(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 579 832**

(51) Int. Cl.:

C07D 217/26	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012** **E 12780357 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2766347**

(54) Título: **Compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituida como inhibidores del factor XIa**

(30) Prioridad:

14.10.2011 US 201161547301 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.08.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ORWAT, MICHAEL J.;
PINTO, DONALD J.P.;
SMITH II, LEON M. y
SRIVASTAVA, SHEFALI

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 579 832 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

Compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituida como inhibidores del factor XIa

Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituida (THQ), y análogos de los mismos, que son inhibidores del factor XIa o calicreína plasmática, composiciones que contienen los mismos, y tales compuestos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH), y pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina, inhibe la maduración postraslacional de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina, y ha probado ser eficaz en trombosis tanto venosa como arterial. Sin embargo, su uso está limitado debido a su reducido índice terapéutico, lento inicio del efecto terapéutico, numerosas interacciones dietéticas y farmacológicas, y la necesidad de monitorización y ajuste de la dosis. De ese modo, el descubrimiento y el desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos tromboembólicos ha llegado a ser cada vez más importante.

Un enfoque es inhibir la generación de trombina fijando como diana la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* mediante la unión del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para 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 su ruta se cierre por el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI). El proceso de coagulación se propaga a continuación adicionalmente a través de la activación por retroalimentación de los factores V, VIII y XI mediante cantidades catalíticas de trombina (Gailani, D. *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:2507-2513 (2007)). El estallido resultante de trombina convierte el fibrinógeno en fibrina que se polimeriza para formar la red estructural de un coágulo de sangre, y activa las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffinan, M., Blood Reviews, 17:S1-S5 (2003)). Por lo tanto, el factor XIa desempeña un papel clave en la preparación de este ciclo de amplificación y de ese modo es una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituida, y análogos de los mismos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasa, especialmente el factor XIa y/o calicreína plasmática.

La presente invención también desvela procesos y compuestos intermedios para preparar los compuestos de la presente invención.

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 de los mismos.

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

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

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

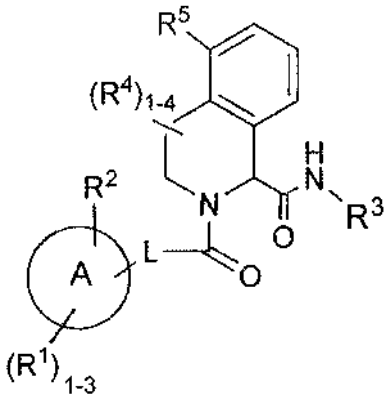
Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferentemente uno a dos, agentes distintos.

Estas y otras características de la invención se expondrán de forma ampliada en la divulgación que sigue a continuación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



(I)

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

el anillo A es carbociclo C_{3-10};

L se selecciona entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CHR^{10}CHR^{10}-$, $-CR^{10}=CR^{10}-$, y $-C\equiv C-$;

R^1, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2}, -O(alquilo C_{1-4}), CN, $-CH_2NH_2$, y $-C(=NH)NH_2$;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, CO(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, CO_2H y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O, y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 1-2 R^{2a};

R^{2a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, CO_2H, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2O$alquilo C_{1-4}, y $-CH_2NH_2$;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} sustituido con 1-3 R^{3a}, carbociclo C_{3-10} sustituido con 1-3 R^{3a}, y heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^7, O, y $S(O)_p$; en el que dicho heterociclo está sustituido con 1-3 R^{3a};

R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, -OH, alcoxi C_{1-4}, -CN, $-NH_2$, ,-NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-6}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONHCO_2$alquilo C_{1-4}, -CONH-alquileno C_{1-4}-NHCO(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-$CONH_2$, -NHCOalquilo C_{1-4}, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c, $-CONHR^c$, y $-CO_2R^c$;

R^4, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, y alquilo C_{1-4};

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, -OH, -CN, $-NH_2$, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -OCO(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-CONR^9$(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), $-NR^9COalquilo$ C_{1-4}, $-NR^9CO_2$alquilo C_{1-4}, $-NR^9CONH$(alquilo C_{1-4}), $-NR^9CONR^9$-alquileno C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, $-NR^9$-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NR^9SO_2$(alquilo C_{1-4}), -S(alquilo C_{1-4}), $-SO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, R^8, alquenileno C_{2-4}-R^8, $-OR^8$, $-COR^8$, alquenileno C_{2-4}-COR^8, $-CONR^9R^8$, $-NR^9COR^8$, $-NR^9CO_2R^8$, y $-NR^9CONR^9R^8$;

R^7, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, COalquilo C_{1-4}, CO_2(alquilo C_{1-4}), CO_2Bn, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, fenilo, bencilo, y $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-arilo;

R^8, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O, y $S(O)_p$; en el que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-3 R^b;

R^9, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4};

R^{10}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, OH, y alquilo C_{1-4};

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c, y $CONHR^c$;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-N^+(alquilo $C_{1-4})_2$-alquileno C_{1-4}-O-$P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c, y $CONHR^c$;

R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O, y $S(O)_p$; en el que cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d;

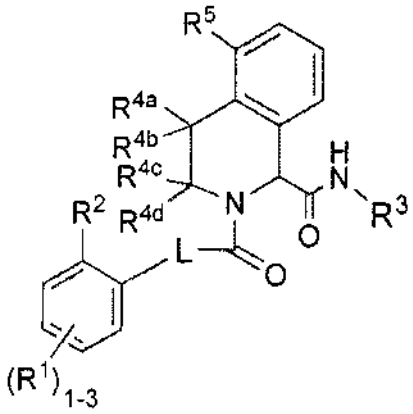
R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo $C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4}, y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O, y $S(O)_p$;

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

p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, y 2;

con la condición de que cuando R^5 sea heterociclo, el punto de unión del heterociclo al anillo de fenilo condensado no está en un átomo de nitrógeno.

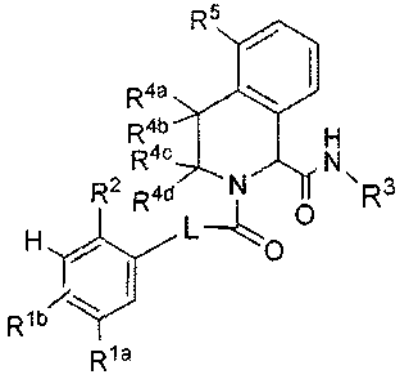
En un segundo aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II)



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

R^1, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2}, -O(alquilo C_{1-4}), y -C(=NH)NH_2;
R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, y alquilo C_{1-4};
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, -OH, -CN, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CO_2H, -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONR^9-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONR^9-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), -NR^9COalquilo C_{1-4}, NR^9CO_2alquilo C_{1-4}, -NR^9CONR^9-alquileno C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, -NHSO_2(alquilo C_{1-4}), R^8, alquenileno C_{2-4}-R^8, -OR^8, -COR^8, alquenileno C_{2-4}-COR^8, -CONR^9R^8, -NR^9COR^8, y -NR^9CONR^9R^8.

En un tercer aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (III):



(III)

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

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2}, y metoxi;
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, -CHF_2, -CF_3, -CH_2NH_2, -$OCHF_2$, -CO(alquilo C_{1-4}), -$CONH_2$, -COOH, triazol sustituido con R^{2a}, y tetrazol sustituido con R^{2a};
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a}, y heterociclo sustituido con 1-2 R^{3a}; en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: piperidinilo, piridilo, indolilo e indazolilo;
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, -OH, -O(alquilo C_{1-4}), -CN, -CO_2H, -$CONH_2$, -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CO_2-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CO_2-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CO_2-alquileno C_{1-4}-O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CO_2-alquileno C_{1-4}-O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -NHCO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, y -CO_2R^c;

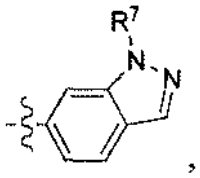
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: R^8, alquenileno C_{2-4}-R^8, -OR^8, COR^8, alquenileno C_{2-4}-COR^8, -$CONHR^8$, y $NHCONHR^8$;
R^8, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O, y $S(O)_p$; en el que dichos cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^b;
R^a, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, -$(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, y CO_2R^c;
R^b, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N^+(alquilo C_{1-4})$_2$-alquileno C_{1-4}- O-P(O)(OH)$_2$, -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c, COR^c, y $CONHR^c$; y
R^c, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo, y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, O, y $S(O)_p$; en el que cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d.

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

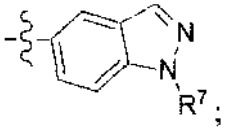
R^{1a} es Cl;
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3, COalquilo C_{1-4}, y tetrazolilo;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a}, y indazolilo sustituido con 1-2 R^{3a};
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, -OH, -O(alquilo C_{1-4}), -CN, -CO_2H, -$CONH_2$, -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CO_2-$(CH_2)_{1-4}$-O(alquilo C_{1-4}), -CO_2-$(CH_2)_{1-4}$-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CO_2-$(CH_2)_{1-4}$-O-$(CH_2)_{1-4}$-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CO_2-$(CH_2)_{1-4}$-O-$(CH_2)_{1-4}$-O(alquilo C_{1-4}), -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c, y -CO_2R^c; y
R^8, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolina, tiamorfolina, -$(CH_2)_{0-2}$-piperidina, tetrahidroquinolina, piperazina, piridina, benzodioxolilo, pirazolilo, y indazolilo.

