,4 g, 14,95 mmol) en MeOH (24,91 ml) se agregó HCl (4,0 M en dioxano) (18,68 ml, 74,7 mmol). Después de 1 h, se completó la desprotección. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse al vacío para obtener la sal de HCl de amina como un sólido blanco. La sal de HCl de amina se absorbió en acetonitrilo (24,91 ml) y se trató con TEA (20,83 ml, 149 mmol) y, luego, con di-*t*-butildicarbonato (6,52 g, 29,9 mmol). La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y una solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y luego con agua, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (5,15 g, 96 %) como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 359,0 (M+H)⁺.

15

30C. (1-(5-(2-amino-4-nitrofenil)-2-metoxipiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (Enantiómero A, pico 1) y 30D. (1-(5-(2-amino-4-nitrofenil)-2-metoxipiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (Enantiómero B, pico 2): Una suspensión agitada de 30B (3,0 g, 8,40 mmol), Intermediario 22 (2,52 g, 10,08 mmol) y Cs₂CO₃ (8,21 g, 25,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (12 ml)/agua (2,4 ml) se desgasificó con un flujo de argón durante 15 minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,970 g, 0,840 mmol), y la mezcla se irradió a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y, luego, con salmuera. Las capas orgánicas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener (1-(5-(2-amino-4-nitrofenil)-2-metoxipiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo como un racemato. EM (IEN) *m/z*: 415,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,77 (ddt, *J* = 17,0, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 2H), 4,88 (td, *J* = 8,8, 4,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 1,35 (s, 9H) ppm. El racemato se sometió a separación mediante HPLC quiral para obtener 30C (Enantiómero A, pico 1) y 30D (Enantiómero B, pico 2).

20

25

30

30E. N-[1-(5-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-2-metoxipiridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: Se agregaron zinc (0,860 g, 13,15 mmol) y NH₄Cl (0,352 g, 6,57 mmol) a una solución agitada de 30D (Enantiómero B) (0,545 g, 1,315 mmol) y MeOH (20 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de un tapón de CELITE®, y el filtrado se concentró. El residuo se absorbió en DCM (13,15 ml) y se agregó piridina (0,106 ml, 1,315 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C en argón, y se agregó por goteo una solución de clorocarbonato de metilo (0,112 g, 1,183 mmol) en DCM (2 ml) durante 10 minutos. Después de agitarla durante 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,442 g, 76 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,10 - 4,99 (m, 2H), 4,90 - 4,77 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 1,36 (s, 9H) ppm.

40

45

50

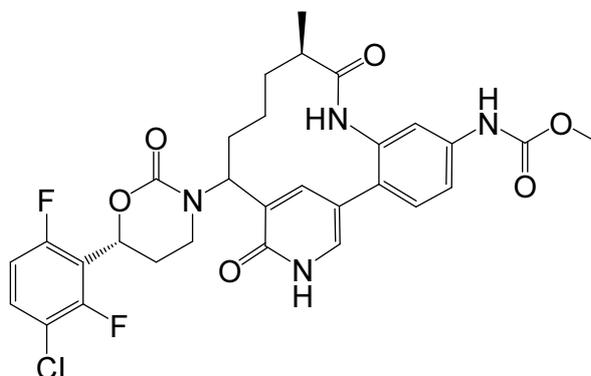
30F. N-[1-(2-metoxi-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil]piridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (del Enantiómero B): Se agregó base de Hunig (0,521 ml, 2,98 mmol) a una solución de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,119 g, 1,193 mmol) y 30E (0,44 g, 0,994 mmol) en acetato de etilo (9,94 ml), y la reacción se enfrió a 0 °C en argón. A continuación, se agregó anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico (50 % en peso en EtOAc) (1,172 ml, 1,989 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La

reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (302 mg, 58 %) como una espuma blanca. EM (IEN) *m/z*: 525,2 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 30. N-[(10R)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-16-metoxi-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (homoquiral del Enantiómero B): El Ejemplo 30 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 12, reemplazando 12I por 30F. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 5H), 6,94 (td, *J* = 9,4, 1,7 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 10,5, 4,4 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 13,1, 2,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,89 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 4H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 3H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,11 - 1,06 (m, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 629,1 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 10,33 min (Método A).

Ejemplo 31

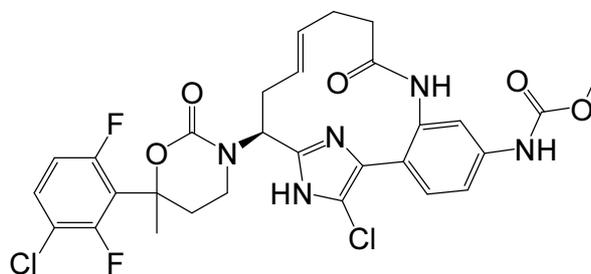
- 15 N-[(10R)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9,16-dioxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo



- 20 Ejemplo 31. N-[(10R)-14-[(6R)-6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9,16-dioxo-8,17-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo (homoquiral): Se agregó HCl (conc.) (0,063 ml, 0,763 mmol) a una suspensión del Ejemplo 30 (0,008 g, 0,013 mmol) en agua (0,50 ml), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado (1,9 mg, 22 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,2, 5,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 9,3, 7,7 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 11,8, 3,0 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 13,5, 3,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 3H), 2,32 - 2,13 (m, 3H), 1,98 - 1,93 (m, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,82 (dd, *J* = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 615,2 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 5,68 min (Método B).

Ejemplo 32

N-[(12E,15S)-18-cloro-15-[6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



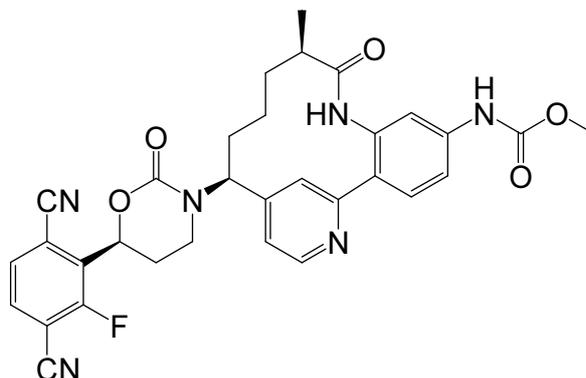
- 35 32A. N-[(12E,15S)-18-cloro-15-[[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1,0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Una solución del Intermediario 2C (5,95 mg, 0,018 mmol) y 6B (33 mg, 0,063 mmol) en ACN (2 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso y, luego, con salmuera (10 ml). La capa orgánica se concentró al vacío lo cual produjo una mezcla oleosa que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (18 mg, 39 %). EM (IEN) *m/z*: 722,1 (M+H)⁺.

32B. N-[(12E,15S)-18-cloro-15-[[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-hidroxibutil]amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 32A (18 mg, 0,025 mmol) en THF a -78 °C se agregó cloruro de metilmagnesio 1 M en THF (49,8 µl, 0,050 mmol) en una porción, y la solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C y 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de gotas de NaHCO₃ acuoso en la solución. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (2 x 10 ml). La solución orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un aceite (18 mg, 98 %), que se sometió a la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 738,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 32. N-[(12E,15S)-18-cloro-15-[6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14,2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A una solución de 32B (18,47 mg, 0,025 mmol) en DCM (2 ml) y DIEA (8,73 µl, 0,050 mmol) se agregó trifosgeno (8,90 mg, 0,030 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, lo cual produjo un residuo oleoso, que se volvió a disolver en acetonitrilo (2,000 ml) y se trató con K₂CO₃ (3,46 mg, 0,025 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La separación de la mezcla de reacción en HPLC preparativa generó el producto deseado (2,7 mg, 13 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,44 - 7,37 (m, 3H), 7,33 (td, *J* = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,30 - 5,19 (m, 1H), 5,06 (dt, *J* = 15,4, 7,6 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,88 (dt, *J* = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,65 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 634,0 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 7,64 min (Método B).

Ejemplo 33

N-[(10R,14S)-14-[(6S)-6-(3,6-diciano-2-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

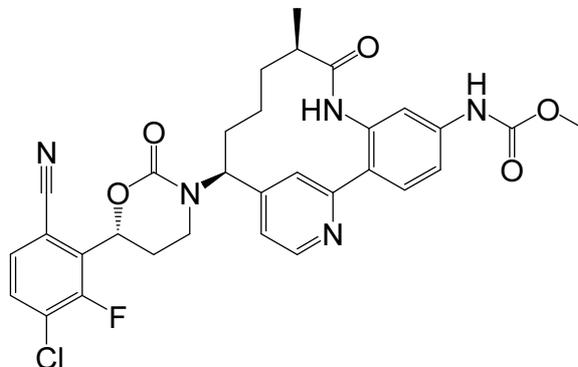


Ejemplo 33. N-[(10R,14S)-14-[(6S)-6-(3,6-diciano-2-fluorofenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13,3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Al Ejemplo 138 (4,8 mg, 7,27 µmol) en un tubo para microondas se agregaron dicianozinc (1,708 mg, 0,015 mmol), zinc (0,143 mg, 2,182 µmol) y DMF (0,5 ml). La mezcla se hizo burbujear a través de Ar durante varios minutos. Se agregó bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (0,372 mg, 0,727 µmol). La reacción se selló y se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 8,78 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 11,7, 3,2 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 11,3, 5,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,47 (td, *J* = 14,9, 6,7 Hz, 1H), 1,21 (s. a., 2H), 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 597,0 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 5,21 min (Método B).

Ejemplo 34

N-[(10R,14S)-14-[6-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

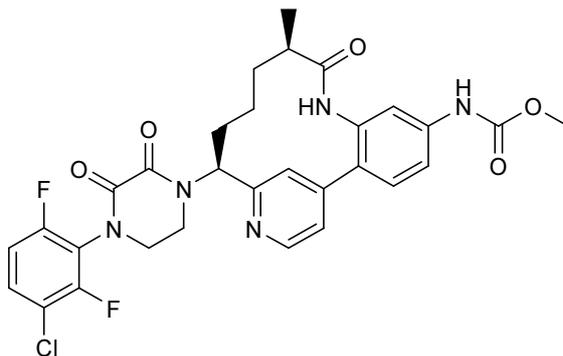
5



Ejemplo 34. N-[(10R,14S)-14-[6-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Al Ejemplo 139 (4,5 mg, 6,82 μ mol) en un tubo para microondas se agregaron dicianozinc (1,601 mg, 0,014 mmol), zinc (0,134 mg, 2,046 μ mol) y DMF (0,5 ml). La mezcla se hizo burbujear a través de Ar durante varios minutos. Se agregó bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (0,348 mg, 0,682 μ mol). La reacción se selló y se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado y se diluyó con NaHCO₃/EtOAc saturado. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el compuesto del título (1,6 mg, 31 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 8,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 12,2, 4,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 3,40 (td, *J* = 11,7, 4,1 Hz, 2H), 2,49 - 2,34 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H), 1,18 (s. a., 1H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 606,0 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 5,79 min (Método B).

Ejemplo 35

25 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2,3-dioxopiperazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



30 35A. [(3-cloro-2,6-difluorofenil)carbamoil]formiato de etilo: A una solución de 3-cloro-2,6-difluoroanilina (430 mg, 2,55 mmol) y TEA (0,5 ml, 3,59 mmol) en THF (5 ml) se agregó 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,3 ml, 2,63 mmol). Se formó inmediatamente un precipitado blanco. Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con éter. El filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (484 mg, 72 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s. a., 1H), 7,35 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 263,9 (M+H)⁺.

35B. [(3-cloro-2,6-difluorofenil)(prop-2-en-1-il)carbamoil]formiato de etilo: 35A (484 mg, 1,836 mmol) en THF (5 ml) se enfro a 0 °C en Ar. Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (81 mg, 2,020 mmol) en porciones para obtener una solución blanca turbia con muchas burbujas de aire. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h antes de enfriarla a 0 °C y se agregó 3-bromoprop-1-eno (0,181 ml, 2,020 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo dos veces con

EtOAc. La fase combinada de EtOAc se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (381 mg, 68 %) como un aceite incoloro. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 5,94 - 5,75 (m, 1H), 5,25 - 5,11 (m, 2H), 4,48 - 4,30 (m, 2H), 4,29 - 4,05 (m, 2H), 1,47 - 1,07 (m, 3H). EM (IEN) m/z : 303,9 (M+H) $^+$.

5

35C. [(3-cloro-2,6-difluorofenil)(2-oxoetil)carbamoil]formiato de etilo: A una solución de 35B (240 mg, 0,790 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (2 ml), se agregó 2,6-lutidina (0,184 ml, 1,581 mmol), tetróxido de osmio (0,02 M en *t*BuOH) (0,790 ml, 0,016 mmol) y, luego, periodato de sodio (676 mg, 3,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y, luego, se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. EM (IEN) m/z : 305,9 (M+H) $^+$.

10

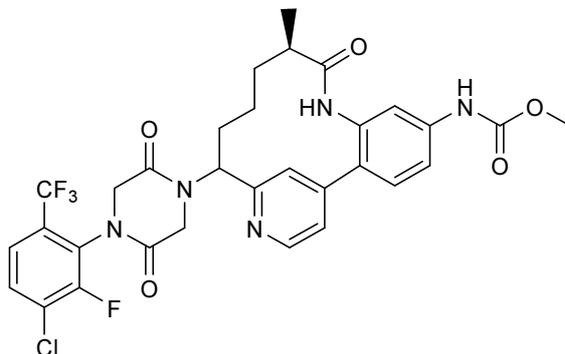
Ejemplo 35. N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2,3-dioxopiperazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 2,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A una solución de 12M (7 mg, 0,019 mmol) en $ClCH_2CH_2Cl$ (2 ml) se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (6,04 mg, 0,028 mmol), AcOH (1,088 μ l, 0,019 mmol) y tamiz molecular 4Å (10 mg, 0,019 mmol). La mezcla se enfrió a 0 $^{\circ}C$, y se agregó por goteo una solución de 35B (6,97 mg, 0,023 mmol) en 0,5 ml de DCE. Después de 5 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado (3,3 mg, 22 %) como un sólido amarillo pálido. RMN 1H (500 MHz, MeOD) δ 8,68 (dd, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 5,56 (dd, J = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 4,13 (s. a., 1H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,63 (dd, J = 6,6, 5,5 Hz, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 2,03 (dt, J = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 1,93 (td, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 1,56 (td, J = 14,7, 8,0 Hz, 1H), 1,34 (s. a., 1H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 13,1, 7,0 Hz, 1H). EM (IEN) m/z : 612,1 (M+H) $^+$.

15

20

25 Ejemplo 36

N-[(10R)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2,5-dioxopiperazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 2,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



30

36A. 2-cloro-N-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]acetamida: A una solución de 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)anilina (250 mg, 1,136 mmol) en THF (2 ml) se agregó K_2CO_3 (235 mg, 1,703 mmol). La mezcla se enfrió a 0 $^{\circ}C$ y se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (0,099 ml, 1,249 mmol). El baño de agua helada se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitarla a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con éter y agua. La capa etérea orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un producto sólido blanco crudo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (280 mg, 85 %) como un sólido blanco. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s. a., 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 4,27 (s, 2H). EM (IEN) m/z : 289,9 (M+H) $^+$.

35

40

36B. N-[(10R,14S)-14-[[[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]carbamoil]metil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 2,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: 12M (50 mg, 0,084 mmol), 36A (24,31 mg, 0,084 mmol), DIEA (0,088 ml, 0,503 mmol) en DMF (1 ml) en un tubo sellado se calentaron a 70 $^{\circ}C$ durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado (31,4 mg, 44 %) como un sólido blancuzco. RMN 1H (500 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 4H), 4,62 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,45 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,45 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 622,3 (M+H) $^+$.

45

50

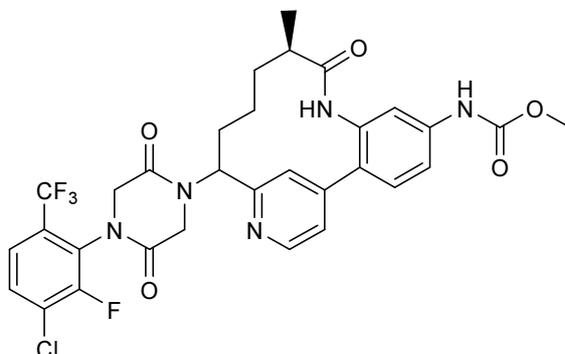
36C. N-[(10R,14S)-14-[2-cloro-N-([3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]carbamoil)metil]acetamido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 2,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 36B (31,4 mg, 0,050 mmol) en THF (1 ml) se agregó DIEA (0,044 ml, 0,252 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonido, se enfrió a 0 $^{\circ}C$ y se agregó una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (6,84 mg, 0,061 mmol) en 1 ml de THF.

Después de 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se usó directamente en la siguiente reacción. EM (IEN) m/z : 622,3 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 36. N-[(10R)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2,5-dioxopiperazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (Diastereómero B, isómero de elución lenta): 36C (34,9 mg, 0,05 mmol) en MeOH (2 ml) se enfrió a 0 °C, y se agregó NaOMe (25 % en peso en MeOH) (54,0 mg, 0,250 mmol). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se inactivó con HCl (1,25 M en MeOH) (0,200 ml, 0,250 mmol) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 36 (Diastereómero B, isómero de elución lenta) (6,8 mg, 39 %) como un sólido blancuzco. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 5,54 (dd, J = 12,7, 4,7 Hz, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 2H), 4,45 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,63 (dd, J = 7,0, 4,5 Hz, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,41 - 1,27 (m, 1H), 1,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 - 0,74 (m, 1H). EM (IEN) m/z : 662,0 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 6,87 min (Método A).

Ejemplo 37

- 20 N-[(10R)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2,5-dioxopiperazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



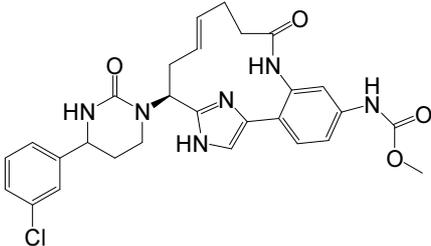
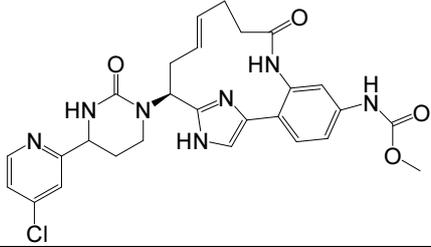
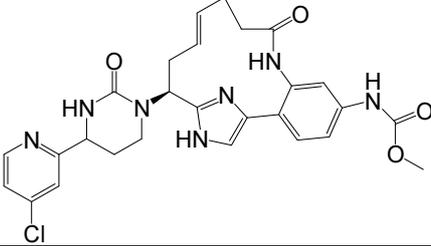
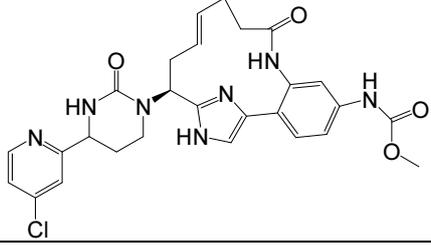
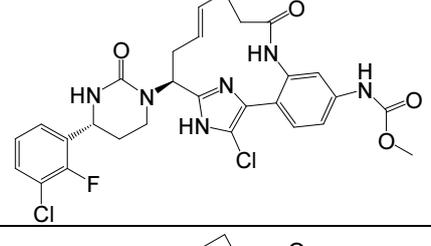
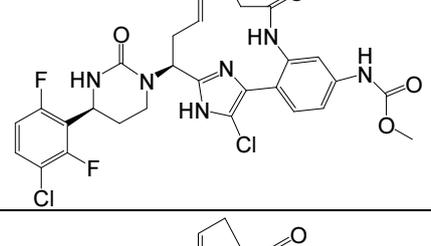
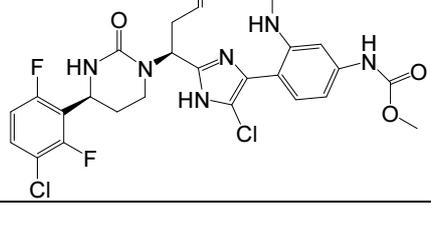
- 25 Ejemplo 37. N-[(10R)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2,5-dioxopiperazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (Diastereómero A, isómero de elución rápida): El Ejemplo 37 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 36 y se aisló como Diastereómero A mediante HPLC. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 5,55 (dd, J = 12,7, 5,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,70 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 16,5, 3,9 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,64 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 12,4, 7,9, 4,4 Hz, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,81 (s. a., 1H). EM (IEN) m/z : 662,0 (M+H)⁺. HPLC analítica, TR = 6,87 min (Método A).