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

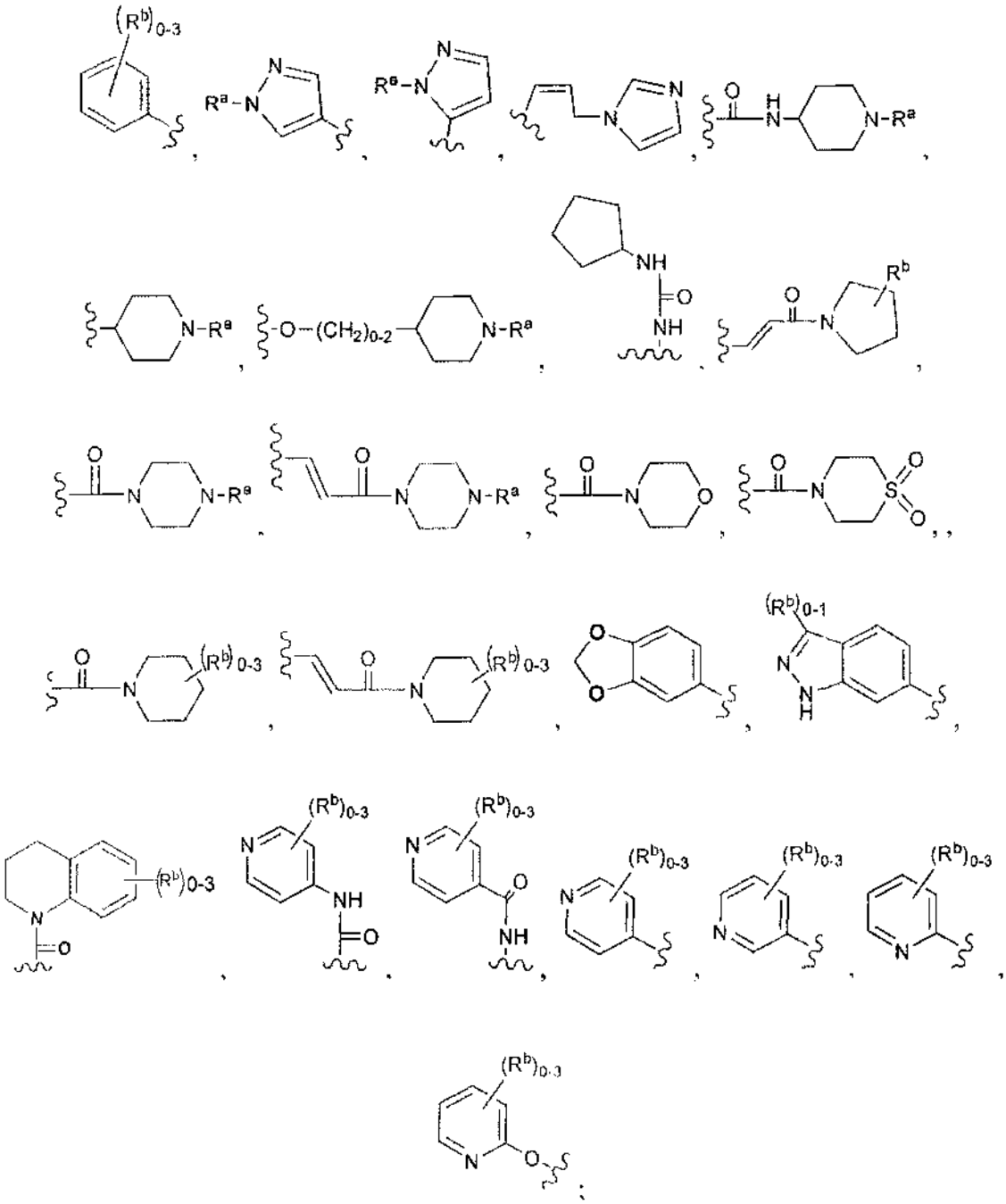
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3, C(O)Me, y tetrazolilo;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a}, piridilo sustituido con 1-2 R^{3a},



y



R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: F, -OH, -OMe, -OEt, -CN, -CO_2H, -$CONH_2$, -CO_2Me, -CO_2Et, -CO_2(*t*-butilo), -$CO_2(CH_2)_2OMe$, -$CO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, -$CO_2(CH_2)_2O(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, -$CO_2(CH_2)_2O(CH_2)_2OMe$, -$NHCO_2Me$, R^c, y -CO_2R^c;
R^5, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en:

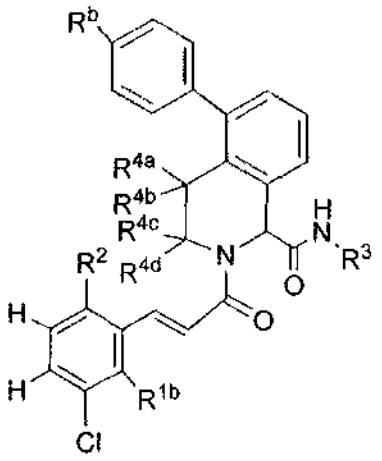


R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, Et, $-(CH_2)_3OH$, $COCF_3$, COMe, CO_2Me, CO_2Et, CO_2(*t*-butilo), $-CONH(CH_2)_2CO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c, y CO_2R^c;

R^b se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: Me, Et, Cl, OMe, OCF_3, NO_2, NH_2, $N(Me)_2$, CO_2Me, CO_2Et, $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-4}), $-CONH(CH_2)_{1-2}N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}N^+$(alquilo $C_{1-4})_2(CH_2)_{1-2}$-O-P(O)(OH)$_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, $CONHR^c$; y

R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo, y $-(CH_2)_{0-2}$-morfolina, metilpiperazina, pirrolidina opcionalmente sustituida con =O, y pirazol.

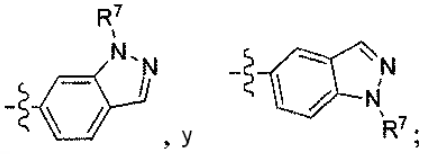
En un sexto aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (IV):



(IV)

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

R^{1b} es H y F;
R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3, C(O)Me, y tetrazol;
R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, ciclohexilo sustituido con 1-3 R^{3a},

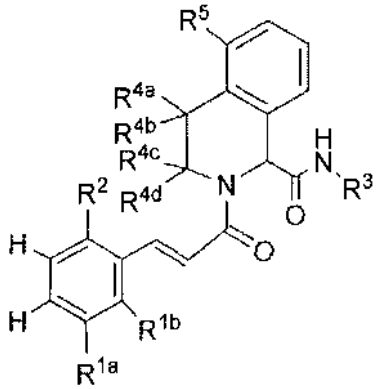


R^{3a} se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: F y $-CO_2H$;
R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4};
R^b se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: Cl, OMe, OCF_3, NO_2, $CONH_2$, -CONHMe, -CONHEt, $-CON(Me)_2$, $-CON(Et)_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-4}), $-CONH(CH_2)_{1-2}N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}N^+$(alquilo $C_{1-4})_2(CH_2)_{1-2}$-O-P(O)$(OH)_2$, $NHCO_2Me$, $NHCO_2Et$, y COR^c; y
R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo, y $-(CH_2)_{0-2}$-morfolina, metilpiperazina, pirrolidina opcionalmente sustituida con =O, y pirazol.

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

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3, C(O)Me, y tetrazolilo;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} y piridilo sustituido con 1-2 R^{3a};
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, -OH, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, y $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4}); R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: F y $-CO_2H$;
R^b, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: $CONH_2$, CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, y COR^c;
R^c, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: imidazol, metilpiperazina, pirrolidina sustituida con 0-2 R^d, y piperidina sustituida con 0-2 R^d; y
R^d, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: NH_2 y pirrolidina.

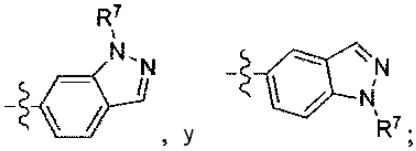
En un octavo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (V),



(V)

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

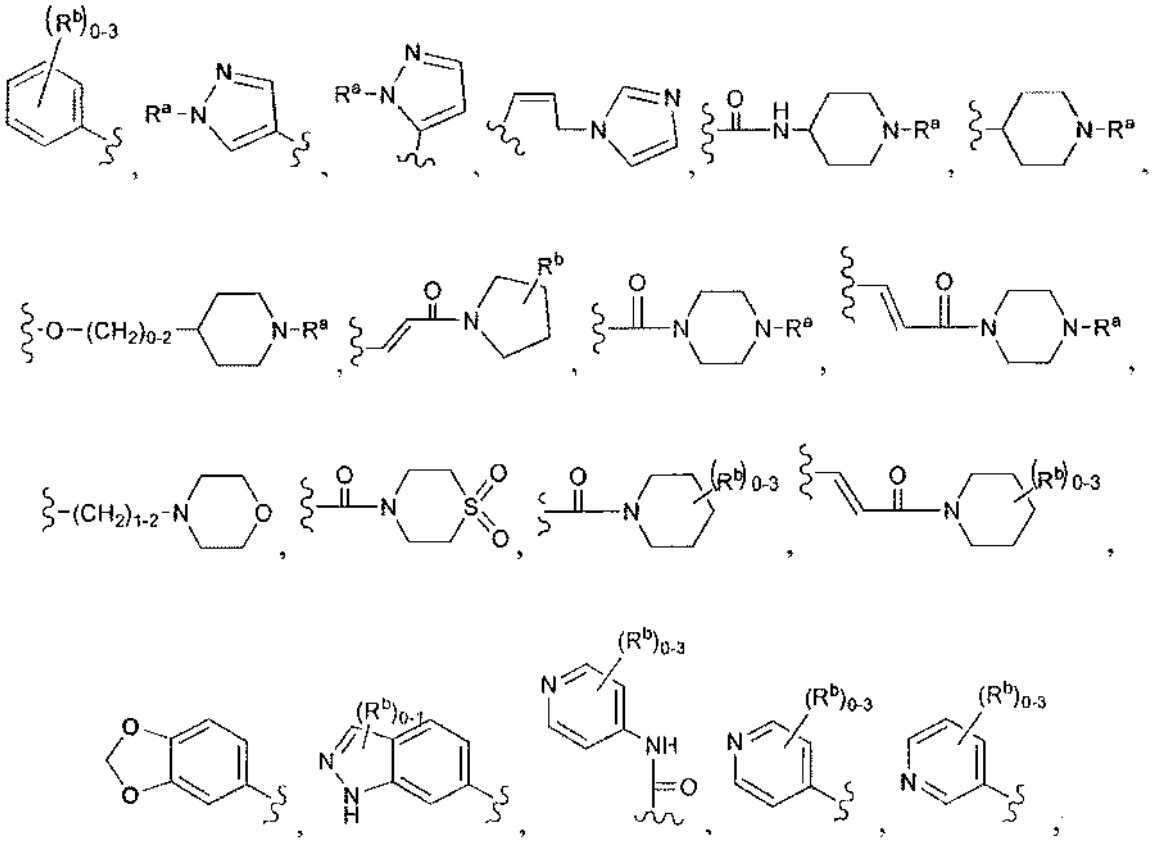
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a},



R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, CO_2H, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(cicloalquilo C_{3-6}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}Ph$, y $-CO_2(CH_2)_{1-2}$triazol.
R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4a} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H y metilo;
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, -OH, -CN, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONR^9$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), $-NR^9COalquilo$ C_{1-4}, NR^9CO_2alquilo C_{1-4}, $-NR^9CONR^9$-alquileno C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, $-NR^9SO_2$(alquilo C_{1-4}), R^8, alquenileno C_{2-4}-R^8, $-OR^8$, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, alquenileno C_{2-4}-COR^8, $-CONR^9R^8$, $-NR^9COR^8$, y $-NR^9CONR^9R^8$;
R^7, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y metilo;
R^8, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O, y $S(O)_p$; en el que dichos cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^b;
R^a, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, y CO_2R^c;
R^b, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N^+(alquilo $C_{1-4})_2$- alquileno C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c, COR^c, y $CONHR^c$;
R^c, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^c, O, y S; en el que cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d; y
R^d, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, N(alquilo $C_{1-4})_2$, heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O, y S.

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

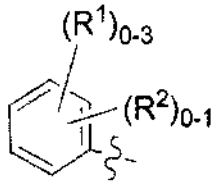
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, $-N(Me)_2$, $-O(CH_2)_2N(Me)_2$, $O(CH_2)_2OMe$, $CONH(CH_2)_2N(Me)_2$, $-NHSO_2Me$,



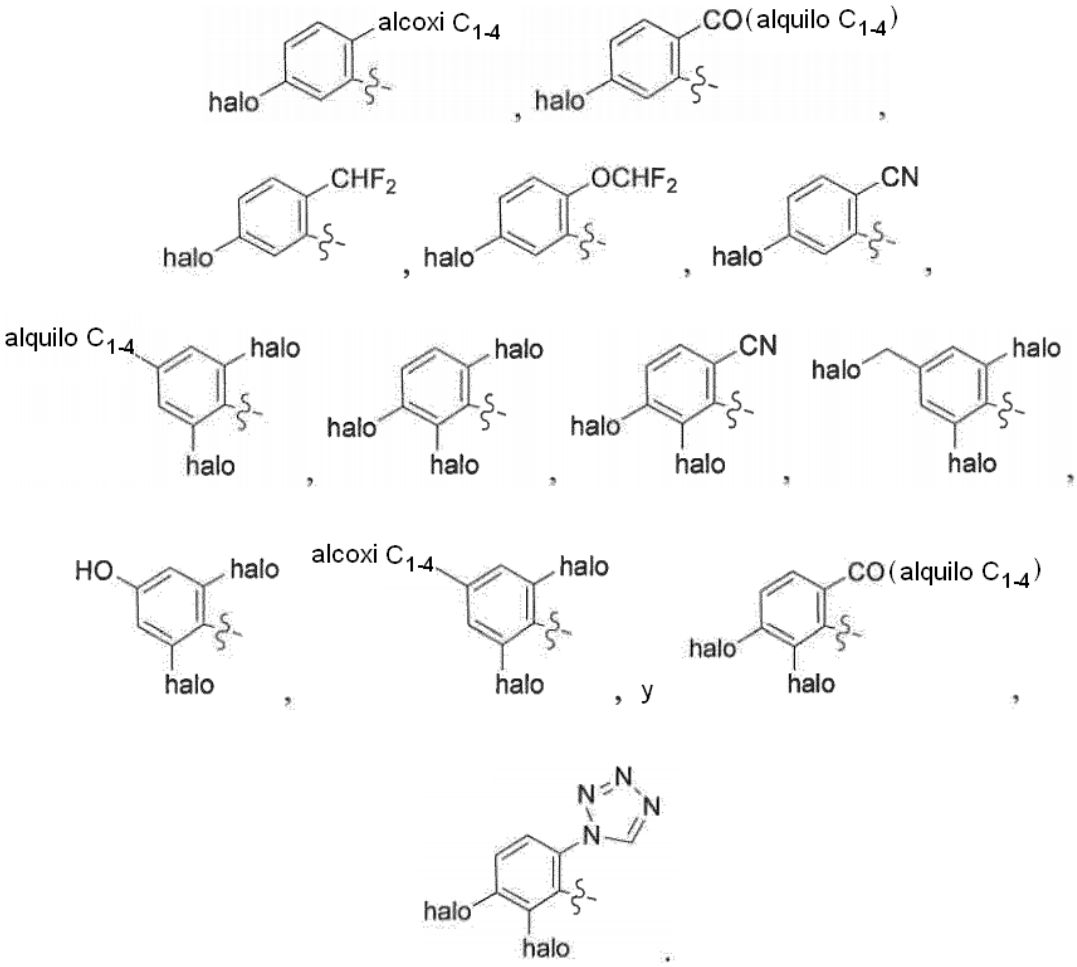
en el que dichos restos de anillo están sustituidos con 0-3 R^b;
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: F, CN, CO_2H, CO_2Me, CO_2Et, $CO_2(t\text{-Bu})$, y $NHCO_2Me$;
R^a, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, metilo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, COMe, $COCF_3$, CO_2Me, R^c, y CO_2R^c;
R^b, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H Cl, OMe, OCF_3, NO_2, NH_2, $-N(Me)_2$, $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $CONH_2$, -CONHMe, -CONHEt, $-CON(Me)_2$, $-CONH(CH_2)_2OMe$, $-CONH(CH_2)_2N(Me)_2$, $-CONH(CH_2)_2N^+(Me)_2CH_2-OP(O)(OH)_2$, $-NHCO_2Et$, $-NHCO_2Me$, R^c, COR^c, y $CONHR^c$;
R^c, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_{0-1}$fenilo, pirrolidina sustituida con 0-2 R^d, pirazol, imidazol, $-(CH_2)_{0-2}$morfolina, piperidina sustituida con 0-2 R^d, metilpiperidina, y metilpiperazina; y
R^d, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, pirrolidina, y $N(Me)_2$.

En otra realización, el anillo A es fenilo.

En otro aspecto, el anillo A es



se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-, -C(Me)=CH- y -C=C-.

En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-, y -C(Me)=CH.

En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CH_2CH_2-$ y -CH=CH-.

En otra realización, L es -CH=CH-.

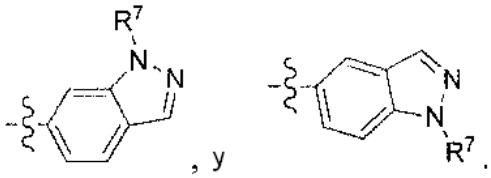
En otra realización, R^5 es fenilo sustituido.

En otra realización, R^3 es alquilo C_{1-4} sustituido con R^{3a}.

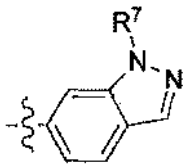
En otra realización, R^3 es fenilo sustituido con R^{3a}.

En otra realización, R^3 es ciclohexilo sustituido con R^{3a}.

En otra realización, R^3 es un heterociclo sustituido con R^{3a} y seleccionado entre:



En otra realización, R^3 es



sustituido con R^{3a}.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos a modo de ejemplo o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Ki del Factor XIa ≤ 10 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Ki del Factor XIa ≤ 1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Ki del Factor XIa ≤ 0,5 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Ki del Factor XIa ≤ 0,1 μM.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCIÓN

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 farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos.

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 farmacéuticamente aceptable, o a solvato, de los mismos.

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto intermedio para preparar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos. Preferentemente, el agente o agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

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

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agentes terapéuticos 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 farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre un segundo inhibidor del factor XIa, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico, y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofibán, eptifibatida, abciximab, melagatrán, desulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa, y estreptoquinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, el agente o agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

El trastorno tromboembólico incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Algunos ejemplos del trastorno tromboembólico incluyen, pero no se limitan a, angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte repentina isquémica, ataque 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 resultante de implantes, dispositivos, o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que estimula la trombosis.

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

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

La presente invención se puede realizar de otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención incluye todas las combinaciones de los aspectos preferentes de la invención indicados en el presente documento. Se ha de entender que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se ha de entender que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

En la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, una fórmula o nombre químico dados incluirán todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos de los mismos cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y estereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. En los compuestos pueden estar presentes numerosos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos, y similares, y se contemplan la totalidad de tales isómeros estables en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas y racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los compuestos intermedios preparados en los mismos se considera que son parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones de proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base o ácido libres se pueden 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 isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se trasponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redistribuyen en consecuencia. Se debería entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y los diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a una de una pareja de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí 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 refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en la que la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Las descripciones isoméricas "R" y "S" se usan, como se describe en el presente documento, para indicar la configuración o configuraciones del átomo con respecto a una molécula núcleo y se pretende que se usen como se define en la literatura (recomendaciones de la IUPAC de 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a las características estructurales de la molécula que hacen imposible superponerla sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en el que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales hace rotar un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C_1 a C_{10}" o "alquilo C_{1-10}" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, y C_{10}. Además, por ejemplo, "alquilo C_1 a C_6" o "alquilo C_1-C_6" representa una alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido reemplazándose al menos un hidrógeno por otro grupo químico. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, 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 usa "alquilo C_0" o "alquileno C_0", se pretende que represente un enlace directo.

Se pretende que "alquenilo" o "alquenileno" incluyan cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente uno a dos, dobles enlace carbono-carbono que se pueden producir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, se pretende que "alquenilo C_2 a C_6" o "alquenilo C_{2-6}" (o alquenileno), incluya grupos alquenilo C_2, C_3, C_4, C_5, y C_6. Algunos ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, 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. Se pretende que "alcoxi C_1 a C_6" o "alcoxi C_{1-6}" (o alquiloxi), incluya grupos alcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, y C_6. Algunos ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi), y *t*-butoxi. De forma similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo. Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Algunos ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo, y heptacloropropilo. Algunos ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que se pretende que incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, se pretende que "haloalcoxi C_1 a C_6" o "haloalcoxi C_{1-6}", incluya grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, y C_6. Algunos ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, y pentafluoroetoxi. De forma similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos mono, bi o policíclicos. Se pretende que "cicloalquilo C_3 a C_7" o "cicloalquilo C_{3-7}" incluya grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6, y C_7. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo de hidrocarburo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7, o 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Algunos ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferentes, a menos que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende que incluya "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos no adyacentes de carbono. Los puentes preferentes son uno o dos átomos de carbono. Se ha de observar que un puente siempre convierte un anillo

monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando se establece un puente en un anillo, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzocondensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado, o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Algunos ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13ª Ed.), Lewis, R.J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C_6 o C_{10}" o "arilo C_{6-10}" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C_6 o C_{10}" o "arilo C_{6-10}" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H, y CO_2CH_3.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H, y CO_2CH_3.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" indique un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y $S(O)_p$, en la que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos que se describen en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternarizado. Es preferente que cuando el número total de átomos de S y O exceda de 1, entonces estos átomos no sean adyacentes entre sí. Es preferente que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende que incluya heteroarilo.

Algunos ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azetidinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, 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, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, *6H*-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 anillos condensados y compuestos espiránicos que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Algunos ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, y pirazolopiridinilo.

Algunos ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo,

pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiránicos que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

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

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

Algunos ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, y 1,2,3,4- tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o el término "heteroarilo" indique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno, nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, 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 están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y $S(O)_p$, en la que p es 0, 1 o 2).