Los siguientes ejemplos en la Tabla 2 se prepararon con los métodos descritos en los ejemplos previos para preparar ureas cíclicas.

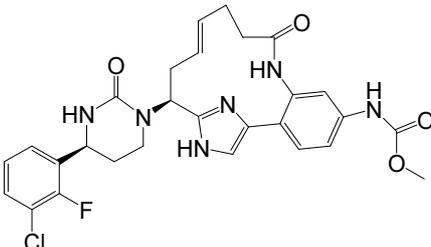
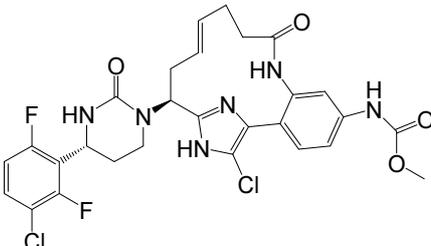
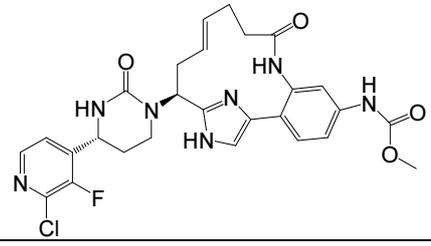
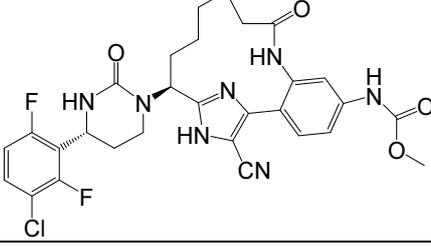
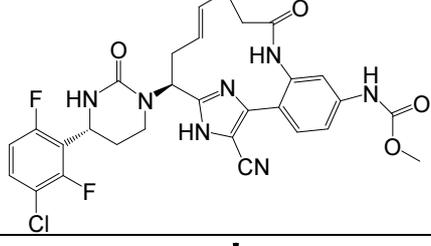
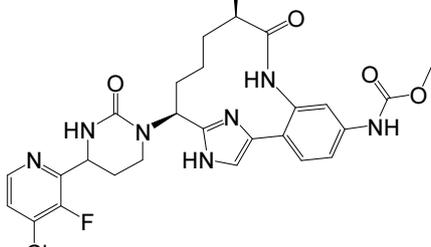
35

Tabla 2

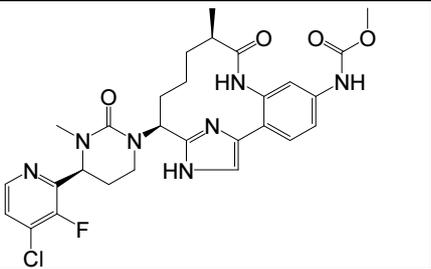
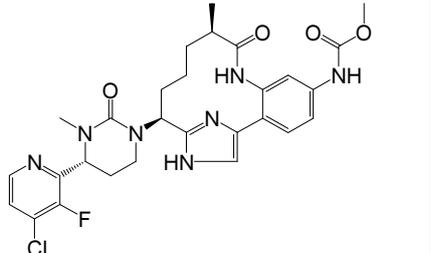
Ejemplo N.º	Estereoquímica	Estructura	M+H	Método A TR, min
38	Homoquiral		549,1	5,77

39	Homoquiral		549,0	5,86
40	Homoquiral		550,0	4,82
41	Homoquiral		550,0	4,83
42	Homoquiral		550,0	4,84
43	Mezcla diastereomérica (3:1)		601,0	7,59
44	Mezcla diastereomérica (3:1)		619,0	7,36
45	Homoquiral		618,9	7,00

46	Mezcla diastereomérica (9:1)		619,0	7,05
47	Homoquiral		601,1	6,98
48	Homoquiral		585,1	5,08
49	Homoquiral		585,0	5,13
50	Mezcla diastereomérica (8:2)		568,1	4,78
51	Homoquiral		573,1	5,98
52	Mezcla diastereomérica (1,3:1)		567,2	5,23

53	Mezcla diastereomérica (3,6:1)		567,2	5,25
54	Homoquiral		619,1	6,59
55	Mezcla diastereomérica (5:1)		568,2	6,59
56	Homoquiral		612,2	9,07
57	Homoquiral		610,1	8,68
58	Homoquiral		570,1	4,38

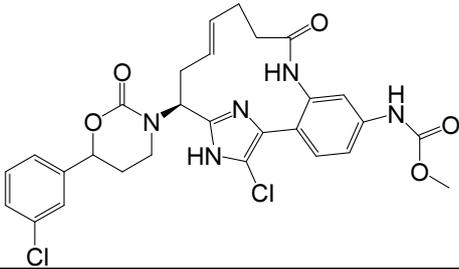
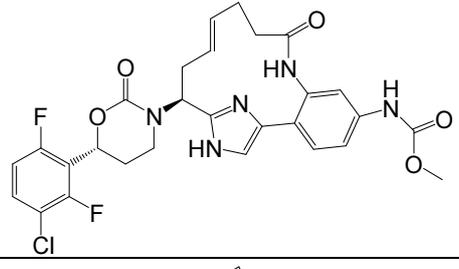
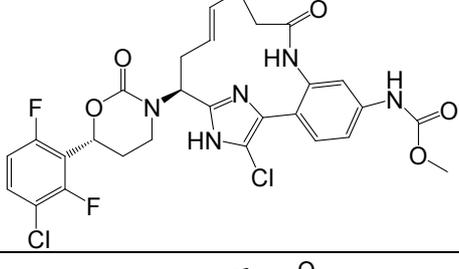
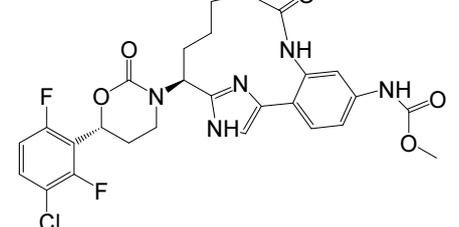
59	Homoquiral		587,1	6,14
60	Homoquiral		550,1	3,51
61	Homoquiral		601,2	NA
62	Homoquiral		568,1	4,31
63	Mezcla diastereomérica (9:1)		581,2	4,37
64	Homoquiral		581,1	4,48

71	Homoquiral		584,1	4,45
72	Homoquiral		584,1	4,57

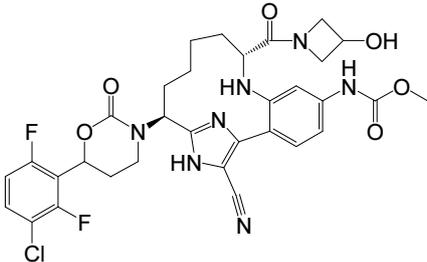
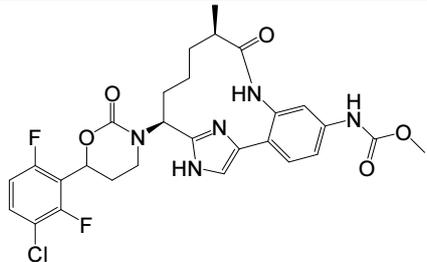
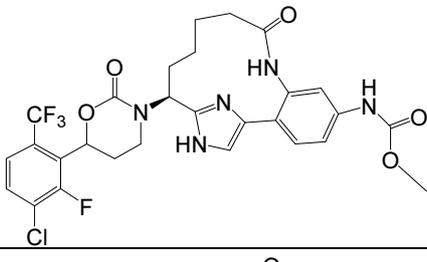
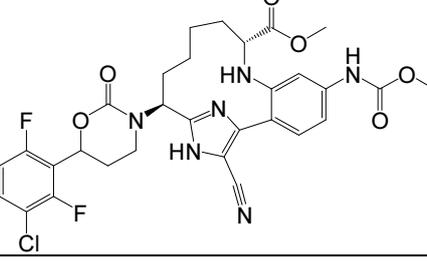
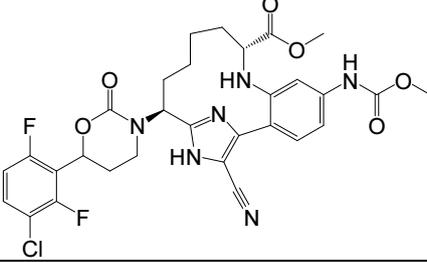
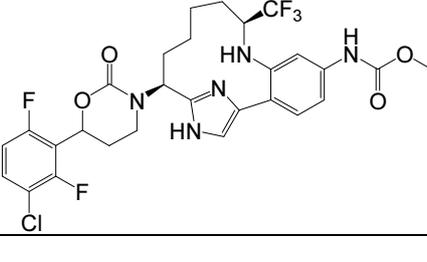
Los siguientes ejemplos en la Tabla 3 se prepararon con los métodos descritos en los ejemplos previos para preparar carbamatos cíclicos.

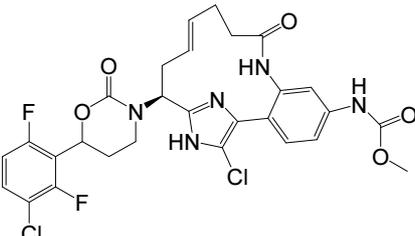
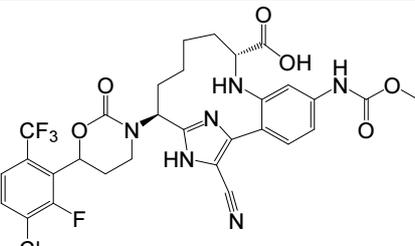
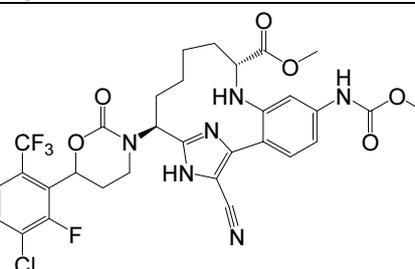
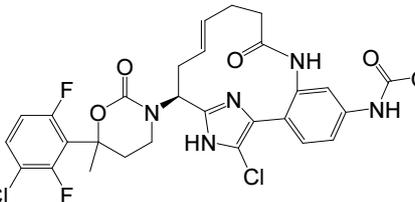
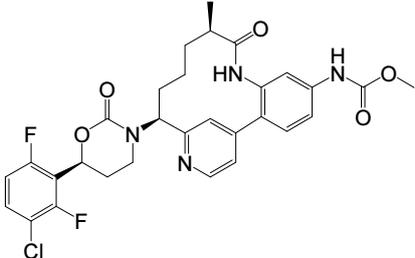
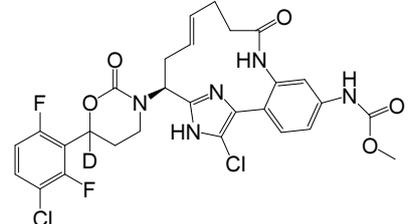
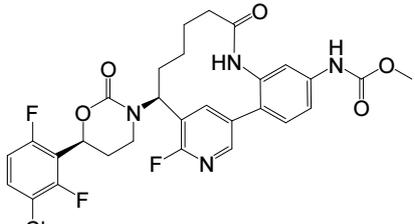
5

Tabla 3

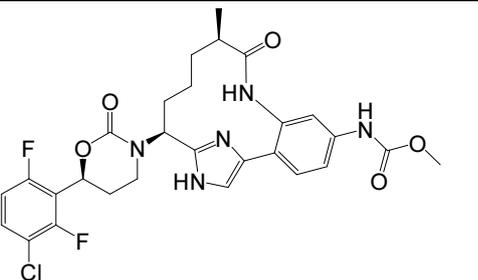
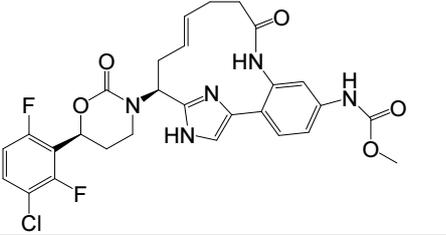
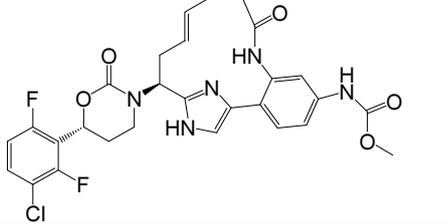
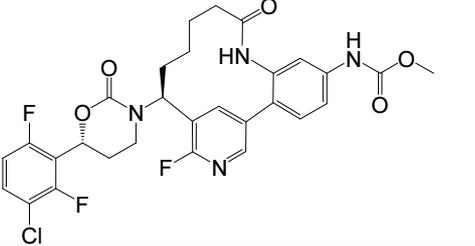
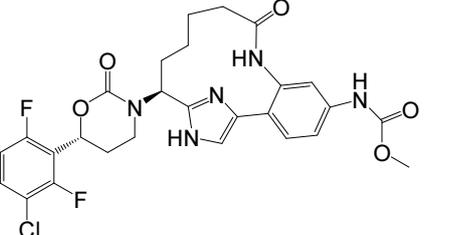
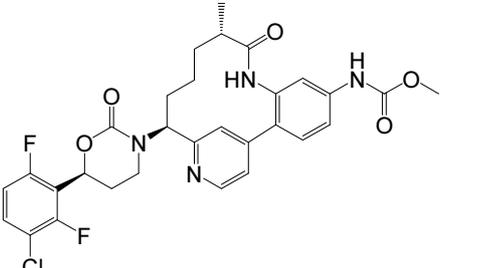
Ejemplo N.º	Estereoquímica	Estructura	M+H	Método A TR, min
73	Mezcla diastereomérica		584,1	7,79
74	Mezcla diastereomérica		585,9	5,60
75	Mezcla diastereomérica		619,8	7,67
76	Mezcla diastereomérica		573,9	5,58

77	Mezcla diastereomérica		615,8	6,19
78	Mezcla diastereomérica		649,8	9,16
79	Homoquiral		607,0	10,1
80	Homoquiral		607,0	10,2
81	Mezcla diastereomérica		643,0	10,11
82	Mezcla diastereomérica		628,9	8,98

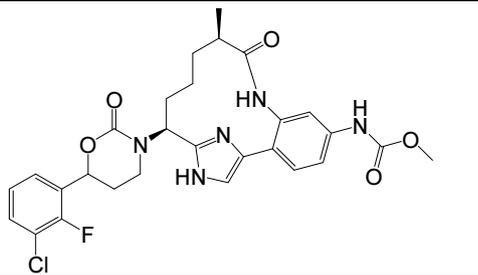
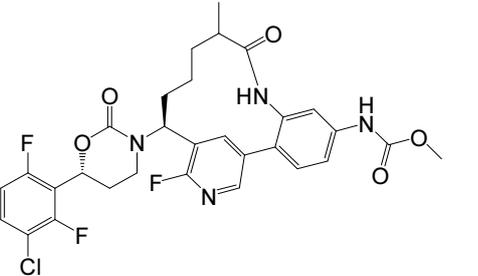
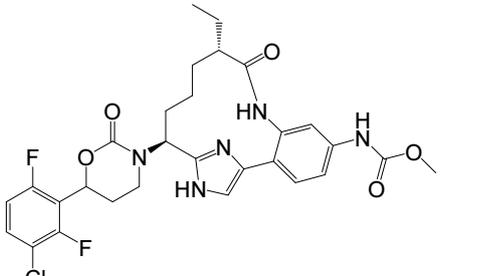
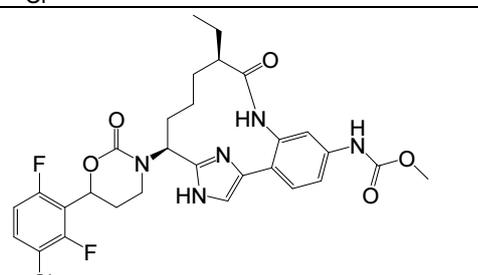
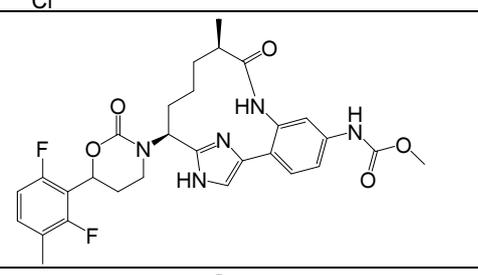
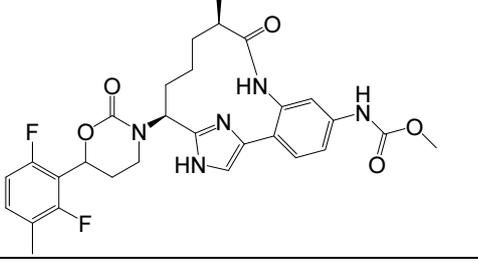
83	Homoquiral		684,0	8,13
84	Mezcla diastereomérica		588,1	6,62
85	Mezcla diastereomérica		623,9	7,22
86	Homoquiral		643,0	10,0
87	Homoquiral		643,0	10,1
88	Homoquiral		627,9	7,14

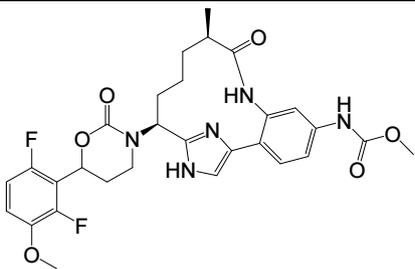
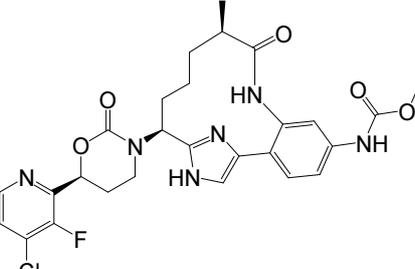
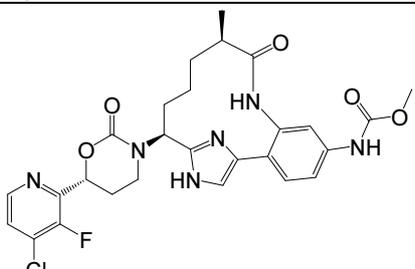
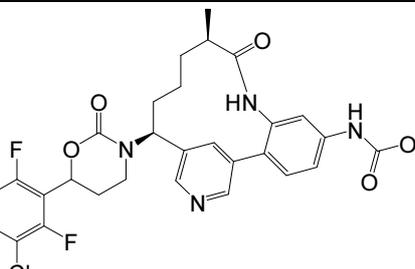
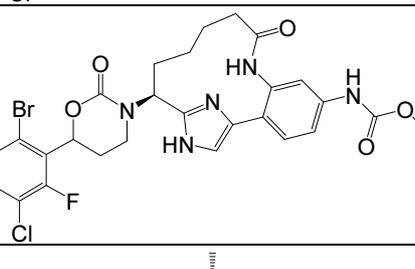
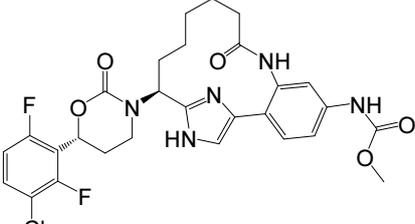
96	Homoquiral		619,8	8,90
97	Mezcla diastereomérica		678,9	9,50
98	Mezcla diastereomérica		693,0	10,7
99	Homoquiral		634,0	7,51
100	Homoquiral		599,0	6,98
101	Homoquiral		620,9	9,13
102	Homoquiral		602,9	8,58

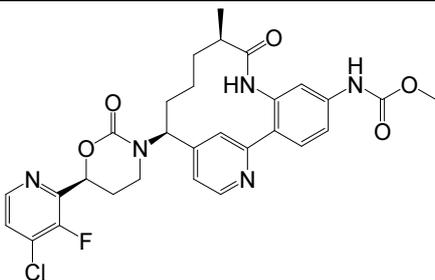
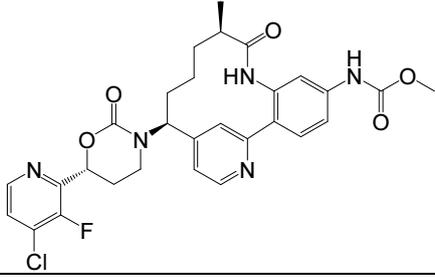
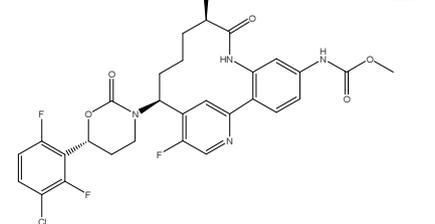
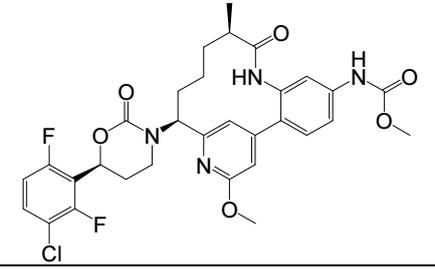
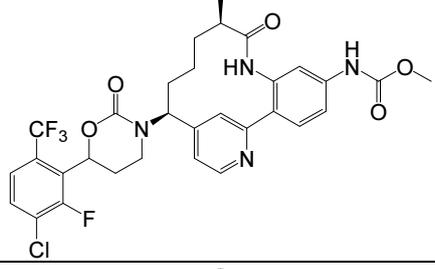
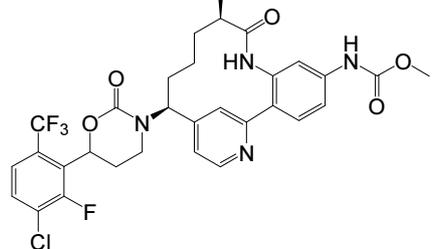
ES 2 563 445 T3