También se incluyen anillos con puente en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N, o S) unen dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Algunos ejemplos de anillos con puente incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno. Se ha de observar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

Como se hace referencia en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de nitrógeno se reemplaza con un grupo que no es hidrógeno, con la condición de que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace sea parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, amina) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

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

Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tan sustituyente se puede unir a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que tal sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica mediante la preparación de sales de ácido o base del mismo. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos 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 convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, son preferentes medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

Los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

a) Design of Prodrugs, Bundgaard, H., ed., Elsevier (1985), y Methods in Enzymology, 112:309-396, Widder, K. *et al.*, eds., Academic Press (1985);
b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pág. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers (1991);
c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
d) Bundgaard, H. *et al.*, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y
e) Kakeya, N. *et al.*, Chem. Pharm. Bull, 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos por hidrólisis en el cuerpo para producir compuestos de fórmula I por sí mismos. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral dado que la hidrólisis en numerosas circunstancias se produce principalmente por influencia de las enzimas digestivas. Se puede usar administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo, o en los casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Algunos ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}bencilo, 4-met- oxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe, por ejemplo, en Medicinal Chemistry: Principle and Practice, King, F.D., ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. *et al.*, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); The Practice of Medicinal Chemistry, Wermuth, C.G., ed., Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio; los isótopos de carbono

incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en la determinación de la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores dianas, o para la formación de imágenes de compuestos de la presente invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Es preferente que los compuestos de la presente invención no contengan ningún grupo N-halo, $S(O)_2H$, o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo cuando se incorporen una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente 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 de disolvente. "Solvato" incluye solvatos tanto en fase de solución como aislables. Algunos solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas que se usan en el presente documento, se definen como sigue a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "ºC" 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 "sat'd "para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Mass Spec" para espectrometría de masas, "ESI" para espectrometría de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para espectrometría de masas con cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC en fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía por resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto Overhauser nuclear, "^1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para el experto en la materia.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
i-Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
i-Bu	Isobutilo
t-Bu	*terc*-Butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc o BOC	*terc*-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-*terc*-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
DCM o CH_2Cl_2	Diclorometano
CH_3CN o ACN	Acetonitrilo
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
$CHCl_3$	Cloroformo

mCPBA o m-CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
$Cu(OAc)_2$	Acetato de cobre(II)
Cy_2NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DEA	Dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(Acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	Diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA	Diisopropiletilamina (base de Hunig)
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	*N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EDCI	Clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	Trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I)
Et_3N o TEA	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
Et_2O	Dietil éter
EtOH	Etanol
GMF	Filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	Ácido clorhídrico
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico
Hex	Hexano
HOBt o HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
K_2CO_3	Carbonato potásico
KOAc	Acetato potásico
K_3PO_4	Fosfato potásico
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LG	Grupo saliente
LiOH	Hidróxido de litio
MeOH	Metanol
$MgSO_4$	Sulfato de magnesio
MsOH o MSA	Ácido metilsulfónico
NaCl	Cloruro sódico
NaH	Hidruro sódico
$NaHCO_3$	Bicarbonato sódico
Na_2CO_3	Carbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
Na_2SO_3	Sulfito sódico
Na_2SO_4	Sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida

NH_3	Amoniaco
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NH_4OH	Hidróxido de amonio
OTf	Triflato o trifluorometanosulfonato
$Pd_2(dba)_3$	tris(Dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(OAc)_2$	Acetato de paladio(II)
Pd/C	Paladio sobre carbono
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)
Ph_3PCl_2	Dicloruro de trifenilfosfina
PG	Grupo protector
$POCl_3$	Oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	Isopropanol
PS	Poliestireno
SEM-Cl	Cloruro de 2-(trimetisililo)etoximetilo
SiO_2	Óxido de silicio
$SnCl_2$	Cloruro de estaño(II)
TBAI	Yoduro de tetra-n-butilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
$TMSCHN_2$	Trimetilsilildiazometano
T3P	Anhídrido de ácido propanofosfónico
TRIS	Tris (hidroximetil) aminometano

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diversas formas conocidas por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando los métodos que se describen posteriormente, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis o mediante variaciones de los mismos que entenderán los expertos en la materia. Los métodos preferentes incluyen, pero no se limitan a, los que se describen posteriormente. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se van a efectuar. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debería ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones el juicio de modificar el orden de las etapas de síntesis o seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto de la invención deseado.

También se ha de entender que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la selección acertada del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos que se describen en la presente invención. Una fuente fidedigna que describe numerosas alternativas para el practicante capacitado es Greene *et al.* (Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., Wiley-Interscience (1999)).

IV. BIOLOGÍA

Aunque la coagulación sanguínea es esencial en la regulación de la hemostasis del organismo, también está implicada en numerosas afecciones patológicas. En la trombosis, se puede formar un coágulo sanguíneo, o trombo, y obstruir la circulación localmente, causando isquemia y lesiones en los órganos. Alternativamente, en el proceso conocido como embolia, el coágulo se puede desprender y quedar atrapado posteriormente en un vaso distal, donde causa de nuevo isquemia y lesiones en los órganos. Las enfermedades que surgen de la formación patológica de trombos se denominan colectivamente trastornos tromboembólicos que incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en la cavidad cardiaca, ictus isquémica, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio, y embolia pulmonar. Además, se produce trombosis sobre las superficies artificiales en contacto con la sangre, incluyendo catéteres, endoprótesis, válvulas de corazón artificial, y membranas de hemodiálisis.

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

Los agentes antitrombóticos se administran frecuentemente a pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo de predisposición de la tríada de Virchow para

evitar la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en el marco de una cirugía ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y rodilla), se administra frecuentemente un agente antitrombótico antes del procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico contrarresta el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones del flujo vascular (estasis), la lesión quirúrgica potencial de las paredes 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 prevención primaria es la dosificación con aspirina, un inhibidor de la activación de las plaquetas, en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo bien reconocidos en este marco incluyen edad, género masculino, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones de los lípidos, y obesidad.

Los agentes antitrombóticos también están indicados 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 de Leiden) y factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo), se dosifican con anticoagulantes para evitar la reaparición de trombosis venosa. Otro ejemplo implica la prevención secundaria de sucesos cardiovasculares en pacientes con historia de infarto de miocardio agudo o síndrome coronario agudo. En un marco clínico, se puede usar una combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas) para prevenir un suceso trombótico secundario.

Los agentes antitrombóticos también se administran para tratar la patología (es decir, deteniendo su desarrollo) después de que ya se haya iniciado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda se tratan con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina, o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. A lo largo del tiempo, estos agentes también causan una regresión de la patología debido a que el equilibrio entre los factores protrombóticos y las rutas anticoagulantes/profibrinolíticas se cambia en favor de las últimas. Algunos ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento adicional de las oclusiones vasculares y conducir finalmente a una regresión de las oclusiones trombóticas.

De ese modo, los agentes antitrombóticos se usan ampliamente para la prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxis o reducción de riesgo) de trastornos tromboembólicos, así como para el tratamiento de un proceso trombótico ya 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 está operativa cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante hemodiálisis, cirugía cardiovascular "en bomba", injertos de vasos, sepsis bacteriana), sobre superficies celulares, receptores celulares, deshechos celulares, ADN, ARN, y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción superficial de factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de ese modo la activación de las moléculas activas proteolíticas de factor XII (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene diversas proteínas diana, incluyendo precalicreína plasmática y factor XI. La calicreína plasmática activa, activa además el factor XII, conduciendo a una amplificación de la activación por contacto. Alternativamente, la serina proteasa prolilcarboxilpeptidasa puede activar la calicreína plasmática formando un complejo con quininógeno de alto peso molecular en un complejo de múltiples proteínas formado sobre la superficie y matrices celulares (Shariat-Madar *et al.*, Blood, 108:192-199 (2006)). La activación por contacto es un proceso de mediación superficial responsable en parte de la regulación de la trombosis y la inflamación, y está mediado, al menos en parte, por rutas fibrinolíticas, de complemento, de quininógeno/quinina, y otras rutas humorales y celulares (para una revisión, véase, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pág. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pág. 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación por contacto para enfermedades tromboembólicas está apoyada por el fenotipo de ratones deficientes en factor XII. Más específicamente, los ratones deficientes en factor XII quedaron protegidos de oclusión vascular trombótica en diversos modelos de trombosis así como en modelos de ictus y el fenotipo de los ratones deficientes en factor XII fue idéntico al de los ratones deficientes en factor 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 encuentra corriente abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones deficientes en factor XII y XI sugiere que el sistema de activación por contacto podría desempeñar un papel principal en la activación *in vivo* del factor XI.

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa de tipo tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica de un enlace R369-I370 interno produce una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). La última contiene una tríada catalítica de tipo tripsina típica (H413, D464, y S557). Se cree que la activación del factor XI mediante la trombina se produce en superficies cargadas negativamente, lo más probable en la superficie de plaquetas activadas. Las plaquetas contienen sitios específicos de alta afinidad (0,8 nM) (130-500/plaqueta) para factor XI activado. Después de la activación, el factor XIa permanece unido a superficie y reconoce al factor IX como su sustrato macromolecular normal (Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000)).

Además de los mecanismos de activación por retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de la fibrinolisis activado por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los restos C-terminal de

lisina y arginina de la fibrina, reduciendo la capacidad de la fibrina para potenciar la activación del plasminógeno dependiente del activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA) . En presencia de anticuerpos frente a FXIa, la lisis de coágulos se produce con mayor rapidez independientemente de la concentración de TAFI en plasma (Bouma, B.N. *et al.*, Thromb. Res., 101:329-354 (2001)). De ese modo, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

Otras evidencias de los efectos antitromboembólicos de fijar como diana el factor XI derivan de ratones deficientes en factor XI. Se ha demostrado que la deficiencia total de fXI protegió a ratones de trombosis arterial de carótida inducida por cloruro férrico ($FeCl_3$) (Rosen *et al.*, Thromb. Haemost., 87:774-777 (2002); Wang *et al.*, J. Thromb. Haemost., 3:695-702 (2005)). Además, la deficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de deficiencia completa de proteína C (Chan *et al.*, Amer. J. Pathology, 158:469-479 (2001)). Además, los anticuerpos de bloqueo de función con reactividad cruzada de babuino frente a factor XI humano protegen frente a trombosis por shunt arterial-venoso de babuino (Gruber *et al.*, Blood, 102:953-955 (2003)). También se desvelan evidencias de un efecto antitrombótico de inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos publicado n.º 2004/0180855A1. Tomados en su conjunto, estos estudios sugieren que fijar como diana el factor XI reducirá la propensión de enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

Las evidencias genéticas indican que el factor XI no se requiere para la homeostasis normal, lo que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo del factor XI en comparación con mecanismos antitrombóticos competidores. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia del factor VIII) o la hemofilia B (deficiencia del factor IX), las mutaciones del gen del factor XI que causan deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan como resultado una diátesis hemorrágica de suave a moderada caracterizada principalmente por hemorragia postoperatoria o postraumática, pero raras veces espontánea. La hemorragia postoperatoria se produce en su mayor parte en tejido con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, cavidad oral, y sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican fortuitamente por prolongación preoperatoria del aPTT (sistema intrínseco) sin ninguna historia de hemorragia anterior.

El aumento de seguridad de la inhibición de XIa como terapia de anticoagulación se sustenta además en el hecho de que los ratones desprovistos de factor XI, que no tienen ninguna proteína factor XI detectable, experimentan un desarrollo normal, y tienen una tiempo de vida normal. No se ha observado ninguna evidencia de hemorragia espontánea. El aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de forma dependiente de la dosis de gen. De forma interesante, incluso después de fuerte estimulación del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de hemorragia no se prolonga considerablemente en comparación con sus compañeros de camada de tipo salvaje y heterocigotos (Gailani, D., Frontiers in Bioscience, 6:201-207 (2001); Gailani, D. *et al.*, Blood Coagulation and Fibrinolysis, 8:134-144 (1997)). Tomados en su conjunto, estas observaciones sugieren que los niveles altos de inhibición del factor XIa se deberían tolerar bien. Esto está en conflicto con los experimentos de fijación de diana de genes con otros factores de coagulación, excluyendo el factor XII.