103	Homoquiral		588,0	5,88
104	Homoquiral		585,9	6,59
105	Homoquiral		586,0	6,59
106	Homoquiral		603,0	9,16
107	Homoquiral		573,9	6,04
108	Homoquiral		599,0	6,66

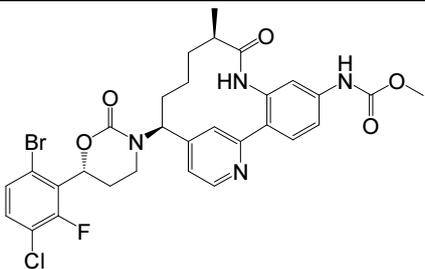
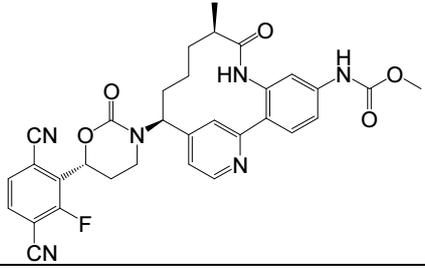
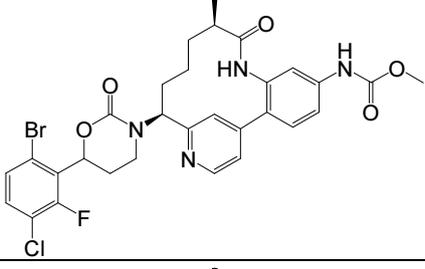
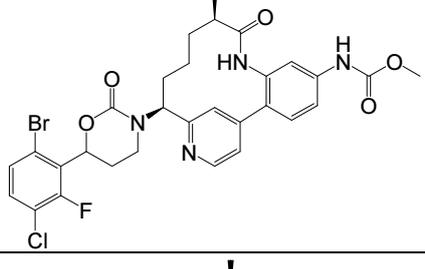
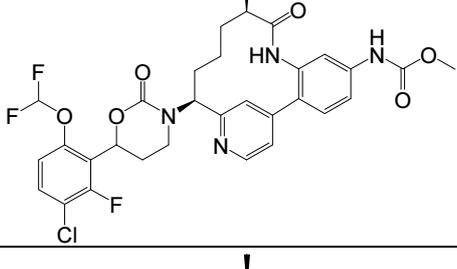
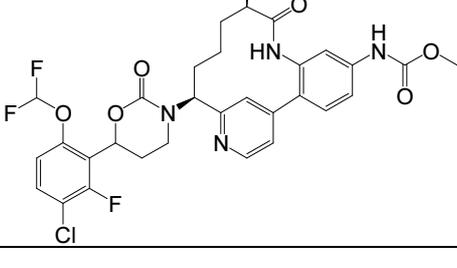
ES 2 563 445 T3

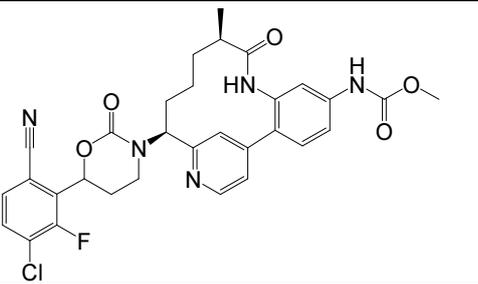
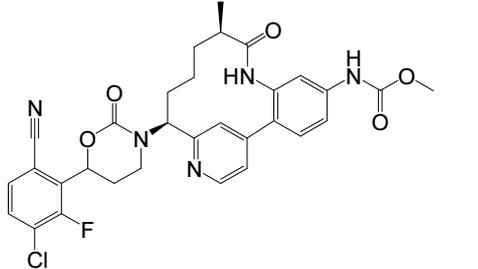
109	Homoquiral		570,2	5,99
110	Homoquiral		617,3	8,77
111	Homoquiral		602,4	6,06
112	Homoquiral		602,4	6,28
113	Mezcla diastereomérica		568,3	6,55
114	Homoquiral		568,3	5,66

121	Homoquiral		584,3	5,61
122	Homoquiral		571,1	4,67
123	Homoquiral		571,1	4,72
124	Homoquiral		599,2	6,11
125	Mezcla diastereomérica		636,0	5,80
126	Homoquiral		602,2	6,51

127	Homoquiral		582,0	5,18
128	Homoquiral		582,1	5,20
129	Homoquiral	 Chiral	616,9	8,49
130	Homoquiral		628,9	9,75
131	Homoquiral		648,9	6,50
132	Homoquiral		648,9	6,66

133	Homoquiral		648,9	7,09
134	Homoquiral		649,1	6,94
135	Homoquiral		629,0	9,22
136	Homoquiral		610,9	6,10
137	Homoquiral		610,9	6,19
138	Homoquiral		660,9	6,30

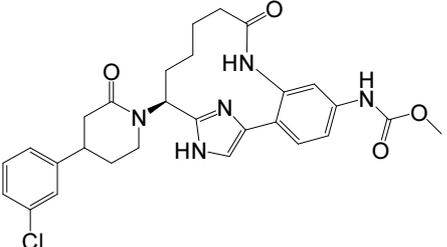
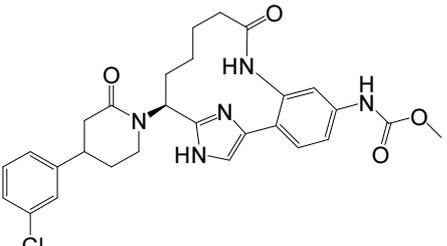
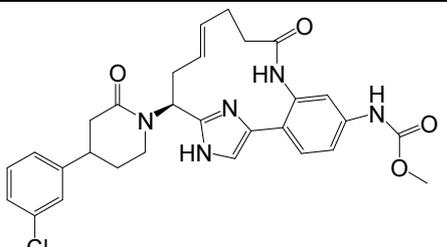
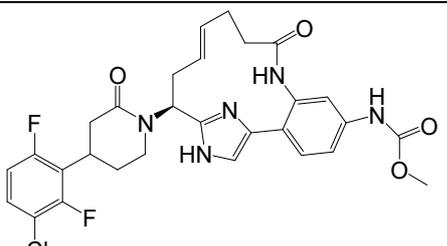
139	Homoquiral		660,9	6,46
140	Homoquiral		597,0	5,25
141	Homoquiral		660,9	6,79
142	Homoquiral		660,9	6,85
143	Mezcla diastereomérica		647,0	6,76
144	Homoquiral		647,0	6,80

145	Homoquiral		606,0	6,04
146	Homoquiral		606,0	6,00

Los siguientes ejemplos en la Tabla 4 se prepararon con los métodos descritos en los ejemplos previos para preparar lactamas.

5

Tabla 4

Ejemplo N.º	Estereoquímica	Estructura	M+H	Método TR, min
147	Homoquiral (Diastereómero A)		536,0	5,82 C
148	Homoquiral (Diastereómero B)		536,0	6,44 C
149	Homoquiral del Intermediario 3 (Enantiómero A)		548,1	5,95 A
150	Homoquiral (Diastereómero A)		584,0	5,86

151	Homoquiral (Diastereómero B)		584,0	5,90
152	Homoquiral del Intermediario 3 (Enantiómero B)		561,1	7,65
153	Mezcla diastereomérica		563,2	6,67 A
154	Mezcla diastereomérica		597,1	7,17,2012 A

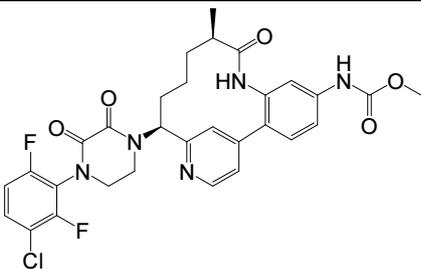
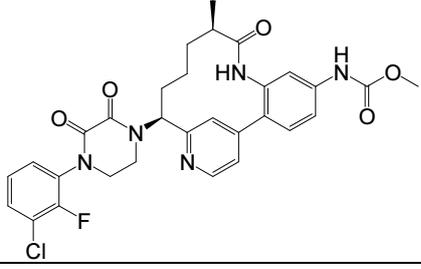
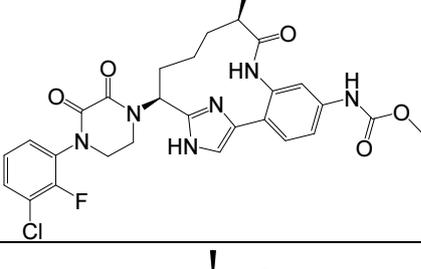
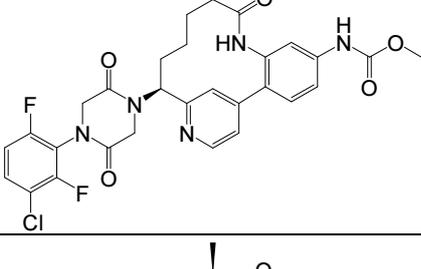
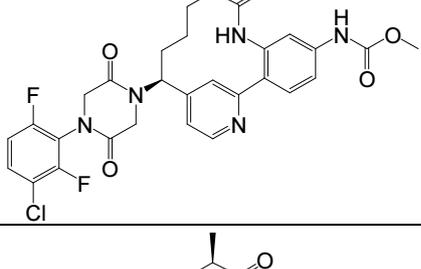
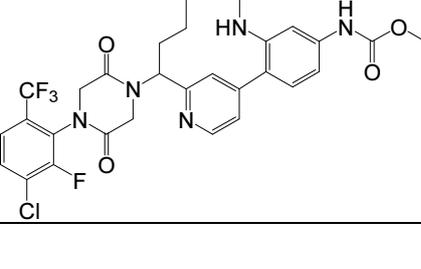
Los siguientes ejemplos en la Tabla 5 se prepararon con los métodos descritos en los ejemplos previos para preparar cetopiperazinas y dicetopiperazinas.

5

Tabla 5

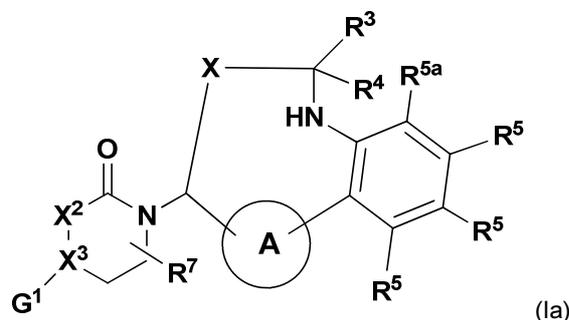
Ejemplo N.º	Estereoquímica	Estructura	M+H	Método TR, min
155	Homoquiral		549,0	6,09 C
156	Homoquiral		563,1	6,76 A

157	Homoquiral		567,2	6,97 A
158	Homoquiral (Diastereómero A)		563,2	7,19 A
159	Homoquiral (Diastereómero B)		563,3	7,29 A
160	Homoquiral		598,2	5,68 C
161	Homoquiral		580,2	6,32 B
162	Homoquiral		598,2	5,69 C
163	Homoquiral		586,8	4,89 A

164	Homoquiral		612,1	6,02 A
165	Homoquiral		593,9	5,88 A
166	Homoquiral		583,1	5,01 A
167	Homoquiral		611,9	5,90 A
168	Mezcla diastereomérica		611,9	5,41 5,54 A
169	Mezcla diastereomérica (2:1)		662,0	6,87 A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (Ia):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en la que:

G¹ se selecciona del grupo que consiste en un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que dichos arilo y heteroarilo están sustituidos con 1-5 R⁸;

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en el que dichos arilo y heterociclo están sustituidos con 1-3 R¹³;

X se selecciona del grupo que consiste en alquileno C₄₋₈ y alquenileno C₄₋₈, en el que dichos alquileno y alquenileno están sustituidos con R¹, R² y R⁶; como alternativa, uno o más de los átomos de carbono de dichos alquileno y alquenileno pueden estar reemplazados por O, C=O, S(O)_p, NH y N(alquilo C₁₋₄);

X² se selecciona del grupo que consiste en CHR¹¹, C=O, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

X³ es CR¹² o N; siempre que X³ sea CR¹² cuando X² es O, NH o N(alquilo C₁₋₄);

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, OH, NH₂, -CH₂NH₂, haloalquilo C₁₋₄, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH y -CH₂O(alquilo C₁₋₄); como alternativa, R¹ y R² se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄ y -C(=O)NR⁹R¹⁰;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; como alternativa, R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O;

R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NR⁹R¹⁰, NO₂, alcoxi C₁₋₄, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NH₂, C(=O)NR⁹(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -NR⁹C(=O)alquilo C₁₋₄, -NR⁹C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -NR⁹C(=O)alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -NR⁹C(=O)Oalquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -NR⁹C(=O)NH(alquilo C₁₋₄), R¹⁵, -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)NR⁹R¹⁵, -NR⁹R¹⁵, -NR⁹C(=O)R¹⁵ y -NR⁹C(=O)OR¹⁵;

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y metilo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y OH;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, ²H, F, =O, OH y alquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y -C(=O)alquilo C₁₋₃;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

como alternativa, R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros sustituido con R¹⁴;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, ²H y alquilo C₁₋₆;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y cicloalquilo C₃₋₆;

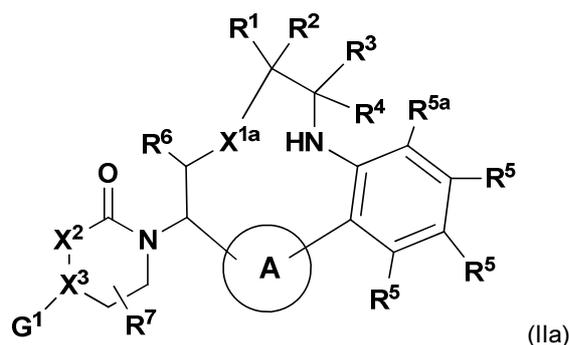
R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en: -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en el que el carbociclo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄ y =O;

n, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona de 0, 1 y 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (IIa):

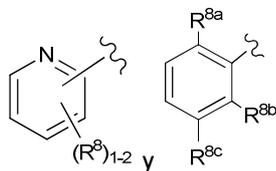


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en la que:

- 5 G¹ se selecciona del grupo que consiste en un arilo y un heteroarilo de 6 miembros que comprenden átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, NH y N(alquilo C₁₋₄), en el que dichos arilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁸;
- 10 X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alquileno C₂₋₄ y alquenileno C₂₋₄, en el que dichos alquileno C₂₋₄ y alquenileno C₂₋₄ están opcionalmente sustituidos con R¹ y R²; como alternativa, uno o más de los átomos de carbono de dicho alquileno pueden estar reemplazados por O y C=O;
- R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, OH, NH₂, haloalquilo C₁₋₄, -OCHF₂, -OCF₃;
- 15 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄ y -C(=O)NR⁹R¹⁰;
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; opcionalmente, R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O;
- 20 R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)O(CH₂)₁₋₄-Oalquilo C₁₋₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OH, CN, OH y -O-alquilo C₁₋₄, R¹⁵ y -NR⁹R¹⁵;
- R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y metilo;
- 25 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, ²H, F, =O, OH, metilo, etilo e isopropilo;
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y -C(=O)alquilo C₁₋₃;
- R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;
- 30 R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros; y
- R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en el que dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄ y =O.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en el que:

G¹ se selecciona del grupo que consiste en



R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo;

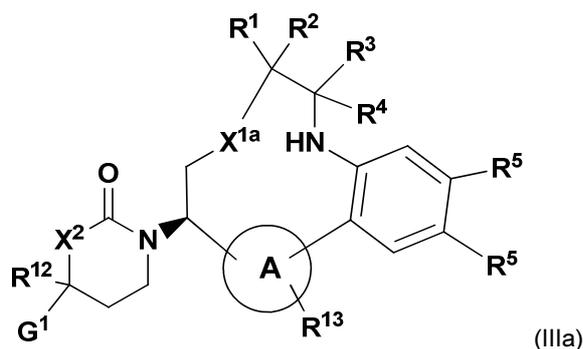
R^{8a} y R^{8c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y -C(=O)alquilo C₁₋₃; y

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

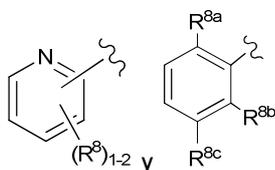
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, piridona y piridazinona.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene la Fórmula (IIIa):

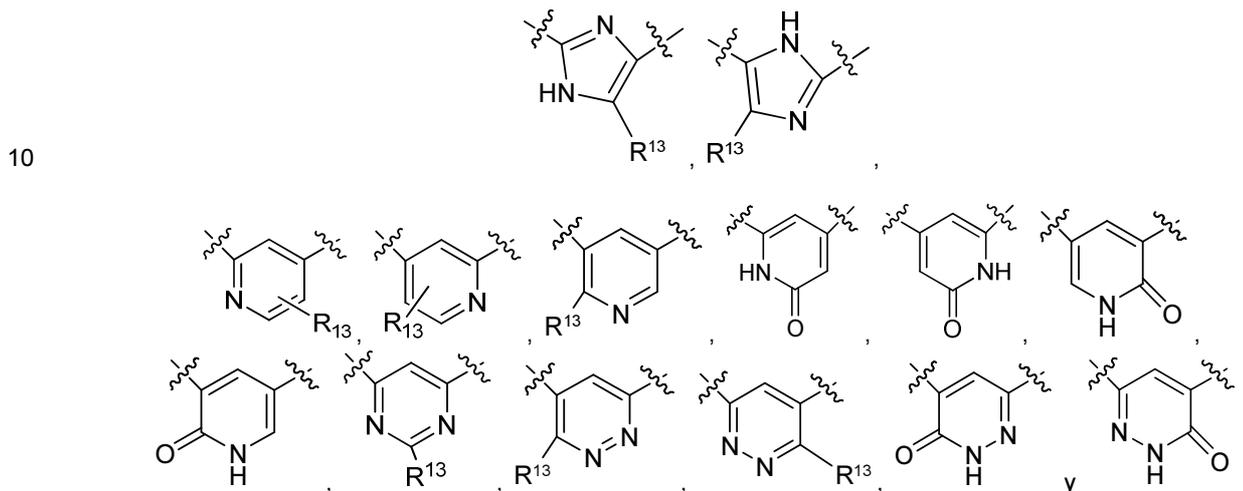


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en el que:

5 G¹ se selecciona del grupo que consiste en



el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



15 X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en -CR¹R²-CR¹R²-, -CR¹R²-CR¹R²-CR¹R²- y -CR¹=CR²CR¹R²-, en el que uno o más de -CR¹R²- pueden estar reemplazados por O o C=O;

X² se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, alquilo C₁₋₆, OH, CF₃, OCHF₂, OCF₃;

20 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo, C(=O)OH, C(=O)O-alquilo C₁₋₄ y C(=O)NR⁹R¹⁰;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; opcionalmente, R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄, NHC(=O)O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₄, C(=O)NH₂, C(=O)O-alquilo C₁₋₄, C(=O)OH, R¹⁵ y -NHR¹⁵;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CH₃ y CF₃;

25 R^{8a} y R^{8c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, CN, CH₃, OCH₃, CF₃ y OCHF₂;

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H, F y Cl;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆;

30 como alternativa, R⁹ y R¹⁰ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R¹⁴; y

R¹² se selecciona del grupo que consiste en H y ²H y metilo;

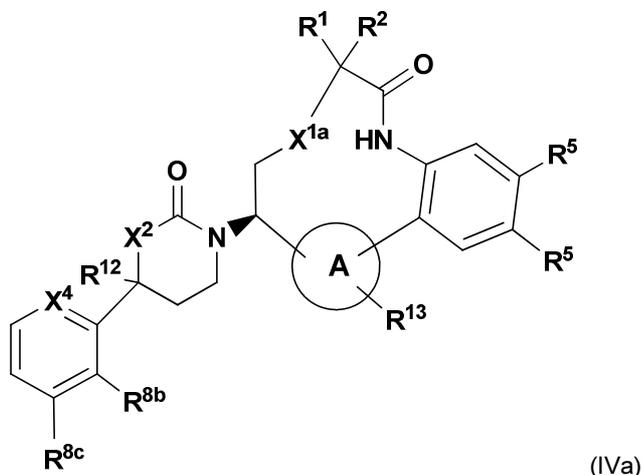
R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y Oalquilo C₁₋₄;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, halógeno y alquilo C₁₋₆;

35 R¹⁵ es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄ y =O.

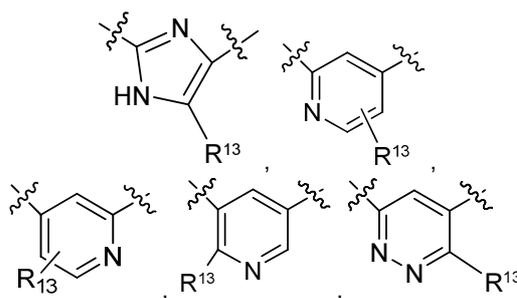
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que tiene la Fórmula (IVa):



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en el que: el anillo A se selecciona del grupo que consiste en

10



y;

15

X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂ y CH=CHCH₂;

X² se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O y NH;

X⁴ se selecciona del grupo que consiste en CR^{8a} y N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, F, metilo, etilo e isopropilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en H y F;

20

R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, ²H y metilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OH y NH-R¹⁵;

R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CN, OCH₃, CF₃ y OCHF₂;

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y F;

25

R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, OH, CH₃, OCH₃ y CF₃;

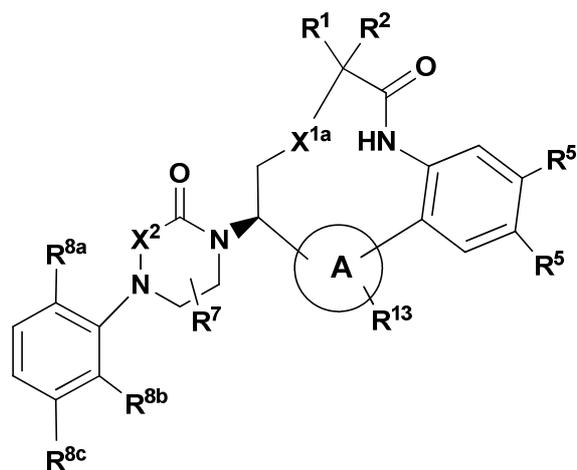
R¹² se selecciona del grupo que consiste en H y ²H;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F, Cl, Oalquilo C₁₋₄ y CN;

R¹⁵ es un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -CH₂C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -CH₂Oalquilo C₁₋₄ y =O.

30

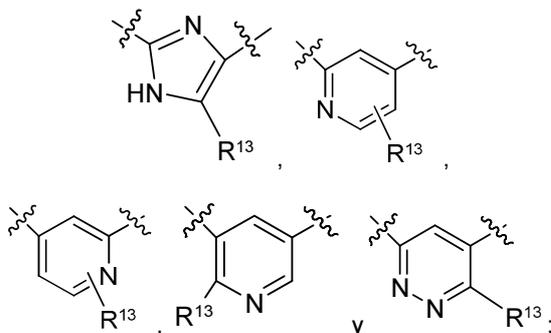
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (Va):



(Va)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en el que:

5 el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



10

X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en CH_2CH_2 y $CH=CHCH_2$;

X^2 se selecciona del grupo que consiste en CHR^{11} y $C=O$;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo;

R^2 es H;

15 R^5 se selecciona del grupo que consiste en $NHC(O)OMe$, $C(O)OH$ y $NH-R^{15}$;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, =O, OH y metilo;

R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, metilo y CF_3 ;

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y F;

R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en H y Cl;

20 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ;

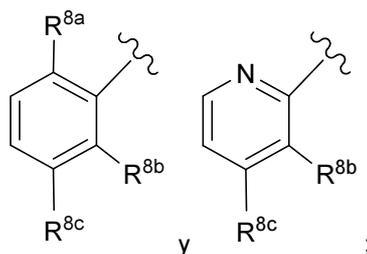
R^{13} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl y CN; y

R^{15} es un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-CH_2O$ alquilo C_{1-4} y =O.

25

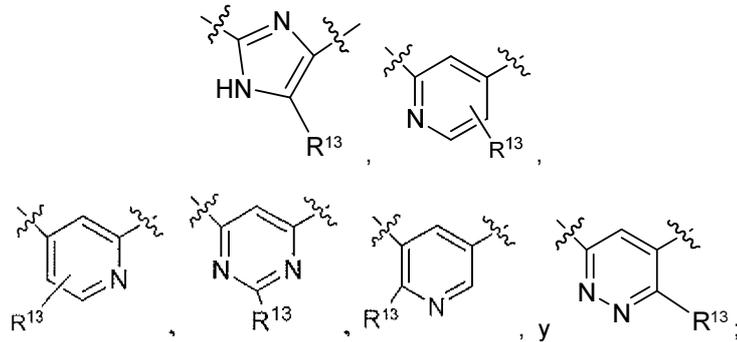
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

G^1 se selecciona del grupo que consiste en



30

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



5

X^{1a} se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂ y CH=CHCH₂;

X² se selecciona del grupo que consiste en CH₂, C=O, O y NH;

X³ es CH o N; siempre que cuando X² sea O o NH, X³ sea CH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo;

10

R² es H;

R³ se selecciona del grupo que consiste en C(=O)OH y C(=O)OMe;

R⁴ es H; o R³ y R⁴ son, conjuntamente, =O;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en NHC(=O)OMe, C(=O)OH y NHC(=O)O(CH₂)₂OCH₃;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, =O y OH;

15

R^{8a} se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CN, CH₃, OCH₃, CF₃ y OCHF₂;

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en H y F;

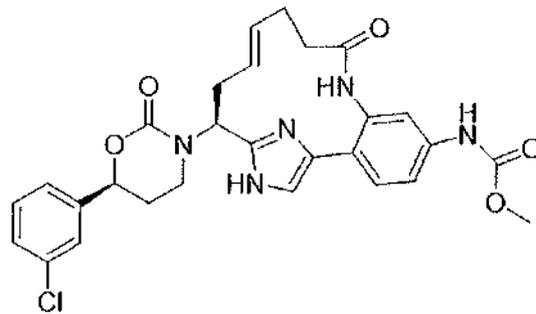
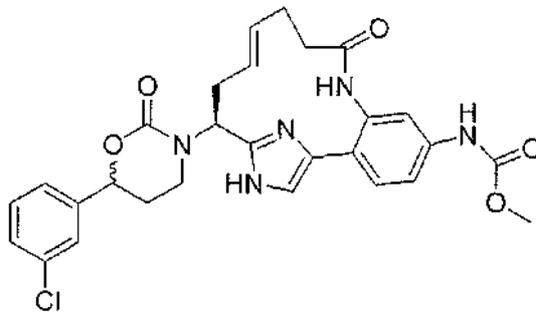
R^{8c} se selecciona del grupo que consiste en H, Cl, CH₃ y SOCH₃

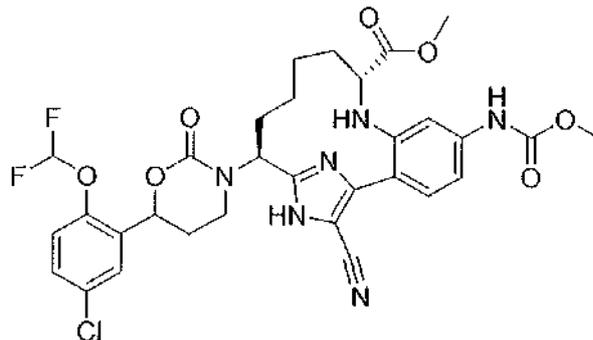
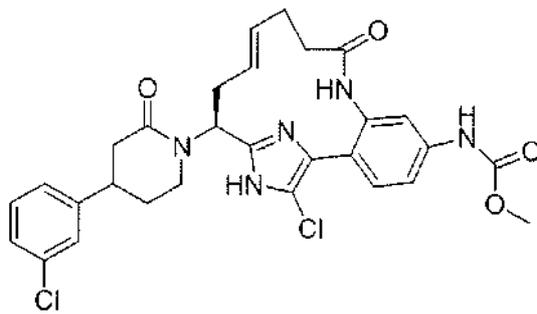
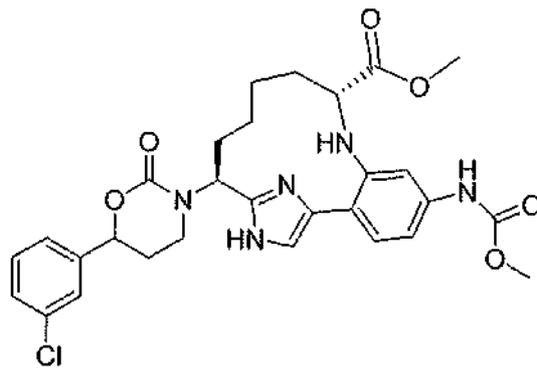
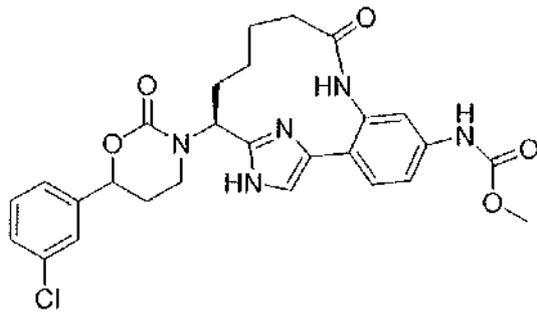
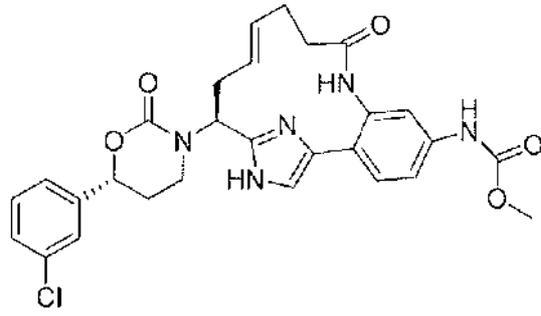
R¹² se selecciona del grupo que consiste en H y ²H; y

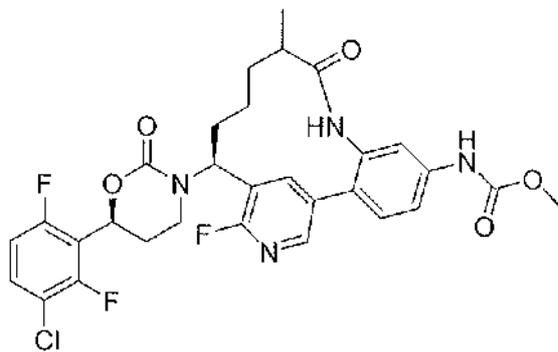
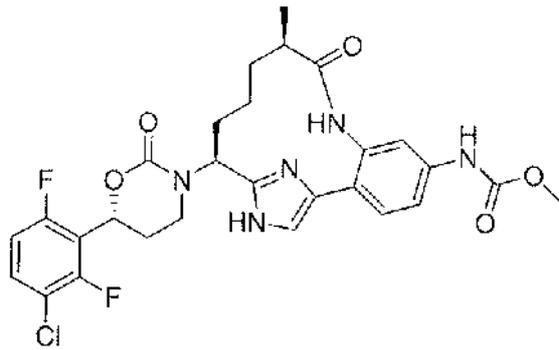
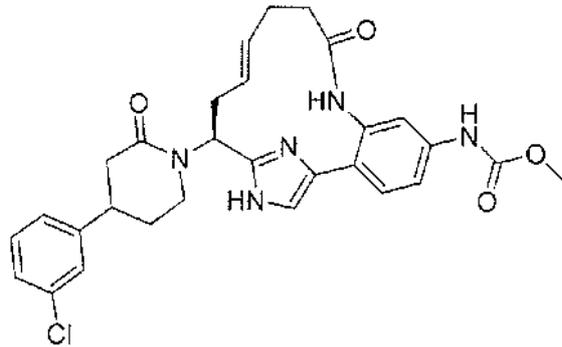
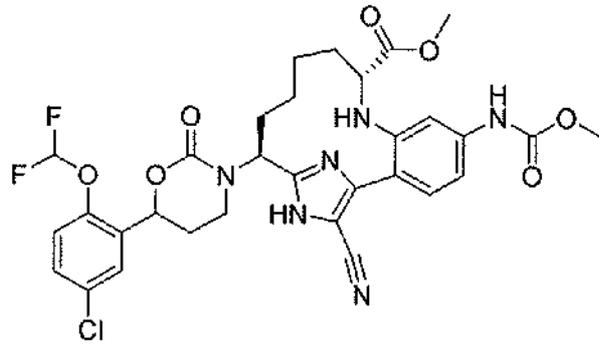
R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, OCH₃ y CN.

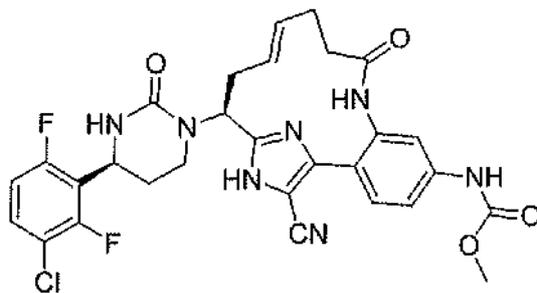
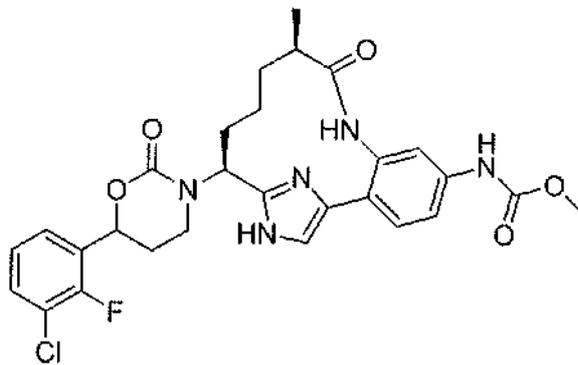
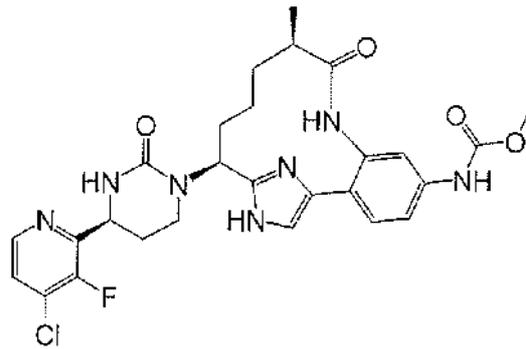
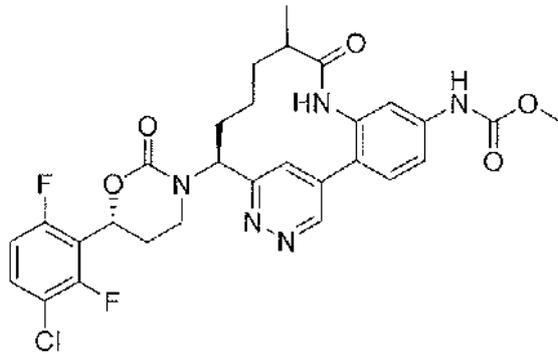
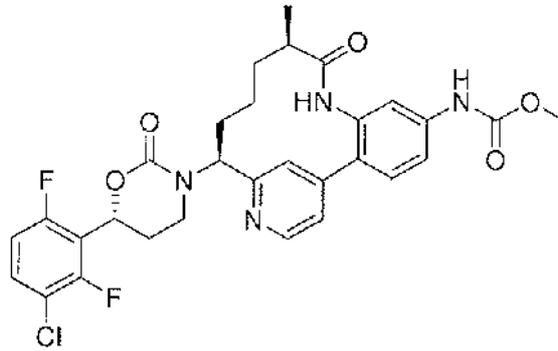
20

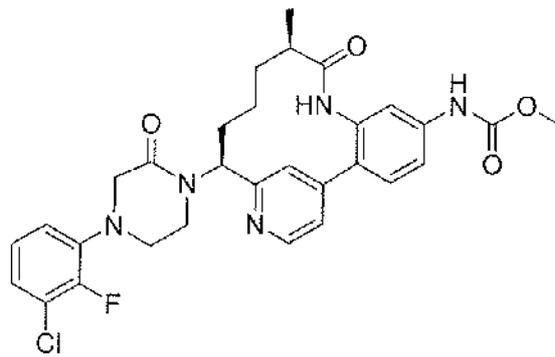
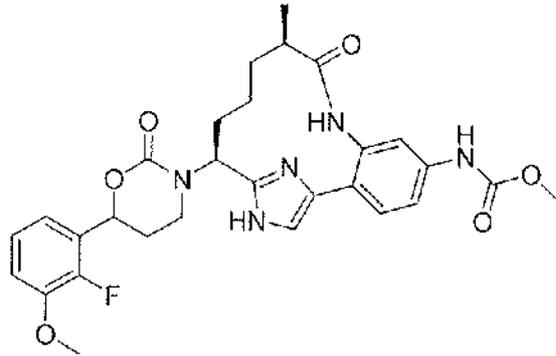
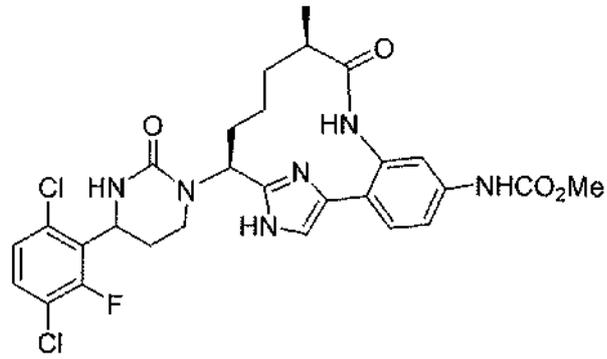
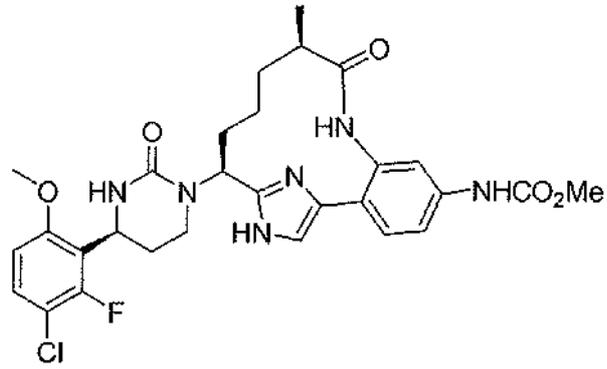
9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 seleccionado de:

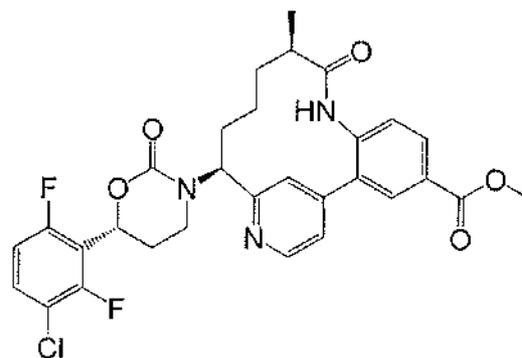
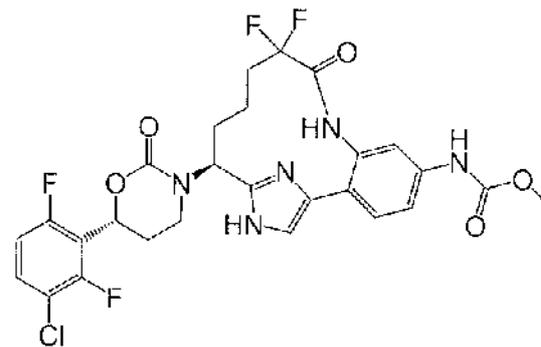
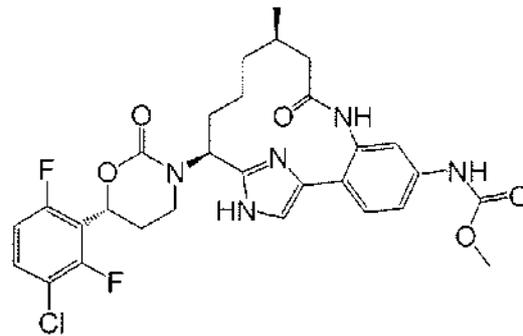
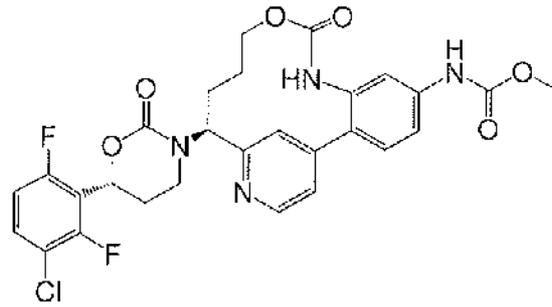
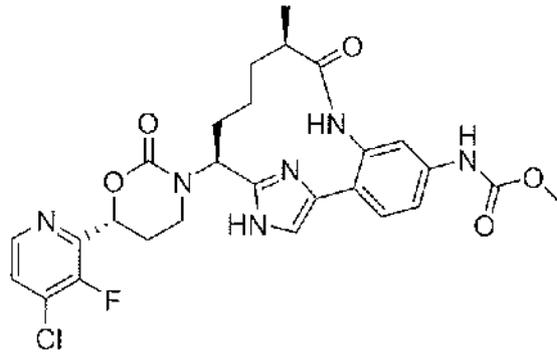