La activación *in vivo* del factor XI se puede determinar mediante la formación de un complejo con inhibidor de C1 o bien con alfa 1 antitripsina. En un estudio de 50 pacientes con infarto de miocardio agudo (AMI), aproximadamente un 25 % de los pacientes tuvieron valores por encima del intervalo normal superior del complejo ELISA. Este estudio se puede ver como la evidencia de que al menos en una subpoblación de pacientes con AMI, la activación del factor XI contribuye a 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 grado de arteriosclerosis coronaria y el factor XIa en 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 por encima del percentil 90 de los pacientes se asociaron con un aumento de 2,2 veces el riesgo de trombosis venosa (Meijers, J.C.M. *et al.*, N. Engl. J. Med., 342:696-701 (2000)).

La calicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa de tipo tripsina y está presente en el plasma de 35 a 50 µg/ml. La estructura del gen es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene un 58 % de homología con el factor XI. La activación proteolítica por medio del factor XIIa en un enlace interno 1389-R390 produce una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena ligera (248 aminoácidos). El sitio activo de la calicreína plasmática está contenido en la cadena ligera. La cadena ligera de la calicreína plasmática reacciona con inhibidores de proteasa, incluyendo alfa 2 macroglobulina e inhibidores de C1. De forma interesante, la heparina acelera considerablemente la inhibición de la calicreína plasmática por parte de la antitrombina III en presencia de quininógeno de alto peso molecular (HMWK). En la sangre, la mayoría de la calicreína plasmática circula en un complejo con HMWK. La calicreína plasmática escinde el HMWK para liberar bradiquinina. La liberación de bradiquinina da como resultado un aumento de permeabilidad vascular y vasodilatación (para una revisión, véase Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pág. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pág. 105-128 (1998)).

Además, es preferente encontrar nuevos compuestos con un aumento de actividad en ensayos de coagulación *in vitro*, en comparación con los inhibidores de serina proteasa conocidos, tales como los ensayos de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o tiempo de protrombina (PT) (para una descripción de los ensayos de aPTT y PT véase Goodnight, S.H. *et al.*, "Screening Tests of Hemostasis", Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide, 2ª Ed., pág. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).

También es deseable y preferente descubrir 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 dan a modo de ejemplo, y no se pretende que sean limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad foral, semivida, y aclaramiento; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosificación; (d) factores que disminuyen las características de pico a valle de la concentración en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la viabilidad de interacciones fármaco-fármaco clínicas; (g) factores que disminuyen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costes o la viabilidad de fabricación, (i) factores que son ideales para su uso como agente parenteral tal como perfil de solubilidad y farmacocinética.

Los estudios preclínicos han demostrado efectos antitrombóticos considerables de inhibidores de factor XIa de molécula pequeña en modelos de conejo y rata de trombosis arterial, con dosis que conservan la hemostasis (Wong P.C. *et al.*, American Heart Association Scientific Sessions, resume n.º 6118, 12-15 de noviembre de 2006; Schumacher, W. *et al.*, Journal of Thrombosis and Haernaostasis, Vol. 3 (Supl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. *et al.*, European Journal of Pharmacology, pág. 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* del aPTT mediante inhibidores específicos de XIa es un buen indicador de la eficacia en nuestros modelos de trombosis. De ese modo, el ensayo de aPTT *in vitro* se puede usar como sustituto para la eficacia *in vivo*.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" incluye todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la patología, es decir, causar la regresión de la patología.

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubre el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el objetivo de reducir la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para terapia preventiva basándose en factores que se conoce que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" 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 ha presentado una patología, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de una patología clínica igual o similar.

Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" cubre terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir factor XIa y/o calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a las cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto preventivo terapéutico, ya sean administradas en combinación, de forma seriada, o simultáneamente.

El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere la formación o la presencia de un trombo (en plural, trombos); coagulación en un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de los tejidos suministrados por el vaso. El término "embolia", como se usa en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria mediante un coágulo o material extraño que la corriente sanguínea ha llevado a su sitio de alojamiento. El término "tromboembolia", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico llevado por la corriente sanguínea desde el sitio de origen hasta taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" incluye trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

La expresión "trastornos tromboembólicos", como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares venosos, y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, pero no limitados a, angina inestable y otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, infarto de miocardio primario o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque 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 resultante de implantes, dispositivos, o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que estimula la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero no se limitan a: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores de sangre, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cámaras del corazón artificiales, e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, pero no se limitan a: derivación 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 una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en la que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque 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 resultante de implantes, dispositivos, o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que estimula 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 el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular, y trombosis resultante de 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 el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque 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 resultante de implantes, dispositivos, o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que estimula la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, y trombosis resultante de 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 el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque 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 resultante de implantes, dispositivos, o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que estimula 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 el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

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

Se ha de observar que la trombosis incluye oclusión de los vasos (por ejemplo, después de una derivación) y reoclusión (por ejemplo, durante o después de angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden resultar de afecciones que incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas, y complicaciones del embarazo.

Los trastornos tromboembólicos se asocian frecuentemente a pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen, pero no se limitan a, género masculino, edad, hipertensión, trastornos de los lípidos, y diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la aterosclerosis son al mismo tiempo factores de riesgo para las complicaciones de la aterosclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

De forma similar, la fibrilación arterial se asocia frecuentemente a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación arterial y los posteriores trastornos tromboembólicos incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardiaca reumática, enfermedad de la válvula mitral no reumática, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica, y diversas anomalías cardíacas diversas así como tirotoxicosis.

La diabetes mellitus se asocia frecuentemente a aterosclerosis y trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para el tipo 2 más común incluyen, pero no se limitan a, historia familiar, obesidad, inactividad física, raza/etnia, ensayo de ayuno de glucosa o de tolerancia a la glucosa previamente alterado, historia de diabetes mellitus gestacional o parto de un "niño grande", hipertensión, colesterol HDL bajo, y síndrome del ovario poliquístico.

Los factores de riesgo para la trombofilia congénita incluyen ganancia de mutaciones funcionales en factores de coagulación o pérdida de mutaciones funcionales en las rutas de anticoagulación o fibrinolíticas.

La trombosis se ha asociado a diversos tipos de tumor, por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer de mama, tumores de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumores malignos gastrointestinales, y linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en los pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo particular de cáncer en la población general (Levitan, N. *et al.*, Medicina (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levina 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 cánceres más comúnmente asociados a trombosis en el hombre son cáncer

de próstata, colorrectal, cerebro, y pulmón y en la mujer son cáncer de mama, ovario, y pulmón. La tasa observada de tromboembolia venosa (VTE) en pacientes de cáncer es significativa. La variación de las tasas de VTE entre diferentes tipos de tumor está relacionada de forma más probable con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer con riesgo de trombosis pueden poseer cualquiera o la totalidad de los siguientes factores de riesgo: (i) el estadio de cáncer (es decir, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres en vena central, (iii) cirugía y terapias anticáncer incluyendo quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. De ese modo, es una práctica clínica habitual dosificar a pacientes que tienen tumores avanzados con heparina o heparina de bajo peso molecular para evitar trastornos tromboembólicos. Se han aprobado diversas preparaciones de heparina de bajo peso molecular por la FDA para estas indicaciones.

Existen tres situaciones clínicas principales cuando se considera la prevención de VTE en un paciente médico con cáncer: (i) el paciente está postrado durante períodos prolongados de tiempo; (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente está con catéteres en vena central permanentes. La heparina sin fraccionar (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes antitrombóticos eficaces en pacientes de cáncer que experimentan 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 los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, se puede determinar usando la serina proteasa purificada relevante, respectivamente, y un sustrato sintético apropiado. La tasa de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por acción de la serina proteasa relevante se midió tanto en ausencia como en presencia de los compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (para nitroanilina), que se monitorizó espectrofotométricamente por medida del aumento de absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (amino metilcumarina), que se monitorizó espectrofluorométricamente por medida del aumento de emisión a 460 nm con excitación a 360 nm. Una disminución en la tasa de absorbancia o un cambio de fluorescencia en presencia de inhibidor es indicativo de inhibición enzimática. El experto en la materia conoce tales métodos. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante inhibidora, K_i.

Las determinaciones de factor XIa se realizaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM, y PEG 8000 al 0,1 % (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se realizaron usando Factor XIa purificado humano con una concentración final de 75-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® o AnaSpec) con una concentración de 0,0002-0,001 M.

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

Las determinaciones de factor IXa se realizaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro sódico 0,1 M, Refludán 0,0001 M (Berlex), base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. Se añadió Refludán para inhibir las pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales de Factor IXa humano. Las determinaciones se realizaron usando Factor IXa purificado humano (Haematologic Technologies) con una concentración de ensayo final de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) con una concentración de 0,0004-0,0005 M.

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

Las determinaciones de factor XIIa se realizaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM, y PEG 8000 al 0,1 %. Las determinaciones se realizaron usando Factor XIIa purificado humano con una concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y el sustrato sintético SPECTROZYME® #312 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; American Diagnostica) con una concentración de 0,00015 M.

Las determinaciones de calicreína plasmática se realizaron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro sódico 0,1-0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se realizaron usando calicreína humana purificada (Enzyme Research Laboratories) con una concentración de ensayo final de 200 pM y el sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) con una concentración de 0,00008-0,0004 M. El valor de K_m usado para el cálculo de K fue de 0,00005 a 0,00007 M.

Las determinaciones de trombina se realizaron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se realizaron usando alfa trombina humana purificada

(Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) con una concentración de ensayo final de 200-250 pM y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) con una concentración de 0,0002-0,00026 M.

La constante de Michaelis, K_m, para la hidrólisis del sustrato por acción de cada proteasa, se determinó a 25 ºC usando el método de Lineweaver y Burk. Los valores de Ki se determinaron permitiendo que la proteasa reaccionara con el sustrato en presencia del inhibidor. Se dejó que las reacciones transcurrieron durante períodos de 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa) y se midieron las velocidades (tasa de cambio de la absorbancia o la fluorescencia frente al tiempo). Se usaron las siguientes relaciones para calcular los valores de K_i:

$(v_o-v_s)/v_s = I/(Ki(1 + S/K_m))$ para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o
$v_s/vo = A + ((B-A)/1 + ((CI_{50}/(I)n)))$; y
$K_i= CI_{50}/(1 + S/K_m)$ para un inhibidor competitivo

donde:

v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;
v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;
I es la concentración de inhibidor;
A es la actividad mínima remanente (habitualmente fijada en cero);
B es la actividad máxima remanente (habitualmente fijada en 1,0);
n es el coeficiente de Hill, una medida del número y la cooperatividad de los sitios potenciales de unión del inhibidor;
CI_{50} es la concentración de inhibidor que produce un 50 % de inhibición en las 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 para el sustrato.

La selectividad de compuesto se puede evaluar tomando la relación del valor de K_i para una proteasa dada con respecto al valor de K_i para la proteasa de interés (es decir, la selectividad para FXIa frente a la proteasa P = K_i para la proteasa P/ K_i para FXIa). Los compuestos con relaciones de selectividad > 20 se consideran selectivos. Los compuestos con relaciones de selectividad > 100 se consideran preferentes, y los compuestos con relaciones de selectividad > 500 son más preferentes.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación se puede determinar usando un ensayo de coagulación convencional o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación del plasma en presencia de inhibidor es indicativo de 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 requerida para aumentar el tiempo de coagulación en un 50 o 100 por ciento, respectivamente. Los valores de CI1,5x o CI2x se encuentran mediante interpolación lineal a partir de gráficas del tiempo de coagulación relativo frente a la concentración de inhibidor usando la concentración de inhibidor que corresponde a CI1,5x o CI2x.