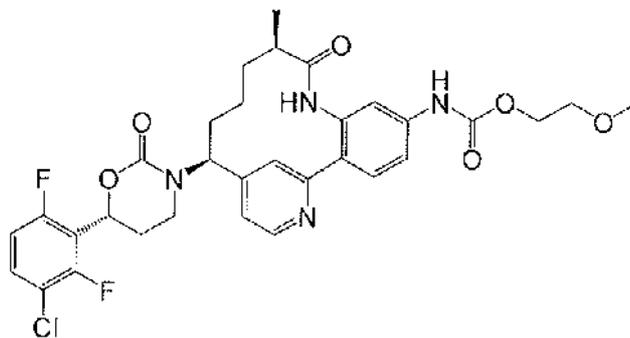
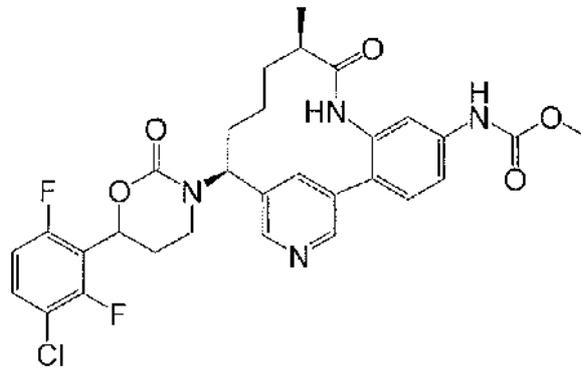
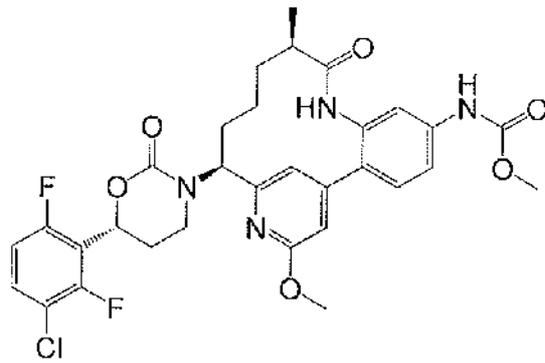
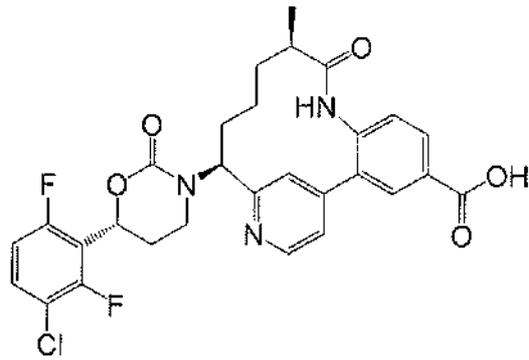


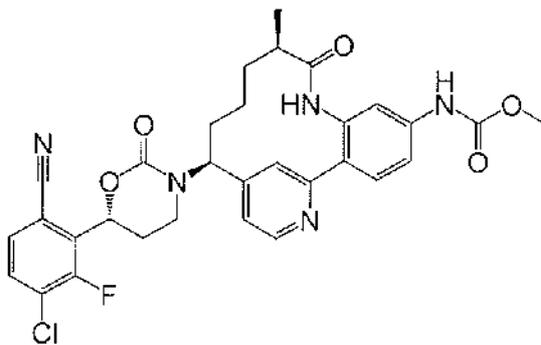
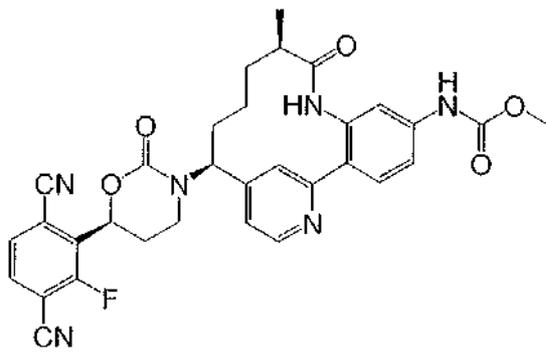
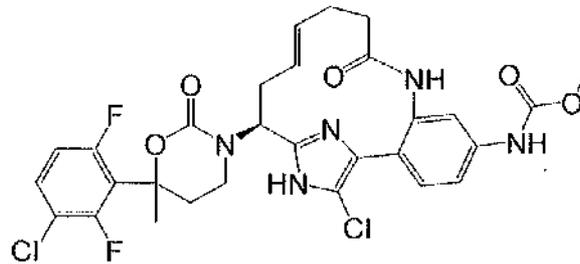
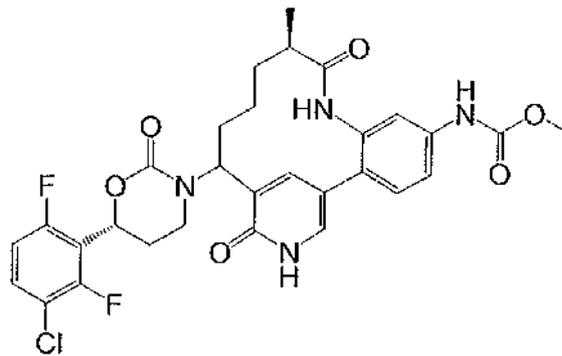
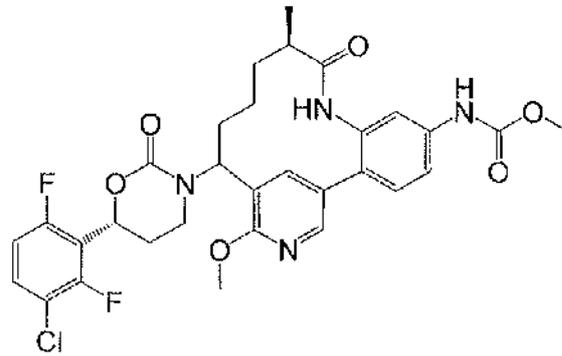


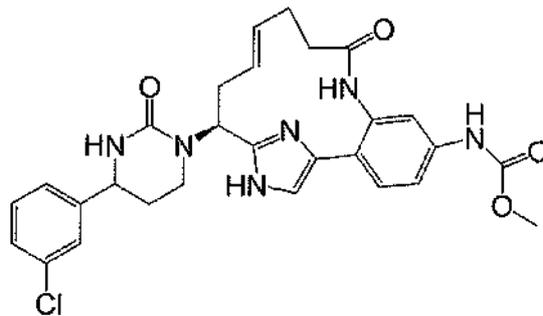
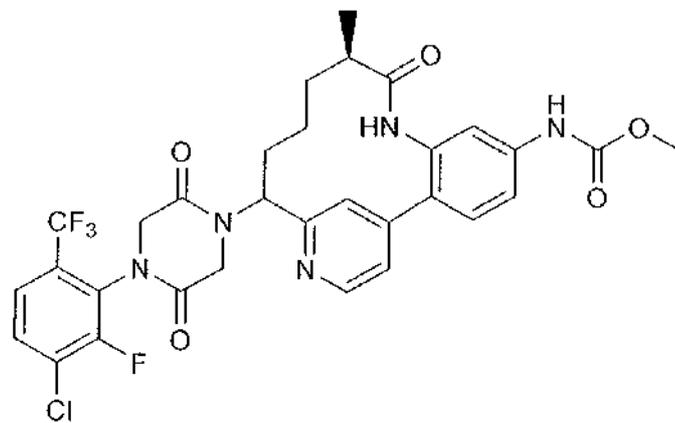
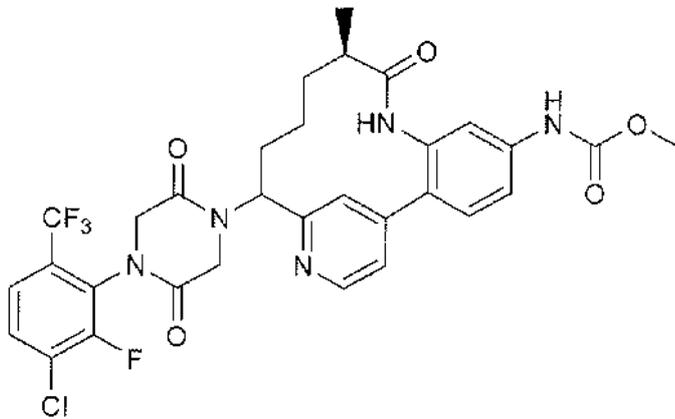
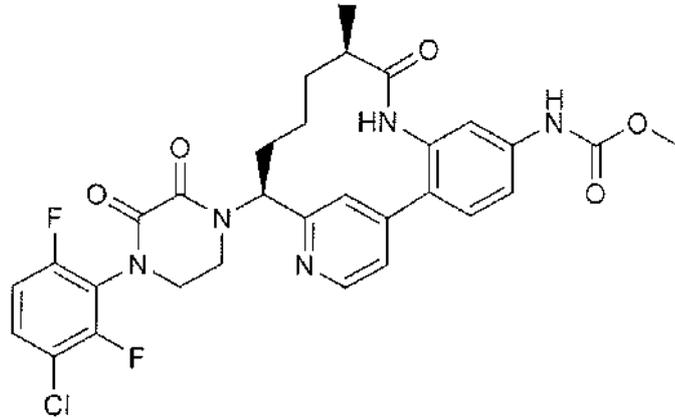


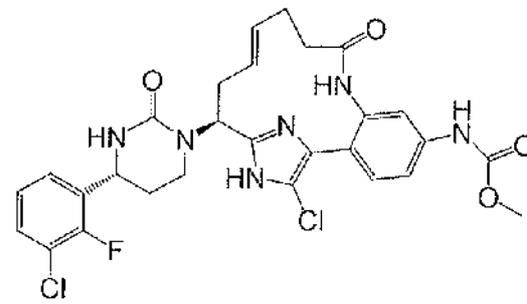
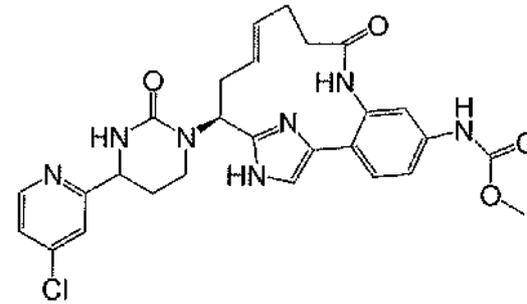
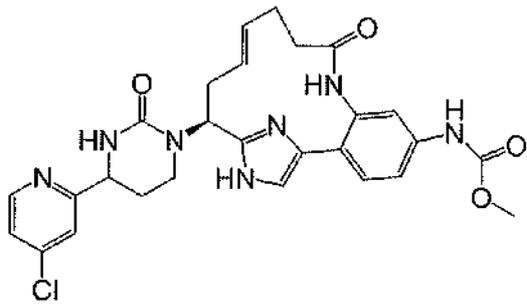
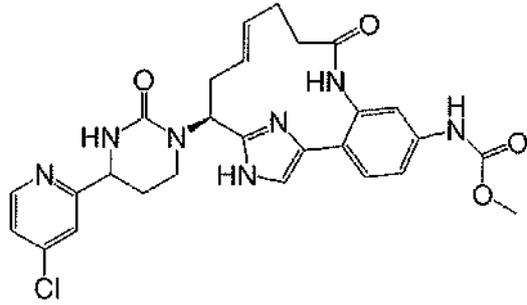
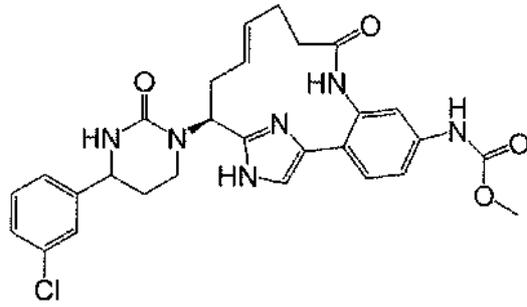


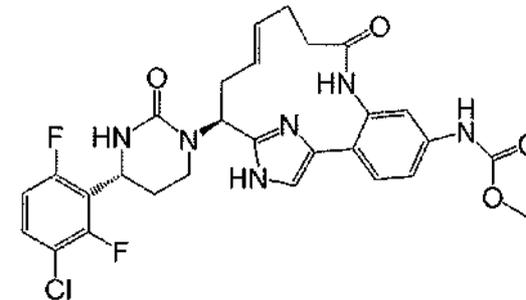
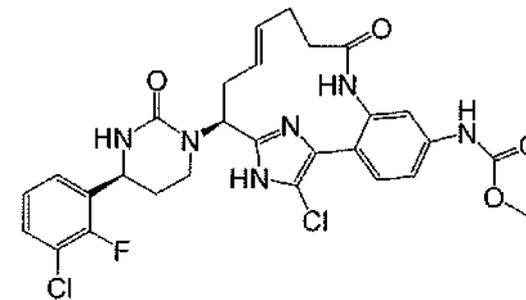
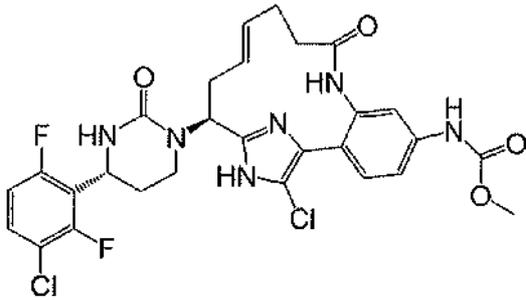
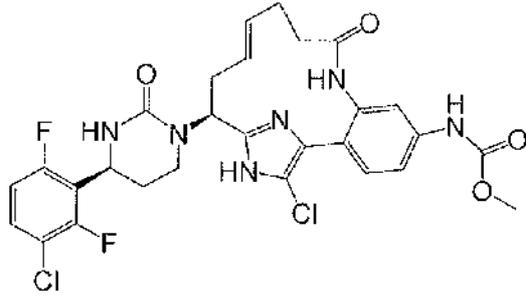
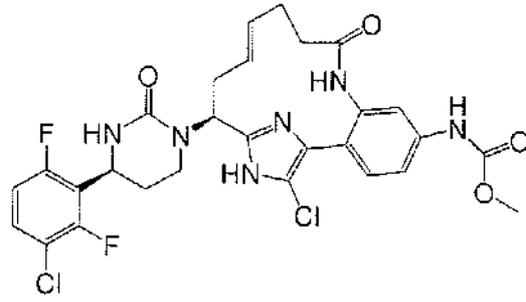


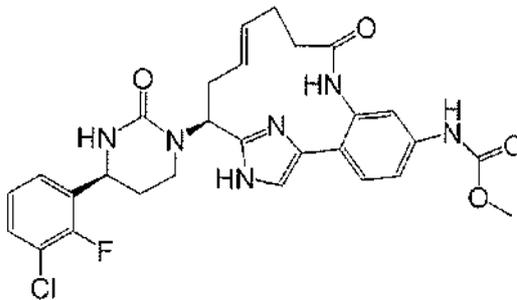
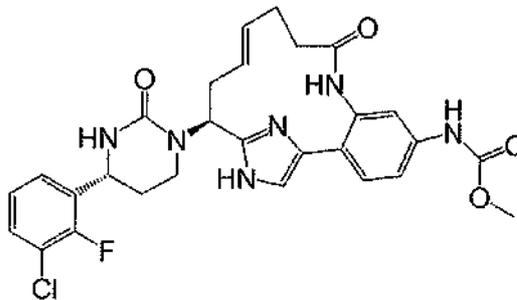
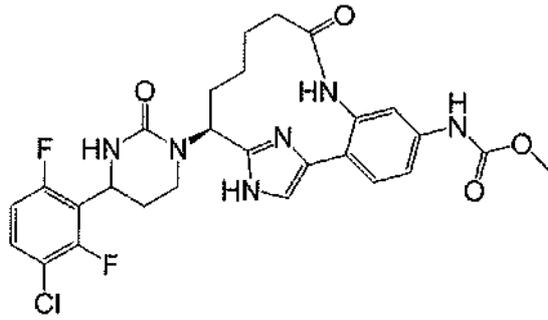
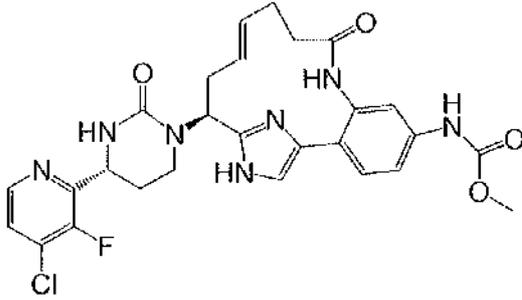
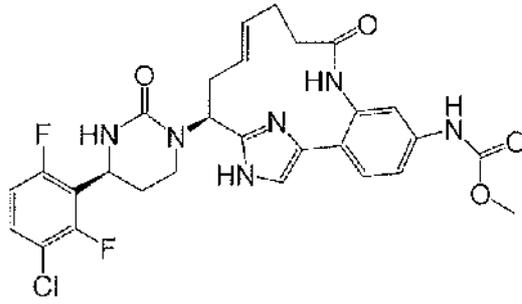


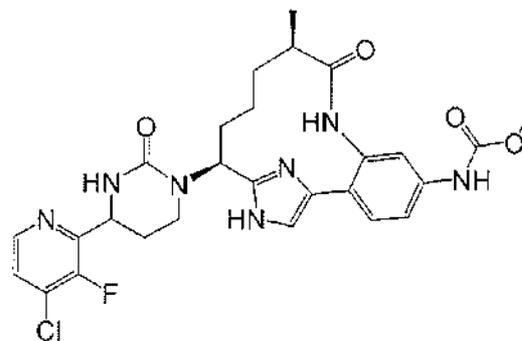
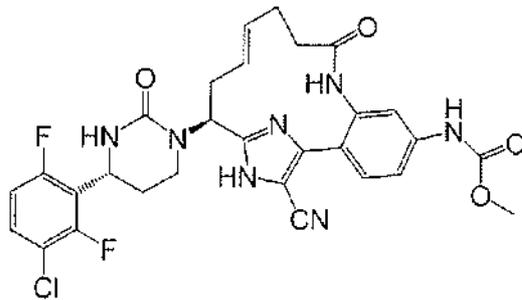
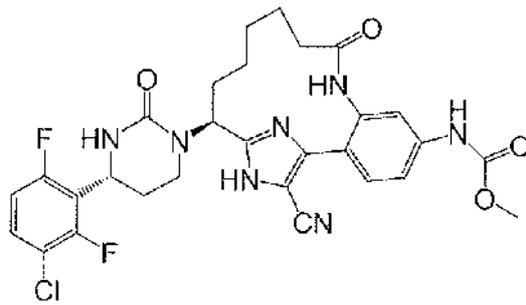
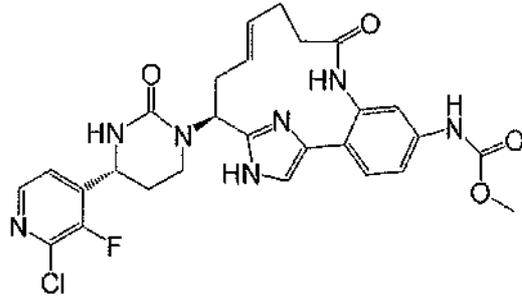
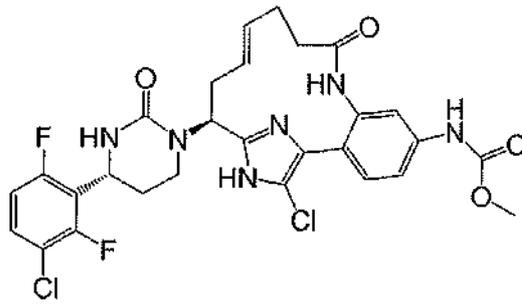


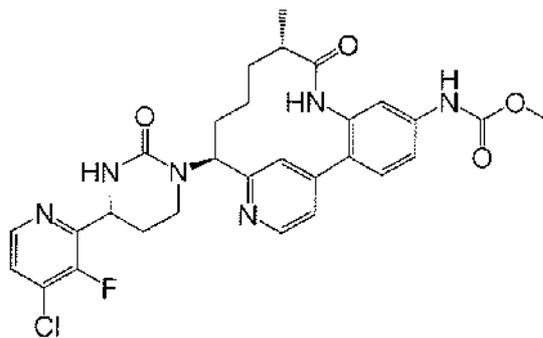
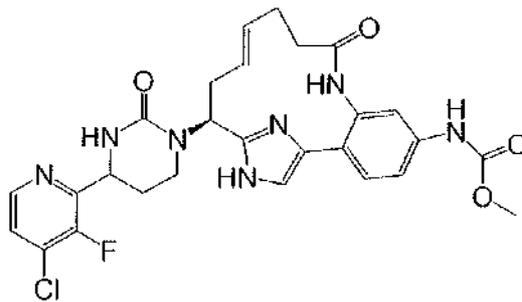
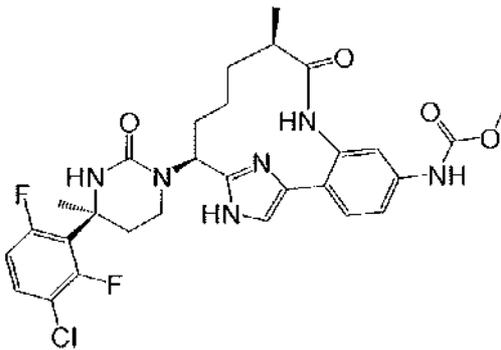
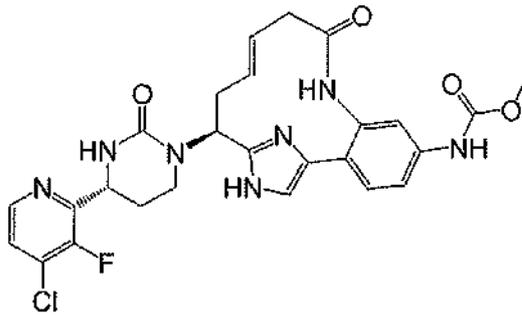
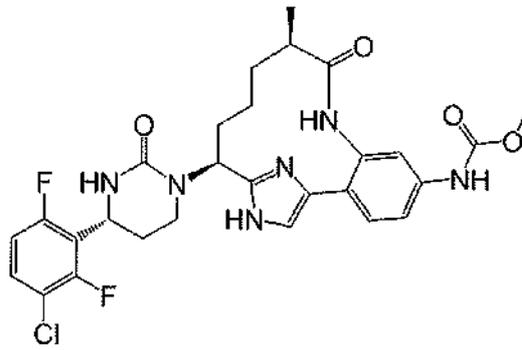


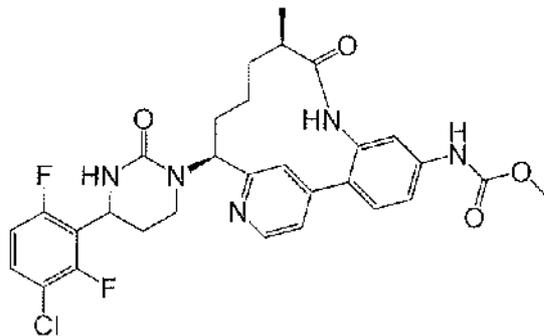
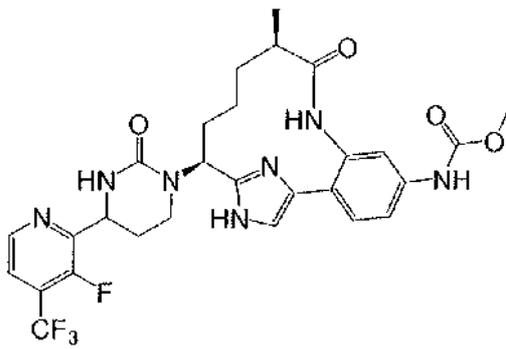
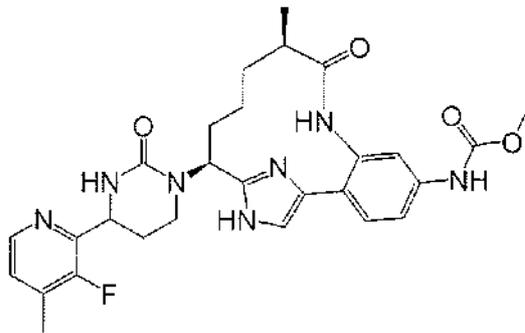
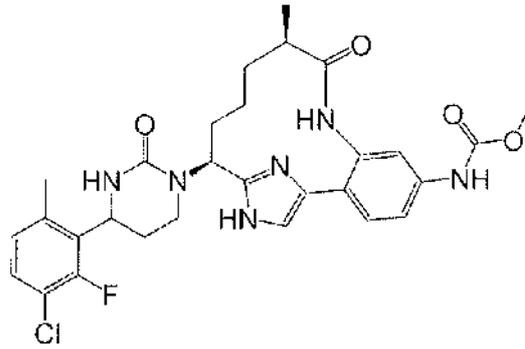
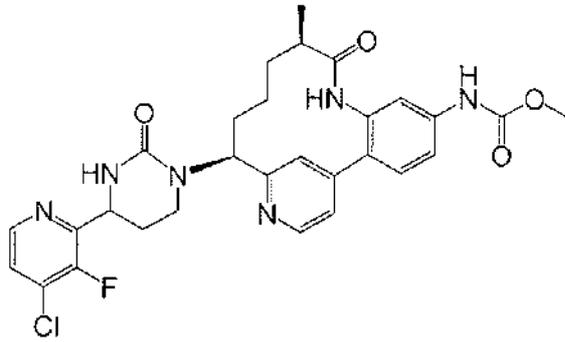


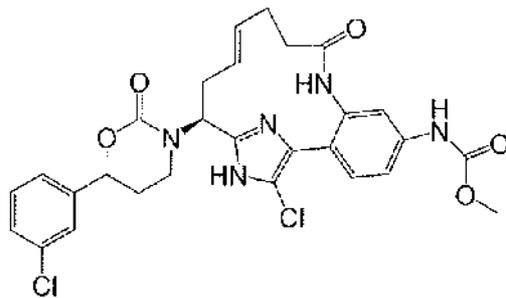
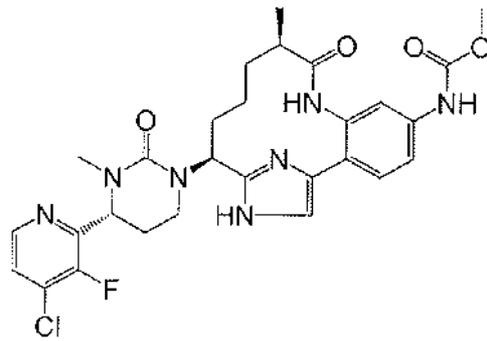
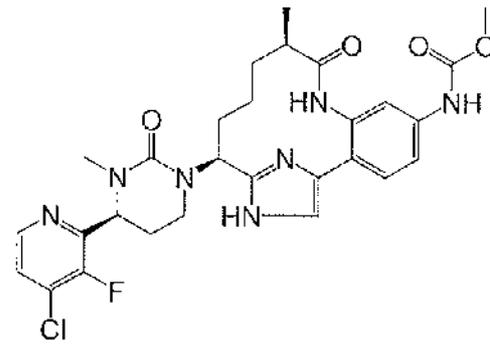
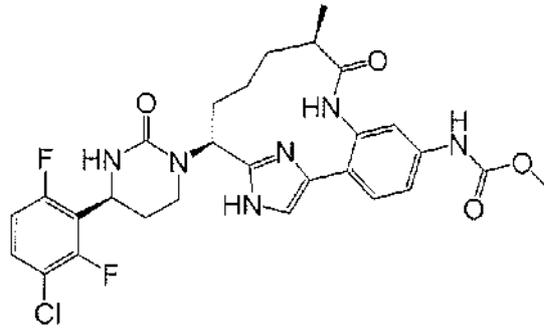
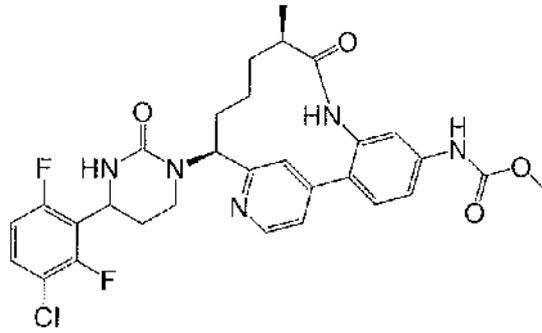


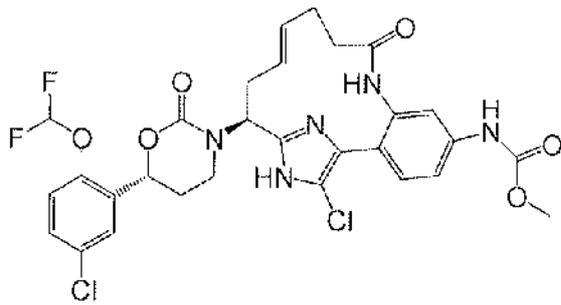
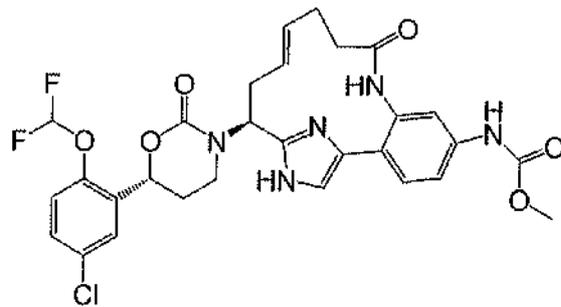
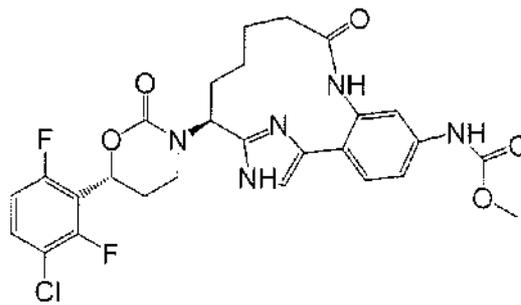
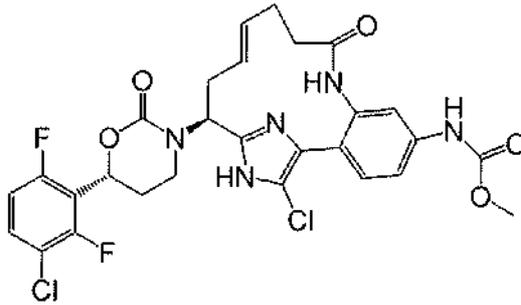
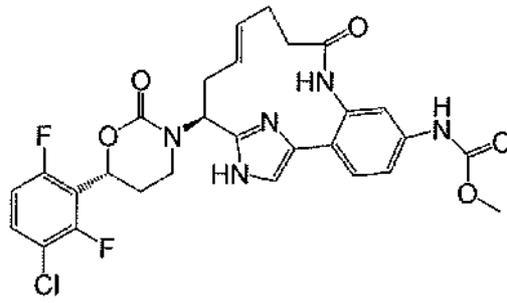


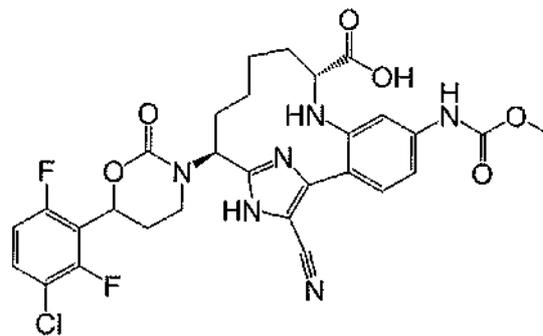
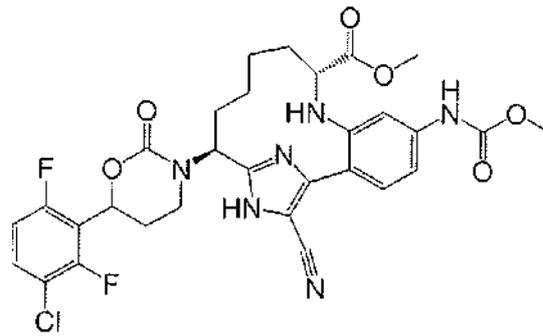
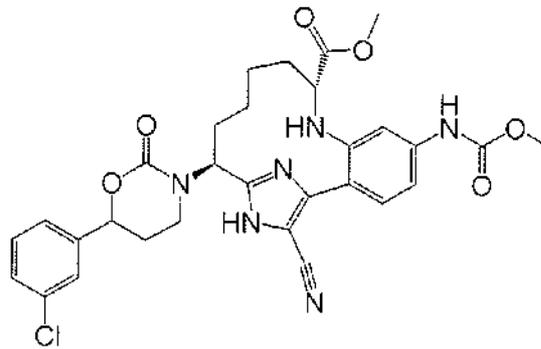
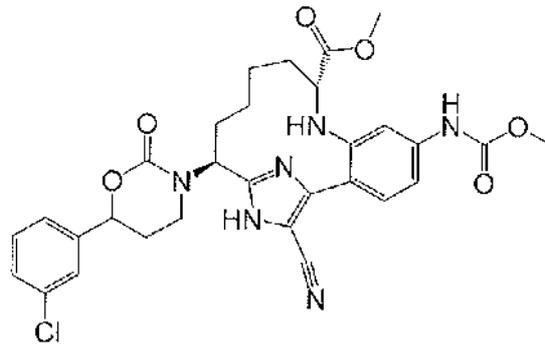


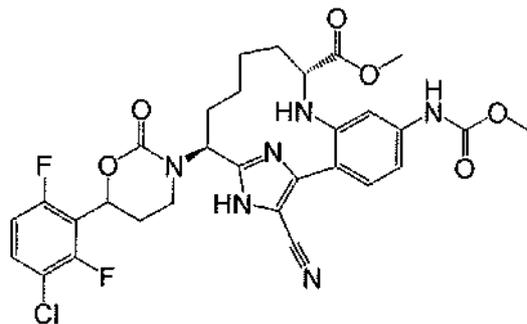
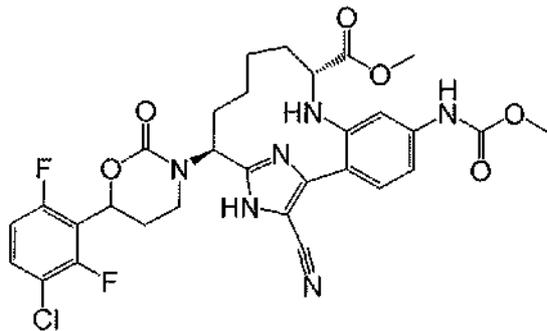
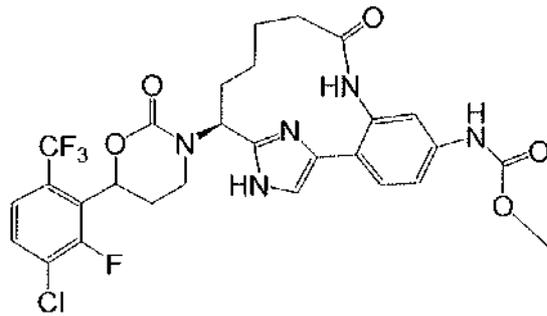
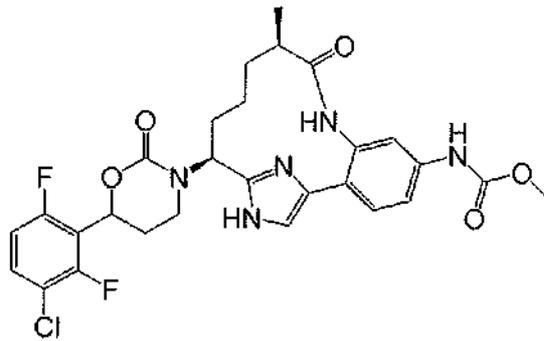
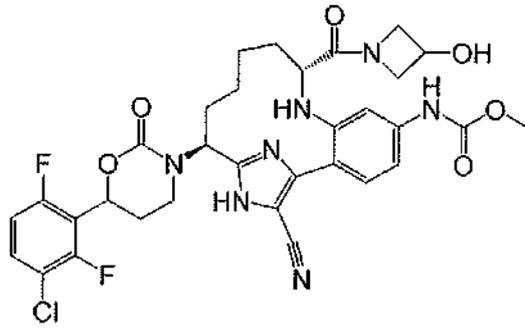


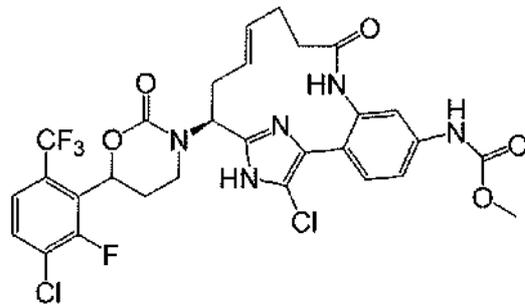
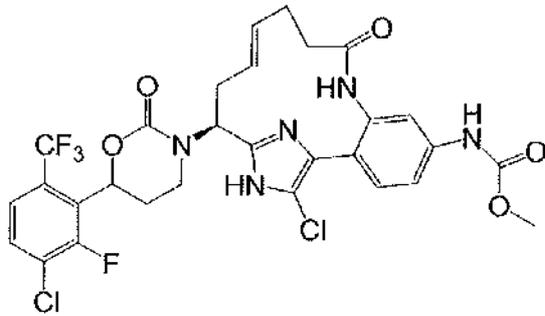
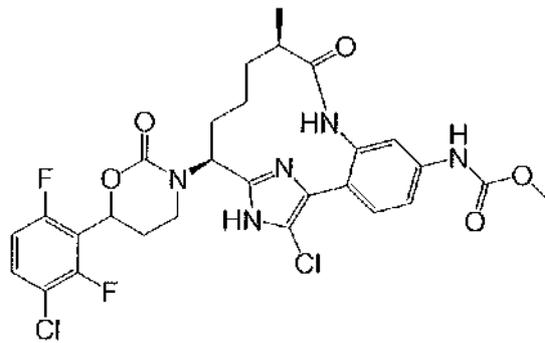
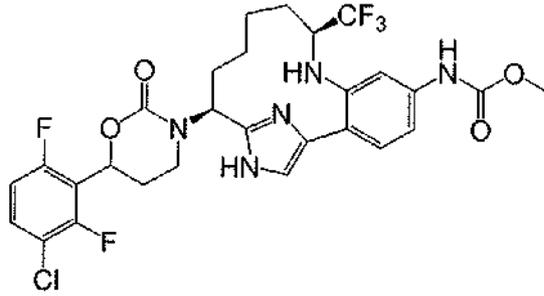
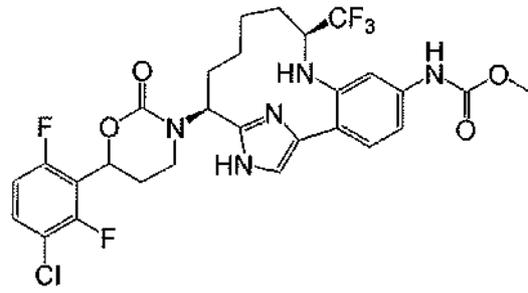