Los tiempos de coagulación se determinan usando plasma humano normal citrado así como plasma obtenido de diversas especies animales de laboratorio (por ejemplo, rata, o conejo). Se diluye un compuesto en plasma comenzando con una solución de trabajo en DMSO 10 mM. La concentración final de DMSO es menos de un 2 %. Los ensayos de coagulación de plasma se llevan a cabo en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). De forma similar, los tiempos de coagulación se pueden determinar a partir de especies animales de laboratorio o seres humanos dosificados con los compuestos de la invención.

El Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (aPTT) se determina usando ALEXIN® (Trinity Biotech, Irlanda) o ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) siguiendo las indicaciones del prospecto. Se calienta el plasma (0,05 ml) a 37 ºC durante 1 minuto. Se añade ALEXIN® o ACTIN® (0,05 ml) al plasma y se incuba durante un período adicional de 2 a 5 minutos. Se añade 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 añade cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.

El Tiempo de Protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (Tromboplastina C Plus, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las indicaciones del prospecto. Se calienta el plasma (0,05 ml) a 37 ºC durante 1 minuto. Se añade 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 añade la tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

Los Ejemplos mostrados a modo de ejemplo desvelados posteriormente se sometieron a ensayo en el ensayo de Factor XIa descrito anteriormente y se descubrió que tienen actividad inhibidora de Factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de Factor XIa (valores de Ki) de ≤ 10 μM (10000 nM). La siguiente Tabla 1 enumera los valores de Ki del Factor XIa medidos para los siguientes ejemplos.

Tabla 1

Ejemplo n.º	Ki Factor XIa (nM)
1	38,69
3	21,28
9	< 5,00
14	579,80
16	332,20
24	169,6
29	552,60
30	< 5,00
34	21,43
47	< 5,00
50	3372,00
61	341,90
65	49,16
66	533,90
78	< 5,00
80	20,12
89	< 5,00
93	950,90
98	132,20
108	< 5,00
120	291,10
132	< 5,00
146	24,81
150	36,97
152	100,00
160	3530,00
173	< 5,00
188	3862,00
191	< 5,00

B. Ensayos *in vivo*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos se puede determinar usando modelos de trombosis *in vivo* relevantes, incluyendo Modelos de Trombosis de la Arteria Carótida Inducidos Eléctricamente *In Vivo* y Modelos de Trombosis por Shunt Arterio-venoso de Conejo *In Vivo*.

a. Modelo de Trombosis de la Arteria Carótida Inducido Eléctricamente (ECAT) *In Vivo*

El modelo de ECAT de conejo, descrito por Wong *et al.* (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)), se puede usar en este estudio. Se anestesian conejos blancos de Nueva Zelanda macho con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se complementan según sea necesario. Se coloca una sonda electromagnética de flujo en un segmento de una arteria carótida aislada para monitorizar el flujo de sangre. Se administran los agentes de ensayo o el vehículo (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento de fármaco antes del inicio de la trombosis se usa para el modelo de la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de formación de trombos, mientras que la dosificación después del inicio se usa para el modelo de la capacidad de tratar 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 sanguíneo de la carótida se mide de forma continua durante un período de 90 min para monitorizar la oclusión inducida por trombos, el flujo sanguíneo total de la carótida durante 90 min se calcula mediante la regla trapezoidal. A continuación se determina el flujo medio de la carótida durante 90 min por conversión del flujo sanguíneo total de la carótida durante 90 min a porcentaje de flujo sanguíneo total de la carótida de control, que sería el resultado si se hubiera mantenido de forma continua el flujo sanguíneo de control durante 90 min. El valor de DE_{50} (dosis que aumenta el flujo sanguíneo medio de la carótida durante 90 min en un 50 % del control) de los compuestos se estima mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados que usa la ecuación sigmoidea de Hill para E_{max} (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Modelo de Trombosis por Shunt Arterio-venoso (AV) de Conejo *In Vivo*

El modelo de shunt AV de conejo, descrito por Wong *et al.* (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:351-357 (2000)), se puede usar en este estudio. Se anestesian conejos blancos de Nueva Zelanda macho con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se complementan según sea necesario. Se aíslan la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral y se cateterizan. Se conecta un dispositivo de shunt AV lleno de solución salina entre las cánulas arterial femoral y venosa femoral el dispositivo de shunt AV consiste en una pieza externa de tubo de tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). El shunt AV también contiene un hilo de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Eticon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través del shunt AV a la vena femoral. La exposición de la sangre que fluye al hilo de seda induce la formación de un trombo considerable. Cuarenta minutos después, el shunt se desconecta y el hilo de seda cubierto con trombos se pesa. Se administran agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes de la apertura del shunt AV. El porcentaje de inhibición de la formación de trombos se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de DI_{50} (dosis que produce un 50 % de inhibición de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados que usa la ecuación sigmoidea de Hill para E_{max} (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

El efecto antiinflamatorio de estos compuestos se puede demostrar en un ensayo de extravasación de colorante Azul de Evans usando ratones deficientes en inhibidor de C1-esterasa. En este modelo, los ratones se dosifican con un compuesto de la presente invención, se inyecta colorante Azul de Evans a través de la vena de la cola, y se determina la extravasación de colorante azul por medios espectrofotométricos a partir de extractos de tejidos.

La capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, como se observa durante procedimientos cardiovasculares en bomba, se puede someter a ensayo en sistemas de perfusión *in vitro*, o mediante procedimientos quirúrgicos en bomba de mamíferos grandes, incluyendo perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, pérdida reducida de plaquetas, complejos reducidos de plaquetas/glóbulos blancos, niveles reducidos en plasma de neutrófilo elastasa, activación reducida de factores de complemento, y activación y/o consumo reducido de proteínas de activación por contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, quininógeno de alto peso molecular, inhibidores de C1-esterasa).

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, en particular trombina humana, calicreína plasmática humana y plasmina humana. A causa de su acción inhibidora, estos compuestos se indican para su uso en la prevención o el tratamiento de reacciones fisiológicas, que incluyen coagulación sanguínea, fibrinolisis, regulación de la presión sanguínea e inflamación, y curación de heridas catalizada por las clases de enzimas mencionadas anteriormente. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de actividad de trombina elevada de las serina proteasas mencionadas anteriormente, tales como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de sangre a plasma con fines diagnósticos u otros fines comerciales.

V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación temporizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, usando todas ellas formas de dosificación bien conocidas por los expertos habituales en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes,

agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores que están dentro del ámbito de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se va a formular; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la ruta destinada de administración de la composición; y la indicación terapéutica a la que se va a dirigir. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, tales como ingredientes adicionales que se incluyen en la formulación por diversas razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. (1990).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo o ruta de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

A modo de directriz general, la dosificación oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, y lo más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Intravenosamente, las dosis más preferentes variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria individual, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular, o subcutánea). Cuando se administran por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede dar de forma continua o intermitente. Además, la formulación se puede desarrollar para suministro intramuscular y subcutáneo que asegure una liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de rutas transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administran en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente en el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran por lo general en una mezcla con diluyentes, excipientes, o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma destinada de administración, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, elixires, y jarabes orales, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral 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, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes adecuados. Algunos aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Algunos lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidefenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico,

poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente de forma ordinaria en una cantidad de aproximadamente un 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Se pueden usar diluyentes similares para preparar comprimidos por compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar en forma de productos de liberación sostenida para proporcionar liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos preparados por compresión se pueden revestir con azúcar o revestir con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o se puede aplicar un revestimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener un colorante y aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

General, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa (glucosa) acuosa, y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y si fuera necesario, sustancias tampón. Son agentes estabilizantes adecuados agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico, o ácido ascórbico, ya sea solos o combinados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propil parabeno, y clorobutanol.

Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

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

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo de directriz general, por lo general una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 miligramo del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

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

Particularmente cuando se proporciona en forma de una unidad de dosificación individual, existe el potencial de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación individual se formulan de un modo tal que aunque los ingredientes activos se combinen en una unidad de dosificación individual, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimice (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener un revestimiento entérico. Mediante el revestimiento entérico de uno de los ingredientes activos, no solo es posible minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de un modo tal que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que se libere en el intestino. Uno de los ingredientes activos también se puede revestir con un material que influya en la liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirva para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, se puede aplicar además un revestimiento entérico al componente de liberación sostenida de un modo tal que la liberación de este componente se produzca solo en el intestino. Otro enfoque más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente está revestido con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también está revestido con un polímero tal como una calidad de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados

que se conocen en la técnica, con el fin de separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional para la interacción con el otro componente.

Estas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, tanto si se administran en una forma de dosificación individual como si se administran en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma forma, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez en posesión de la presente divulgación.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre abridores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores del intercambiador de sodio hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de reemplazo de hormonas, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y de enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona de crecimiento y/o secretágogos de hormona de crecimiento, miméticos de tiroides, agentes antiinfectivos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes que disminuyen colesterol/lípidos y terapias del perfil de lípidos, y agentes que imitan precondicionamiento isquémico y/o miocardio aturdido, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los canales de potasio, un agente reductor de colesterol/lípidos, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre warfarina, heparinas sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofibán, eptifibatida, abciximab, melagatrán, ximelagatrán, disulfatohirudina, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa, y estreptoquinasa, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas de receptores beta-adrenérgicos, antagonistas del receptor ETA, antagonistas dobles de los receptores ETA/AT-1, inhibidores de renina (alisquerina) e inhibidores de vasopeptidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores del cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, antagonistas del inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de fibrinolisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, e inhibidores del factor Xa, o un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueadores de GPIIb/IIIa, bloqueadores de GP Ib/IX, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas del receptor EP3 de prostaglandina E2, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores de fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor $P2Y_1$, antagonistas de $P2Y_{12}$, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa 1, y aspirina, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se pretende indicar que el compuesto de la presente invención y los uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran concurrentemente al mamífero que se va a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos de tiempo. De ese modo, cada componente se puede administrar por separado pero lo suficientemente cercano en el tiempo de forma que proporcione el efecto terapéutico deseado.
Los compuestos que se puede administrar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, agentes antitrombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipidémicos, agentes antihipertensivos, y agentes antiisquémicos.

Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (ya sea heparina sin fraccionar o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible en el mercado, por ejemplo LOVENOX®), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa que incluyen hirudina y argatrobán, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA®, apixabán, rivaroxabán, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, y los desvelados en los documentos de Patente WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919, y WO 00/076970), inhibidores del factor XIa, e inhibidores de TAFI y PAI-1 activados conocidos en la técnica.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, por inhibición de la agregación, adhesión o secreción de contenido de gránulos de plaquetas. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, droxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfinpirazona, sulindac, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. De los AINE, son preferentes aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofibán, eptifibatida, abciximab, e integrelina), antagonistas del receptor A2 de tromboxano (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de la tromboxano A sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol), e inhibidores de PDE-V (tales como sildenafilo), antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831), y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor ADP (adenosina difosfato), preferentemente antagonistas de los receptores purinérgicos $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$, siendo incluso más preferente $P2Y_{12}$. Los antagonistas del receptor $P2Y_{12}$ preferentes incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, y cangrelor, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. También son compuestos preferentes ticlopidina y clopidogrel dado que se conoce que son más suaves que la aspirina en el tracto gastrointestinal en uso. Clopidogrel es un agente incluso más preferente.

Un ejemplo preferente es una combinación triple de un compuesto de la presente invención, aspirina, y otro agente antiplaquetario. Preferentemente, el agente antiplaquetario es clopidogrel o prasugrel, más preferentemente clopidogrel.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes antitrombina), como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa trombina. Mediante la inhibición de la trombina, se interrumpen diversos procesos mediados por trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas, y/o la secreción de contenidos granulares de las plaquetas incluyendo serotonina) y/o la formación de fibrina. El experto en la materia conoce diversos inhibidores de trombina y se contempla que estos inhibidores se usen en combinación con los presentes compuestos. Tales inhibidores incluyen, pero no se limitan a, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobán, dabigatrán, AZD-0837, y los desvelados en los documentos de Patente WO 98/37075 y WO 02/044145, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y peptídicos de ácido borónico, tales como derivados C-terminales de ácido a-aminoborónico de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los análogos correspondientes de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de hirudina, denominados en el presente documento hirúlogos, tales como disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan coágulos sanguíneos (trombo). Tales agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa, y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de inhibidores de activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activada, inhibidores de alfa-2-antiplasmina, y complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilado, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere a complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilado, como se describe, por ejemplo, en el documento de Solicitud de Patente Europea n.º 028.489. El término uroquinasa, como se usa en el presente documento, pretende indicar uroquinasa de cadena tanto doble como sencilla, denominándose también la última prouroquinasa.

Algunos ejemplos de agentes reductores de colesterol/lípidos adecuados y terapias del perfil de lípidos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) (por ejemplo, HOE-402, inhibidores de PCSK9), secuestradores de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados del mismo (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor de ácido nicotínico), derivados de ácido fenofíbrico (por

ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores de los receptores alfa activados por proliferador de peroxisomas (PPAR), moduladores de PPARdelta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPARgamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen funcionalidad múltiple para modular las actividades de diversas combinaciones de PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta, probucol o derivados del mismo (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador de tipo C 1 de Niemann-Pick (por ejemplo, ezetimiba), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de escualeno sintasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o mezclas de los mismos, inhibidores de acil coenzima A: colesteril aciltransferasa 1 (ACAT), inhibidores de ACAT2, inhibidores dobles de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácidos biliares ileales (o inhibidores del transporte de ácidos biliares codependiente de sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, moduladores del receptor X alfa hepático (LXR), moduladores de LXR beta, moduladores dobles de LXR alfa/beta, 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 usado en la margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial, y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte de colesterol de reserva (por ejemplo, derivados de apoAI o péptidos miméticos de apoAI).

Los compuestos de la presente invención también son útiles como estándares o compuestos de referencia, por ejemplo como un estándar o control de calidad, en pruebas o ensayos que implican la inhibición de trombina, factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática. Tales compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implique trombina, factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática. 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 una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se llevara a cabo de forma apropiada y proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo fuera un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para someter a ensayo su eficacia.

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

Los compuestos de la presente invención extremadamente potentes y selectivos, los que tienen valores de K_i menores o iguales a 0,001 μM frente a la proteasa diana y mayores o iguales que 0,1 μM frente a las demás proteasas, también se pueden usar en ensayos diagnósticos que impliquen la cuantificación de trombina, factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, la cantidad de Factor XIa en muestras de suero se podría determinar por valoración cuidadosa de la actividad de proteasa en presencia del sustrato cromogénico relevante, S2366, con un inhibidor potente y selectivo de Factor XIa de la presente invención.

La presente invención también incluye un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se pretende que artículo de fabricación incluya, pero no se limite a, 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 el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. Ubicado dentro del primer y segundo recipientes significa que el respectivo recipiente contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, transporte y/o sellado individual/a granel. Se pretende que el primer recipiente cubra una botella, tarro, vial, frasco, jeringa, tubo (por ejemplo, para la preparación de crema), o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar, o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es el que se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos de segundo recipiente incluyen, pero no se limitan a, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cajas, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsitas, y sacos. El prospecto se puede unir físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas, u otro método de unión, o puede descansar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Alternativamente, el prospecto se ubica en el exterior de segundo recipiente. Cuando se ubica en el exterior del segundo recipiente, es preferente que el prospecto se una físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas, u otro método de unión. Alternativamente, puede ubicarse adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin unirse físicamente.

El prospecto es una etiqueta, marca, señal, etc. que enumera la información relativa a la composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente. La información enumerada se determinará habitualmente por parte de la agencia reguladora que gobierne el área en la que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto se puede hacer de cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, película delgada metálica, papel o plástico con la parte posterior adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se pretende que sean limitantes de la misma. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos que se describen en el presente documento.

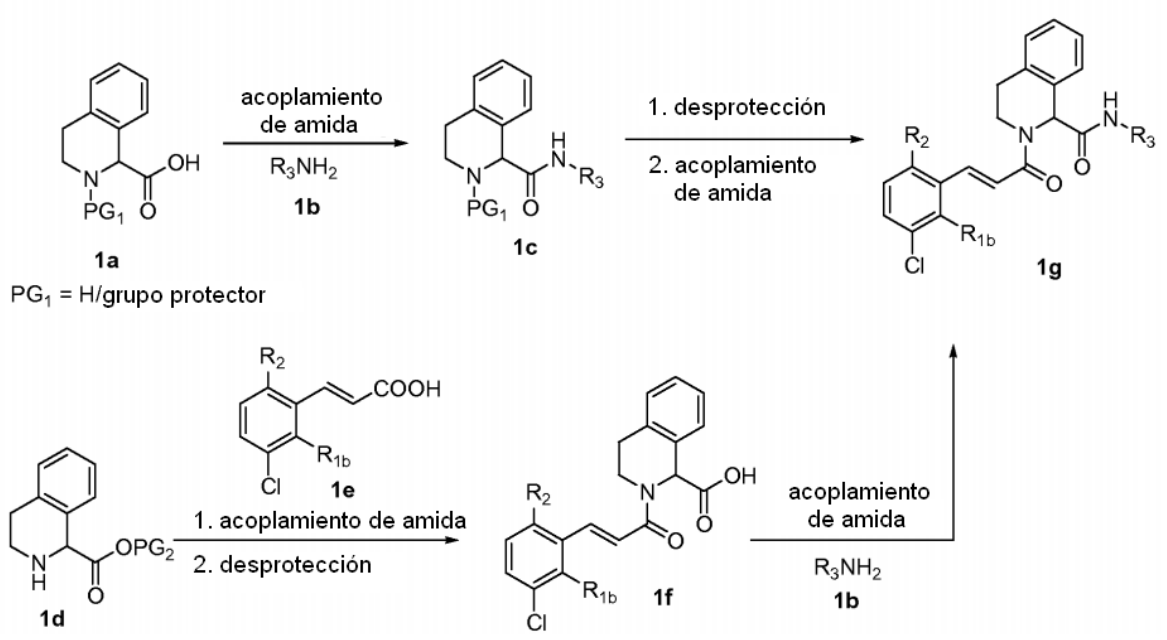
VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante numerosos métodos disponibles para los expertos en la materia en la química orgánica (Maffrand, J. P. *et al.*, Heterocycles, 16(1):35-7 (1981)). Los esquemas de síntesis generales para la preparación de los compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no se pretende que limiten las posibles técnicas que un experto en la materia pueda usar para preparar los compuestos que se desvelan en el presente documento. Los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia. Además, las diversas etapas en la síntesis se pueden llevar a cabo en una secuencia alternativa con el fin de proporcionar el compuesto o compuestos deseados.

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos que se describen en los esquemas generales se dan en la sección de compuestos intermedios y ejemplos que se expone posteriormente en el presente documento. Los compuestos de ejemplo se preparan por lo general en forma de mezclas racémicas. La preparación de compuestos homoquirales se puede llevar a cabo mediante técnicas conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar por separación de productos racémicos mediante HPLC preparativa en fase quiral. Alternativamente, los compuestos de ejemplo se pueden preparar mediante métodos conocidos por dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero no se limitan a, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioméricamente enriquecidos después de la escisión del auxiliar quiral.

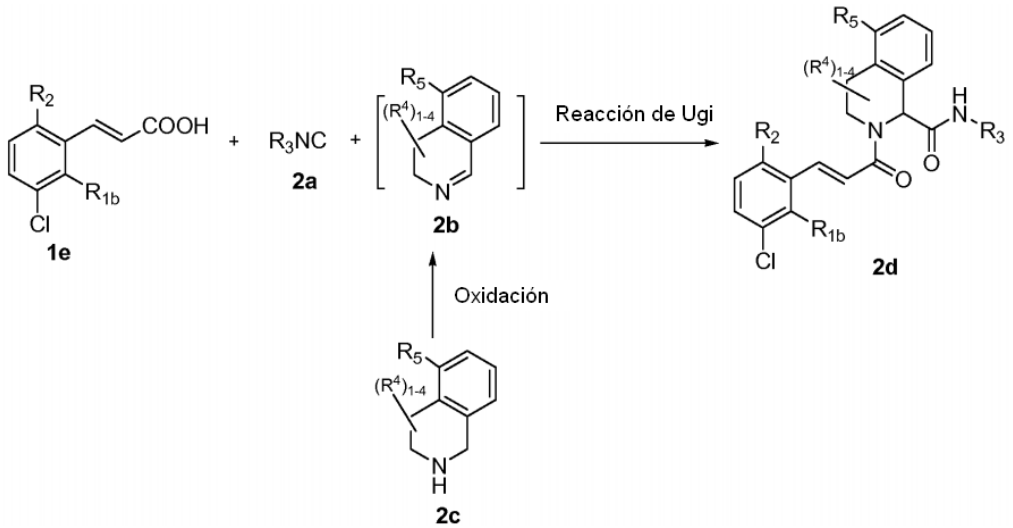
El Esquema 1 ilustra algunas aproximaciones a la síntesis de los compuestos de Fórmula (I). La amida **1c** se puede preparar por acoplamiento de amida del ácido **1a** disponible en el mercado o fácilmente accesible y la anilina **1b** fácilmente accesible usando métodos usados habitualmente en la bibliografía, tales como T3P/base, HOAt/EDC/base y/o $POCl_3$, piridina. La desprotección del grupo protector PG_1 usando condiciones apropiadas conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica, seguido del acoplamiento con el ácido **1e** puede producir los compuestos de fórmula **1g**. Alternativamente, el acoplamiento de la amina **1d** con el ácido **1e** seguido de desprotección puede dar el ácido **1f**. El acoplamiento del ácido **1f** con la amina **1b** mediante procedimientos convencionales de acoplamiento peptídico puede producir compuestos de fórmula **1g**. La funcionalización apropiada de los compuestos intermedios usados en la presente invención para preparar los compuestos de fórmula **1g** se puede conseguir a través de las reacciones de Suzuki, Buchwald, Ullman o Mitsunobu o reacciones sencillas conocidas por los expertos en la materia.