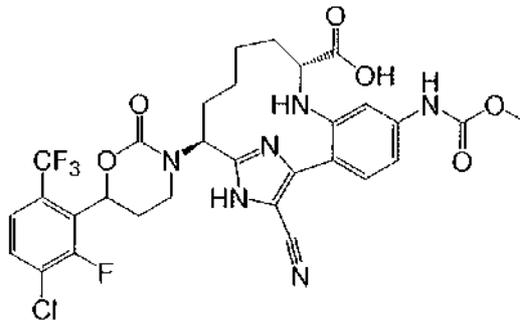
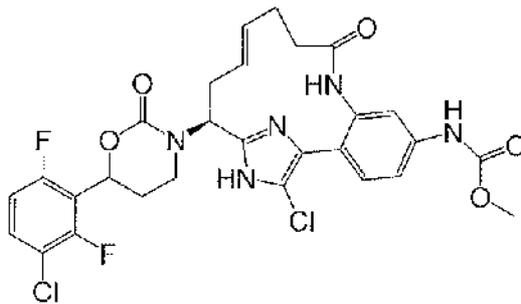
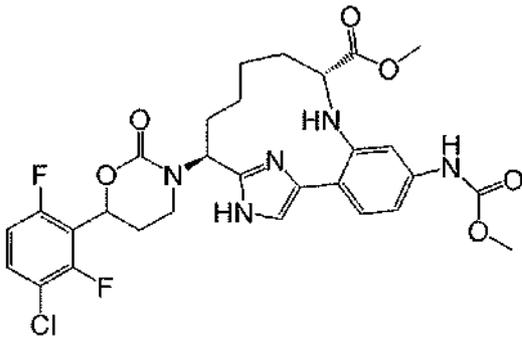
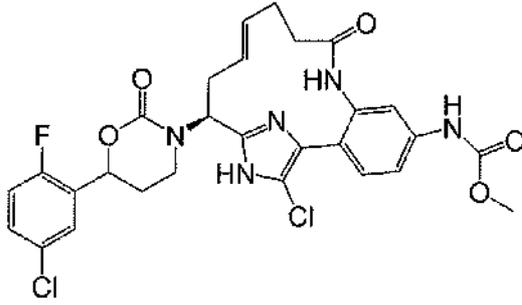
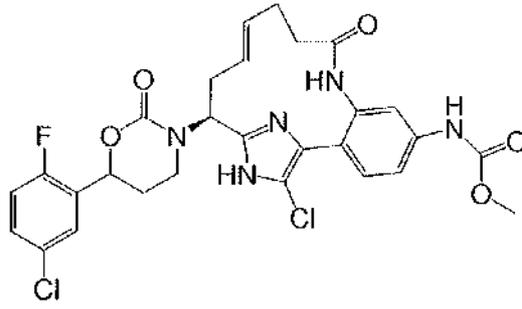


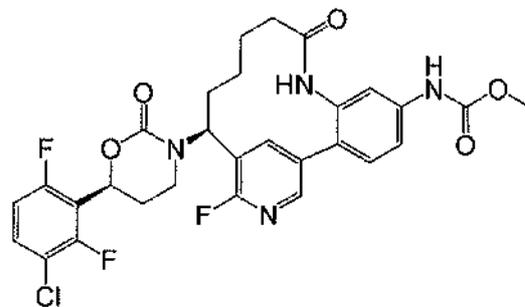
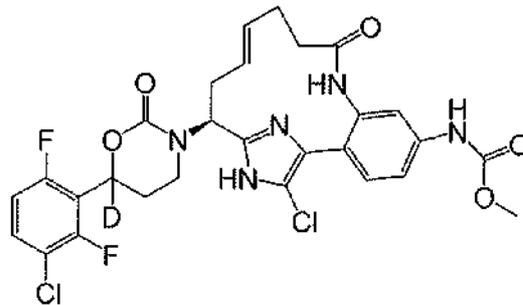
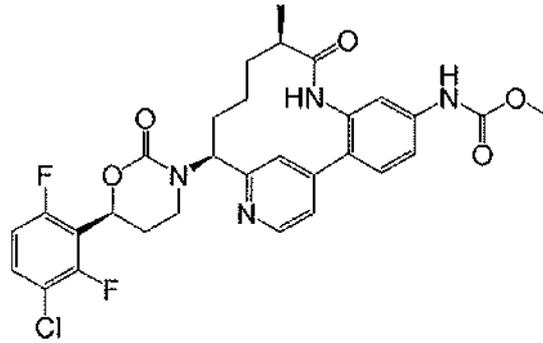
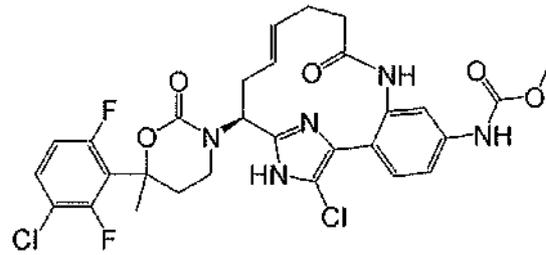
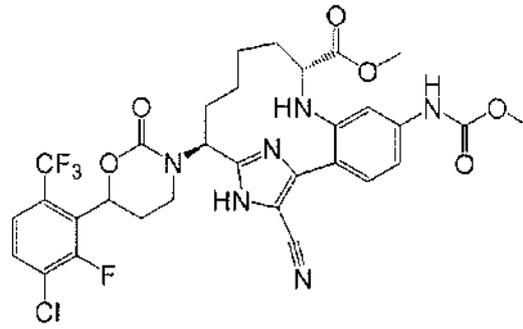


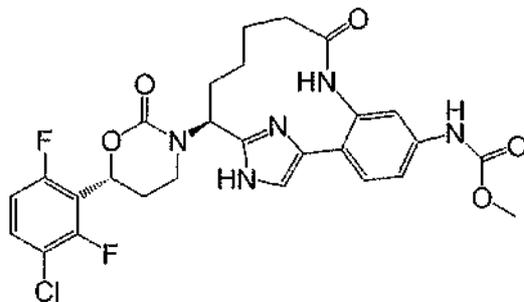
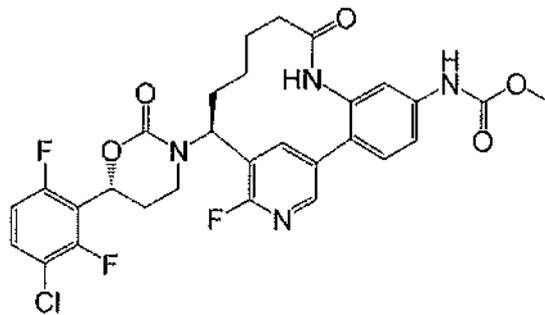
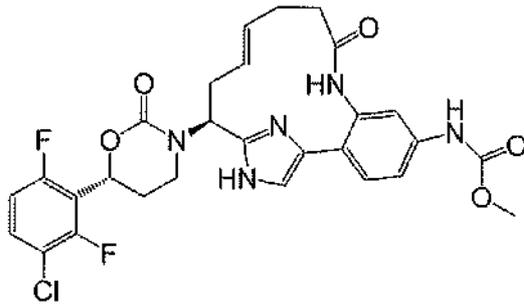
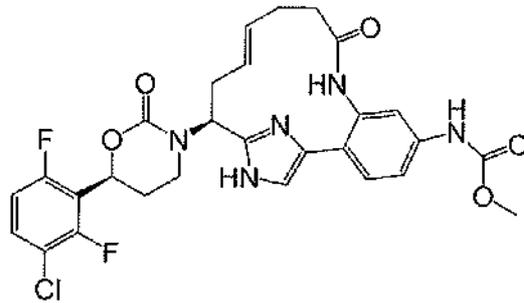
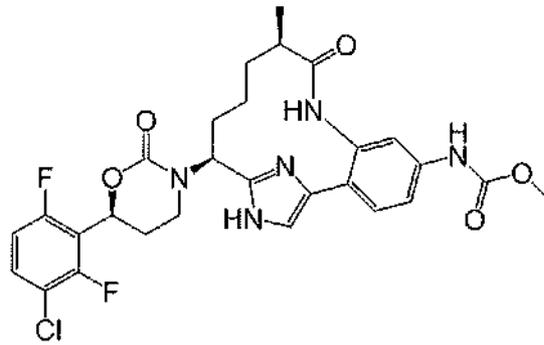


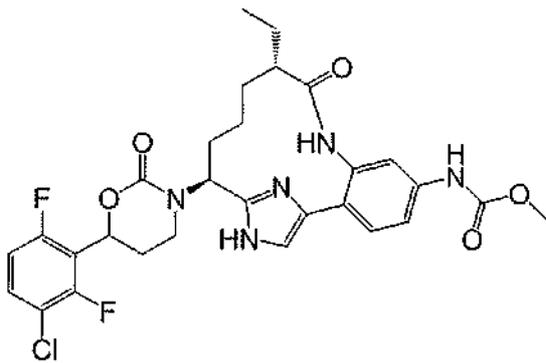
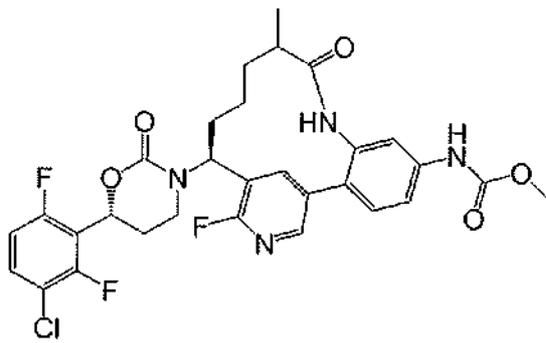
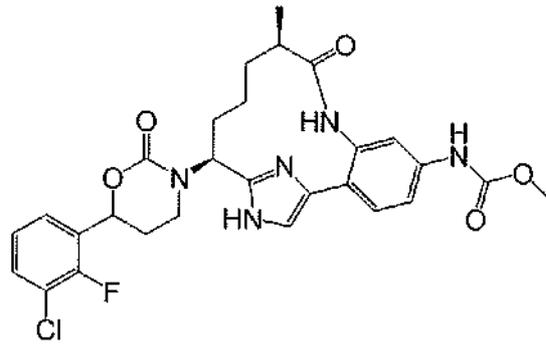
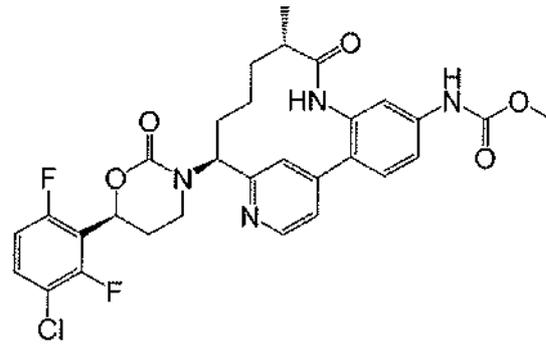


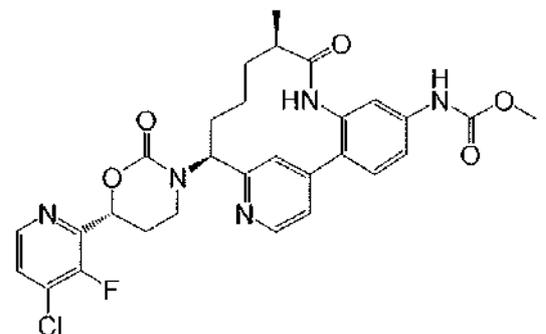
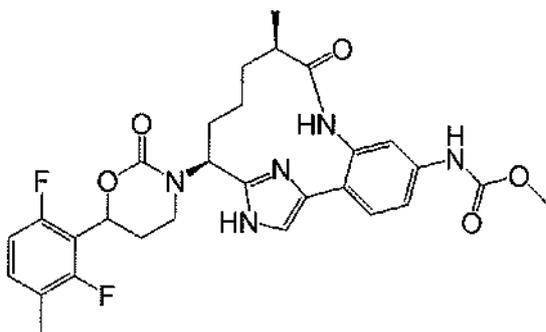
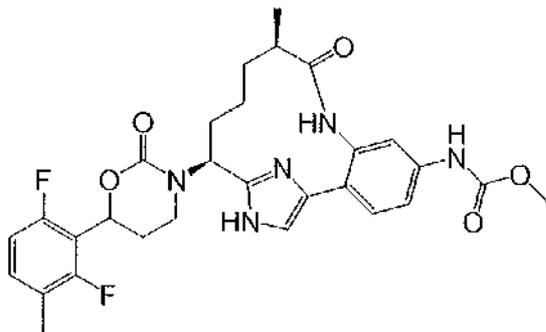
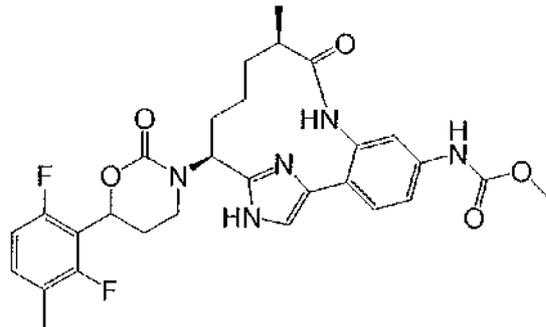
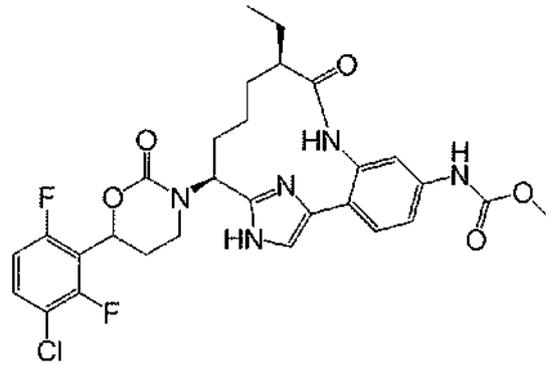


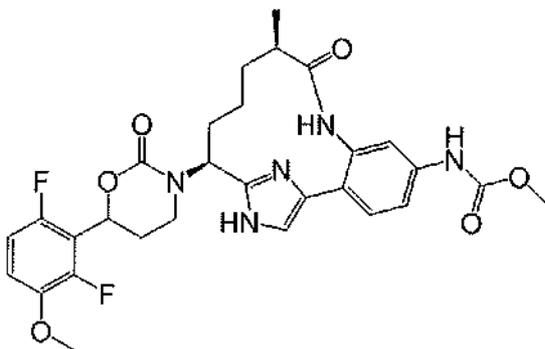
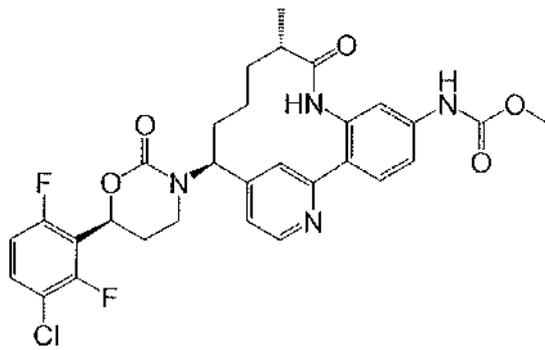
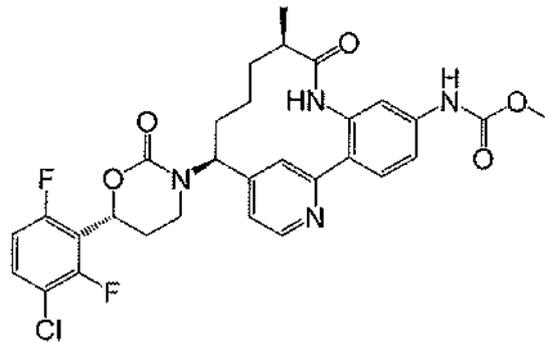
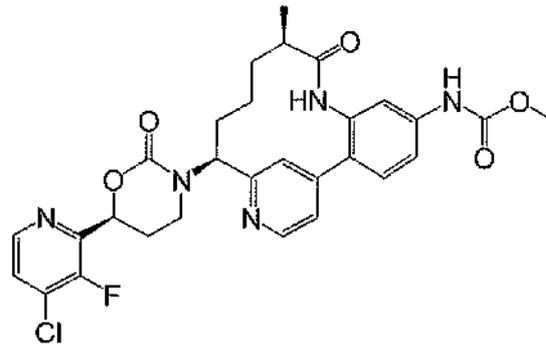


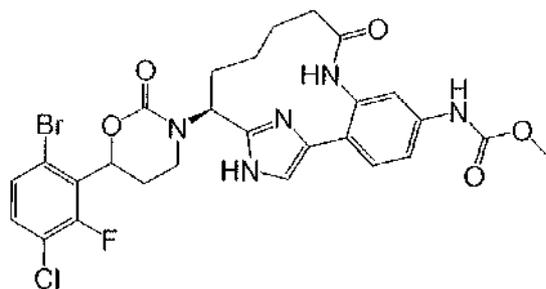
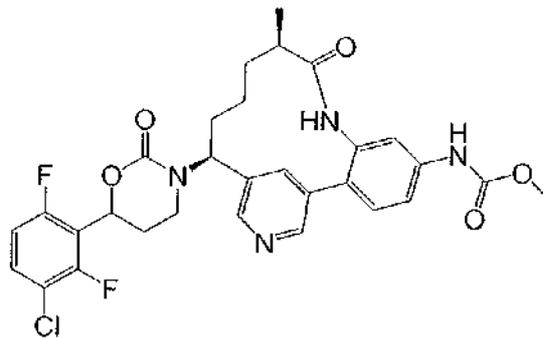
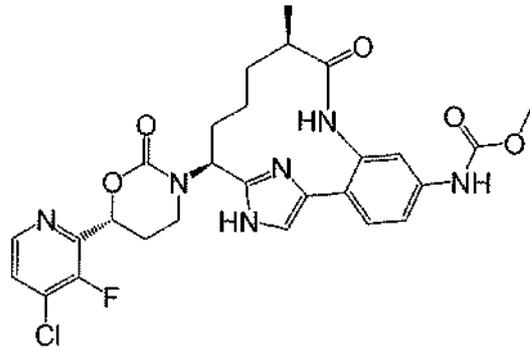
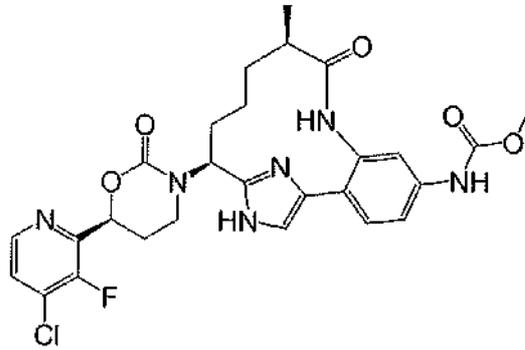
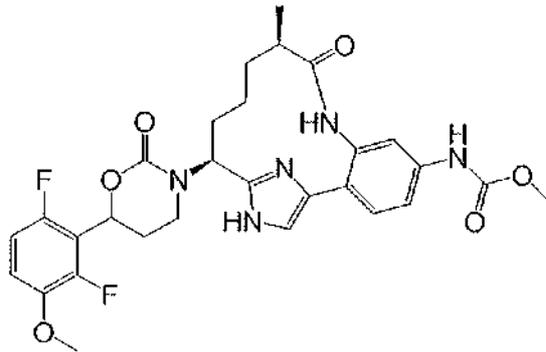


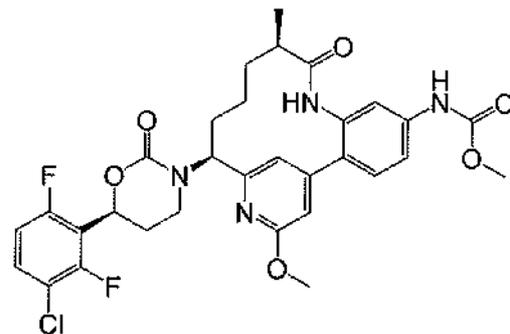
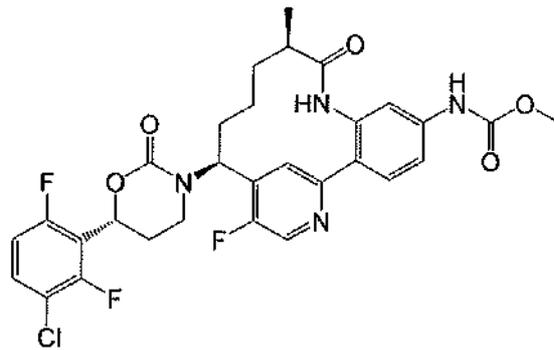
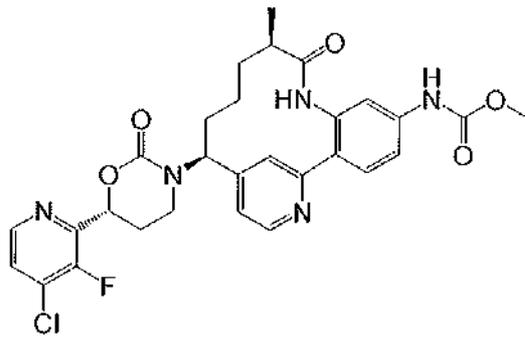
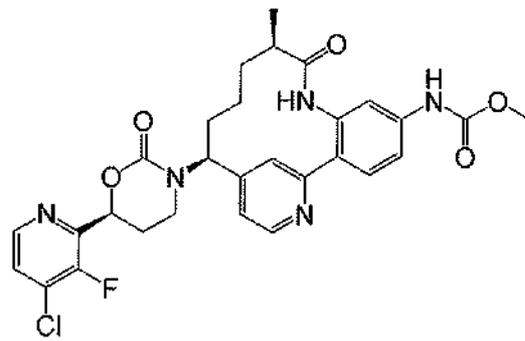
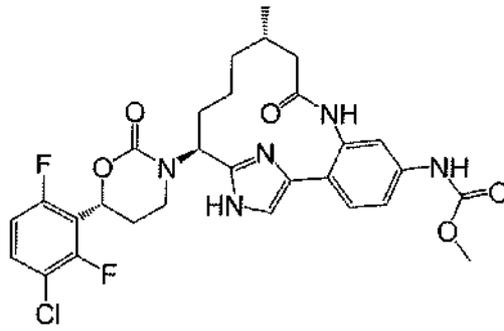


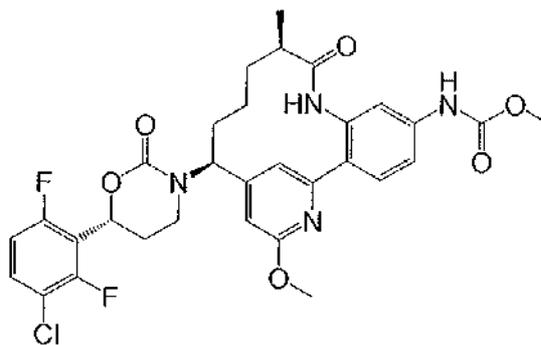
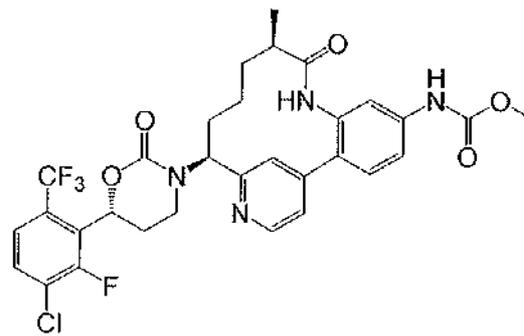
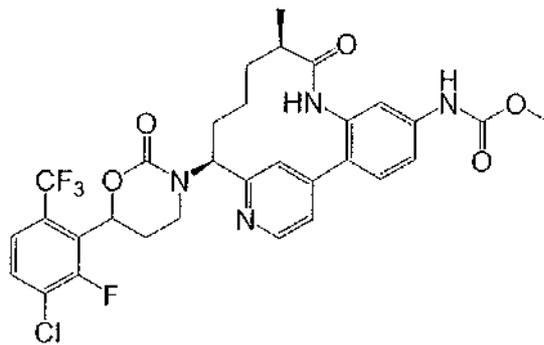
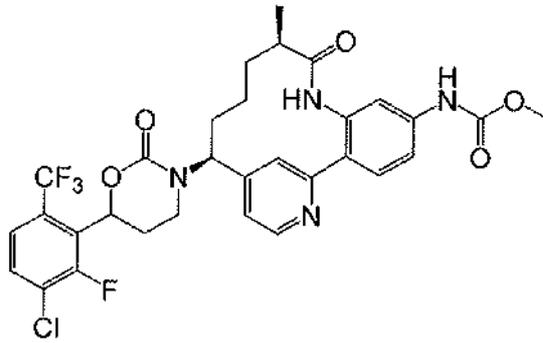
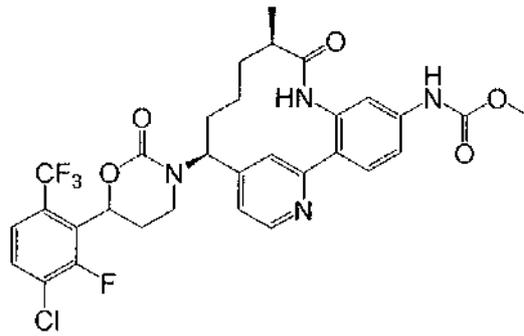


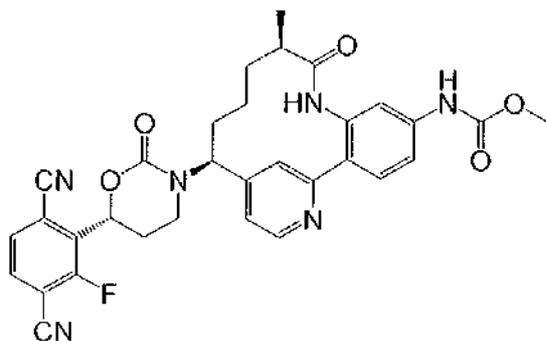
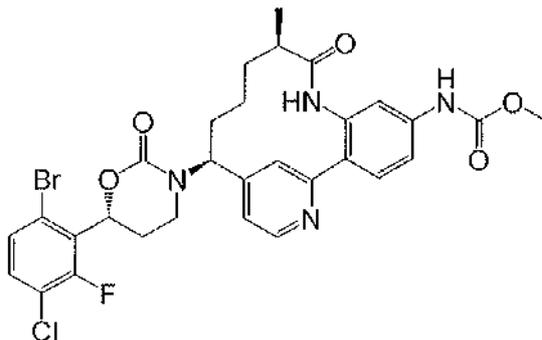
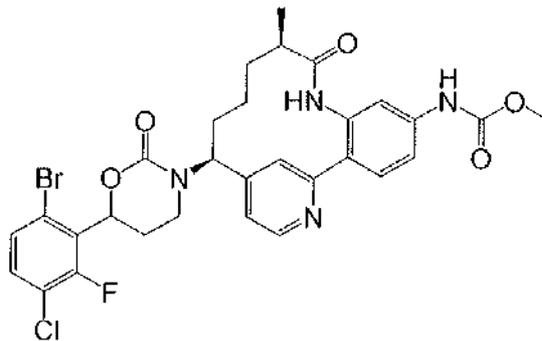
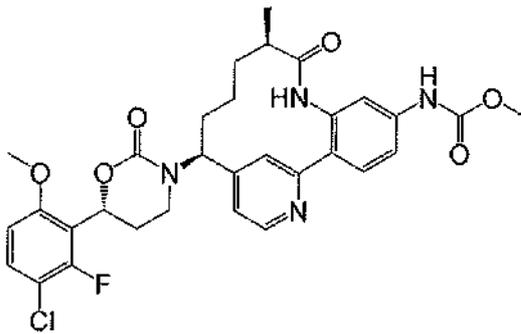
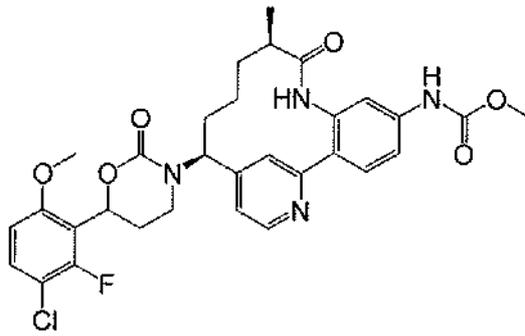


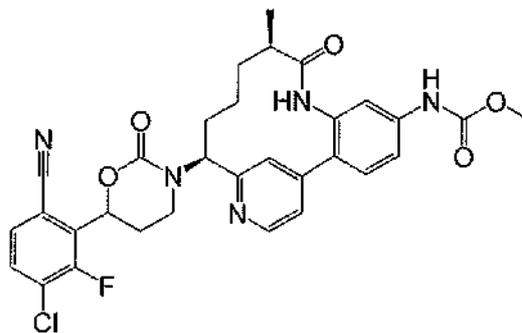
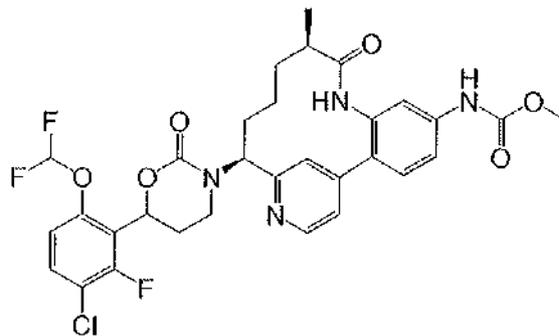
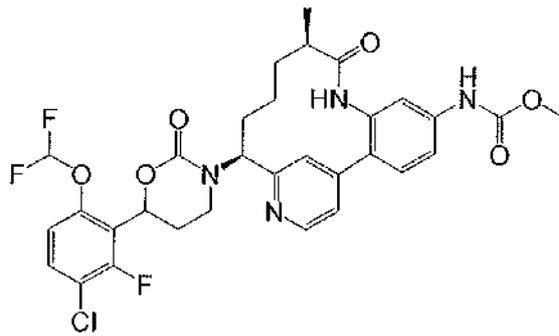
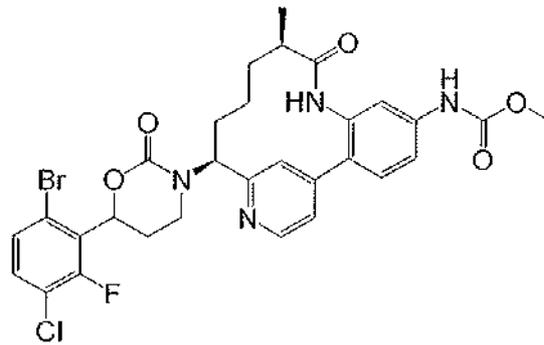
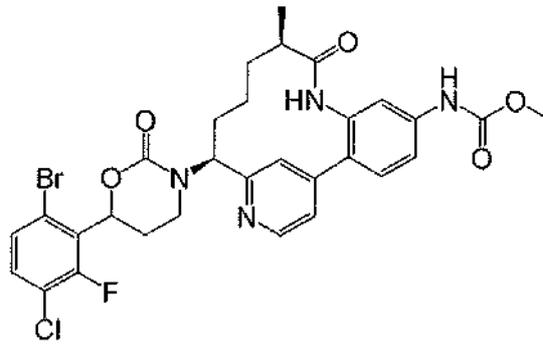


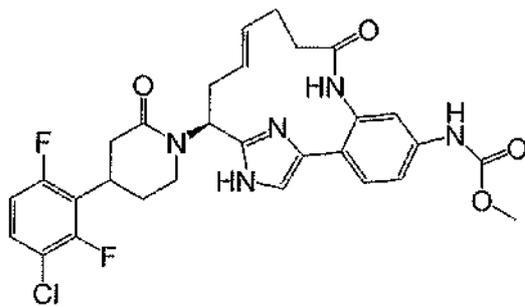
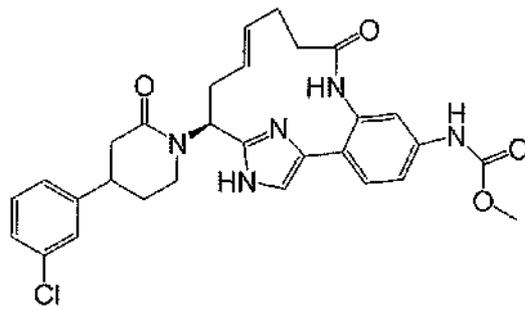
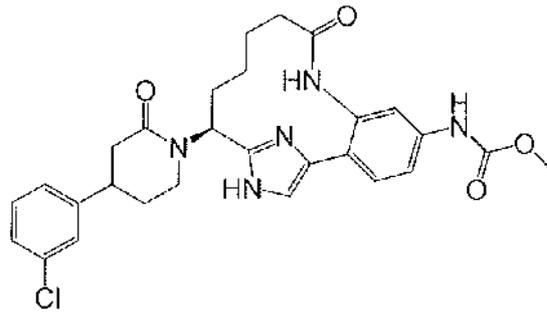
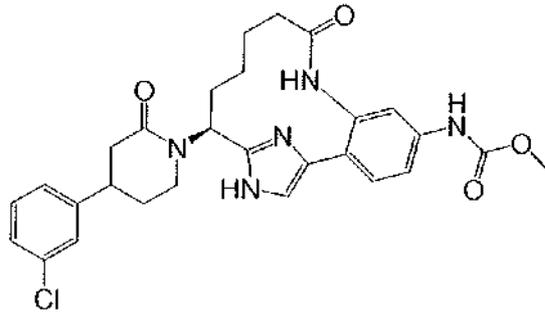
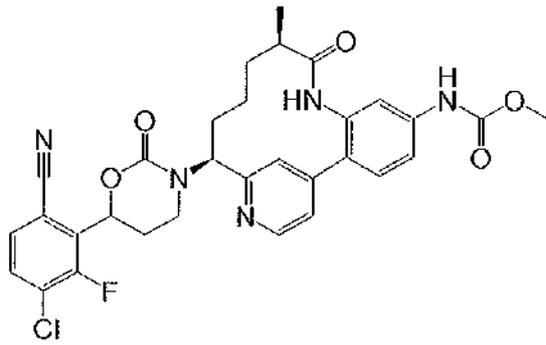


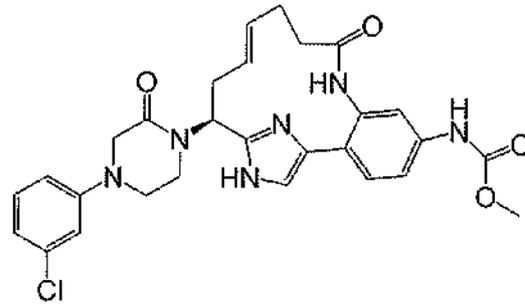
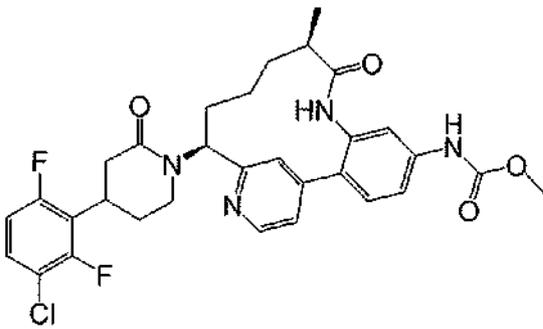
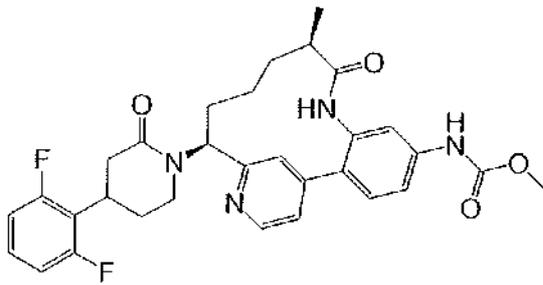
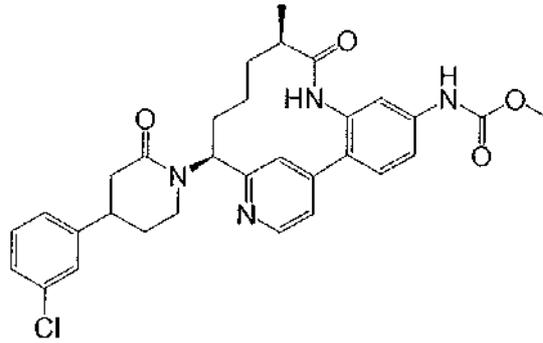
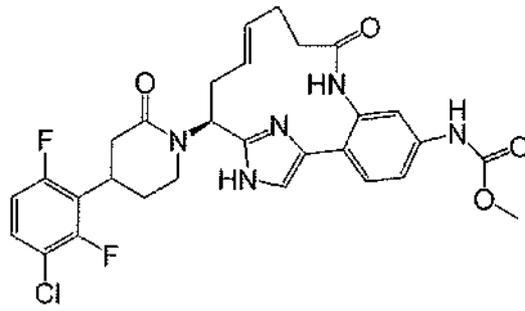


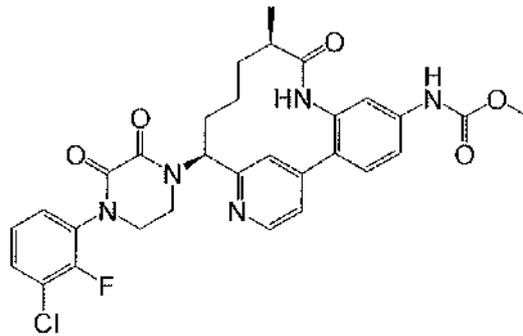
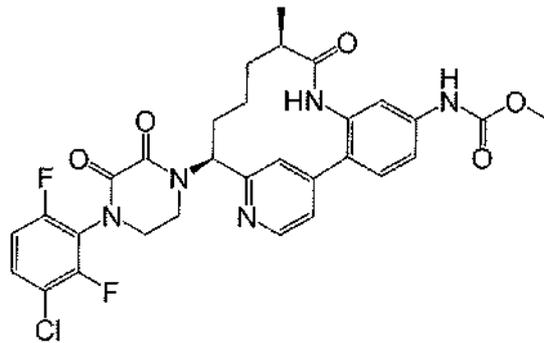
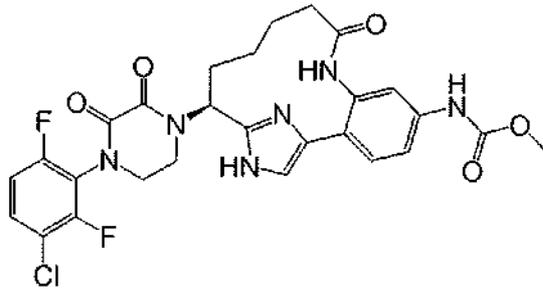
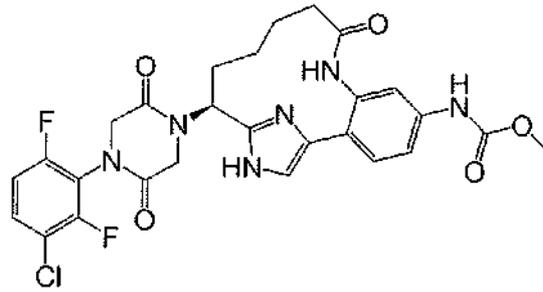
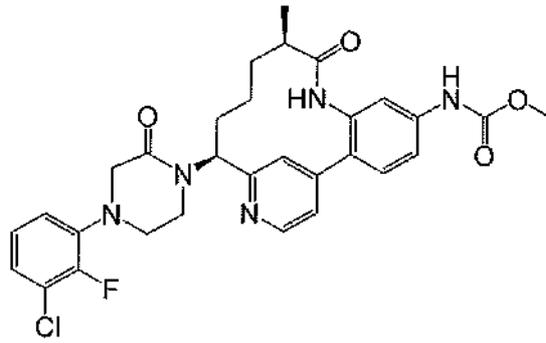


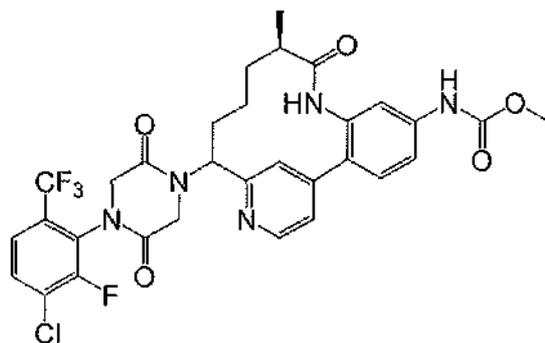
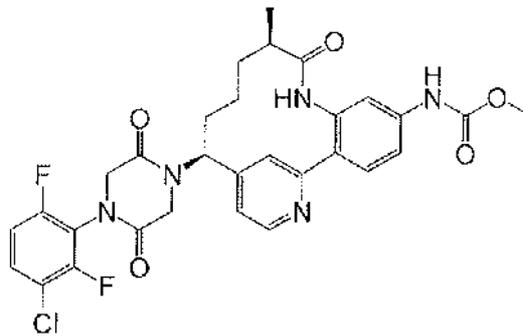
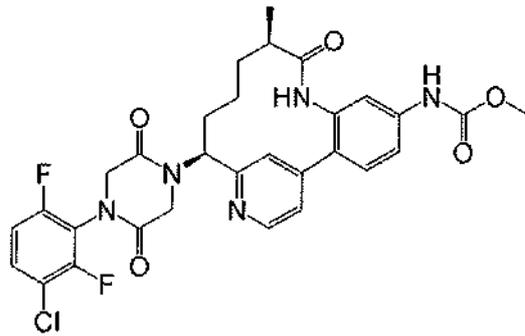
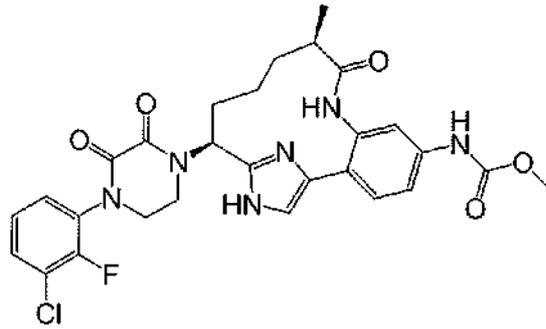












- 5
10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 10
12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.
- 15
13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos

tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en en la circulación periférica.

- 5 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable y síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis a causa de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.