Esquema 1:



El Esquema 2 describe un método alternativo para acceder a los compuestos de la presente invención. La reacción del ácido **1e**, el isocianuro **2a**, y la imina **2b** puede proporcionar el producto de Ugi **2d** (Schuster, I. *et al.*, Letters in Organic Chemistry, 4(2):102-108 (2007)). La oxidación selectiva de la tetrahidroisoquinolina **2c** usando métodos conocidos tales como MnO_2 (Aoyama, T. *et al.*, Synlett, 1:35-36 (1998)) puede producir la imina **2b**, que a continuación se puede usar mediante los procedimientos de acoplamiento de Ugi de tres componentes descritos anteriormente. Los procedimientos de acoplamiento de Ugi se pueden usar ampliamente con otros compuestos intermedios derivados de imino contenidos en la presente invención. Las manipulaciones adicionales de los productos derivados de Ugi pueden proporcionar los compuestos de la presente invención.

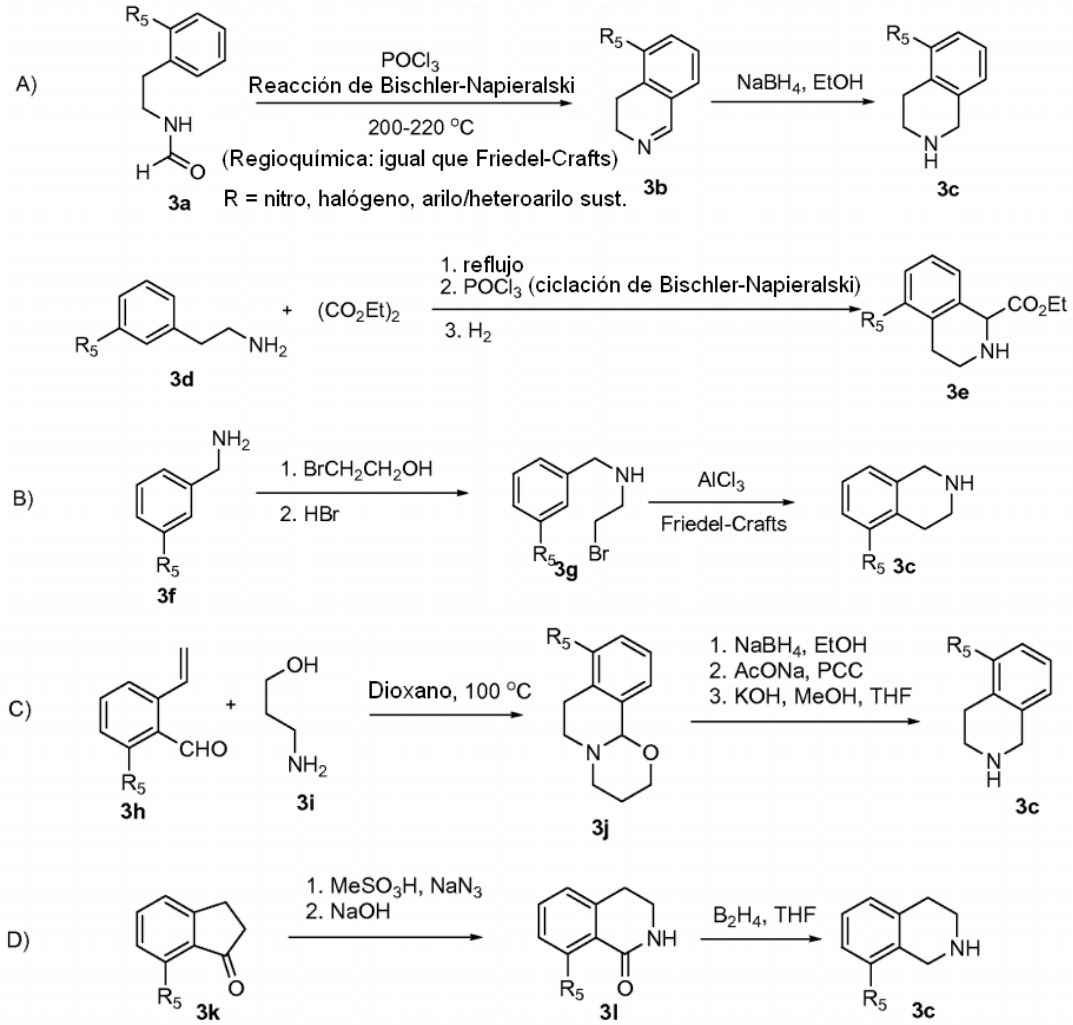
Esquema 2:

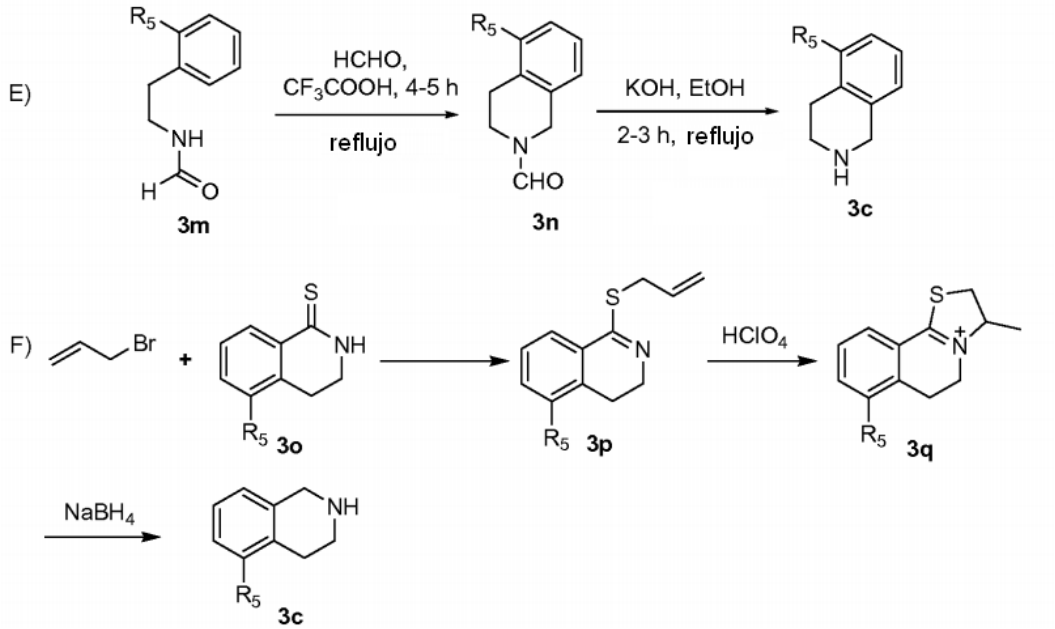


El Esquema 3 describe métodos para preparar los compuestos intermedios de tetrahidroisoquinolina **3c** y **3e**. El Método A usa ciclación de Bischler-Napieralski para acceder a compuestos tales como el compuesto intermedio **3c** (Al-Hiari, Y. M. *et al.*, Journal of Heterocyclic Chemistry, 42(4): 647-659 (2005)) o **3e** (Zalan, Z. *et al.*, Tetrahedron, 62(12): 2883-2891 (2006)). El Método B usa la reacción de alquilación de Friedel-Crafts para acceder a compuestos tales como el compuesto intermedio **3c** (Topsom, R. D. *et al.*, Journal of the Chemical Society [Section] D: Chemical Communications, 15:799 (1971)). Alternativamente, como se describe en el Método C, la ciclación del compuesto intermedio **3h** y 3-aminopropanol (**3i**) puede proporcionar **3j**. La reducción con $NaBH_4$, seguida de oxidación PCC

proporciona β-aminoaldehído, que se puede convertir en **3c** en condiciones básicas (Umetsu, K.; Asao, N., Tetrahedron Letters, 49(17): 2722-2725 (2008)). En el Método D, la lactama **3l** se puede sintetizar a partir de la cetona **3k** mediante transposición de Beckmann. La reducción de **3l** puede proporcionar compuestos intermedios tales como **3c** (Vernier, J. *et al.*, documento de Patente WO 2008024398 (2008)). En el Método E, la dihidroisoquinolina carbaldehído (**3m**) se convirtió en **3c** en condiciones básicas (Martin, S. *et al.*, documento de Patente WO 2006134143 (2006)). En el Método F, la dihidroisoquinolinationa se convirtió en **3c** tratando la tiona **3o** con bromopropeno seguido de tratamiento con ácido perclórico y borohidruro sódico (Mohinder, B, *et al.*, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 18B (4); 312-15 (1979)).

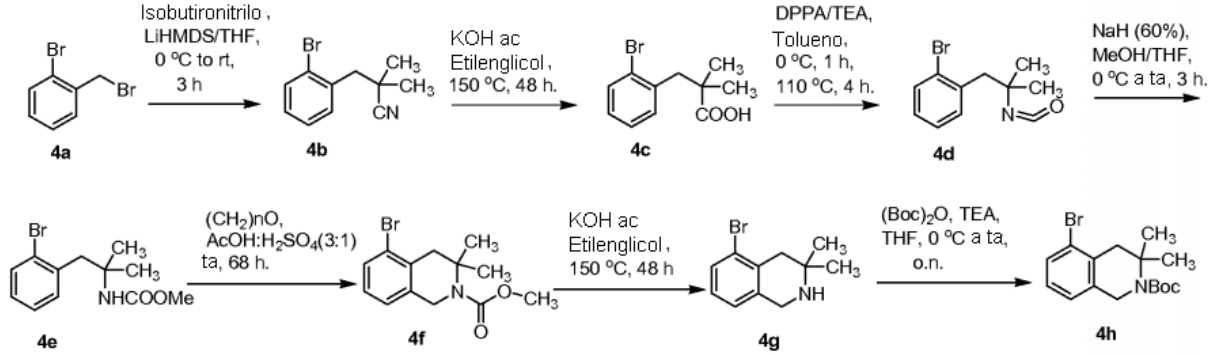
Esquema 3:





La preparación de análogos de THQ sustituidos se muestra en el Esquema 4. El bromuro **4a** se puede convertir en el nitrilo **4b** en condiciones de litiación. La hidrólisis en condiciones básicas conduciría al ácido **4c**, que se puede convertir en el carbamato **4e** a través de una transposición de Curtius. La formación del compuesto intermedio de THQ **4f** se puede conseguir a continuación por tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico (Bigge, C. F. *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 3(1): 39-42 (1993)). La desprotección del carbamato **4f** seguida de protección con Boc_2O proporcionaría el compuesto intermedio **4h**, que se puede someter a la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un boronato o ácido borónico apropiado o a los procesos de acoplamiento de Stille conocidos por los expertos en la materia.

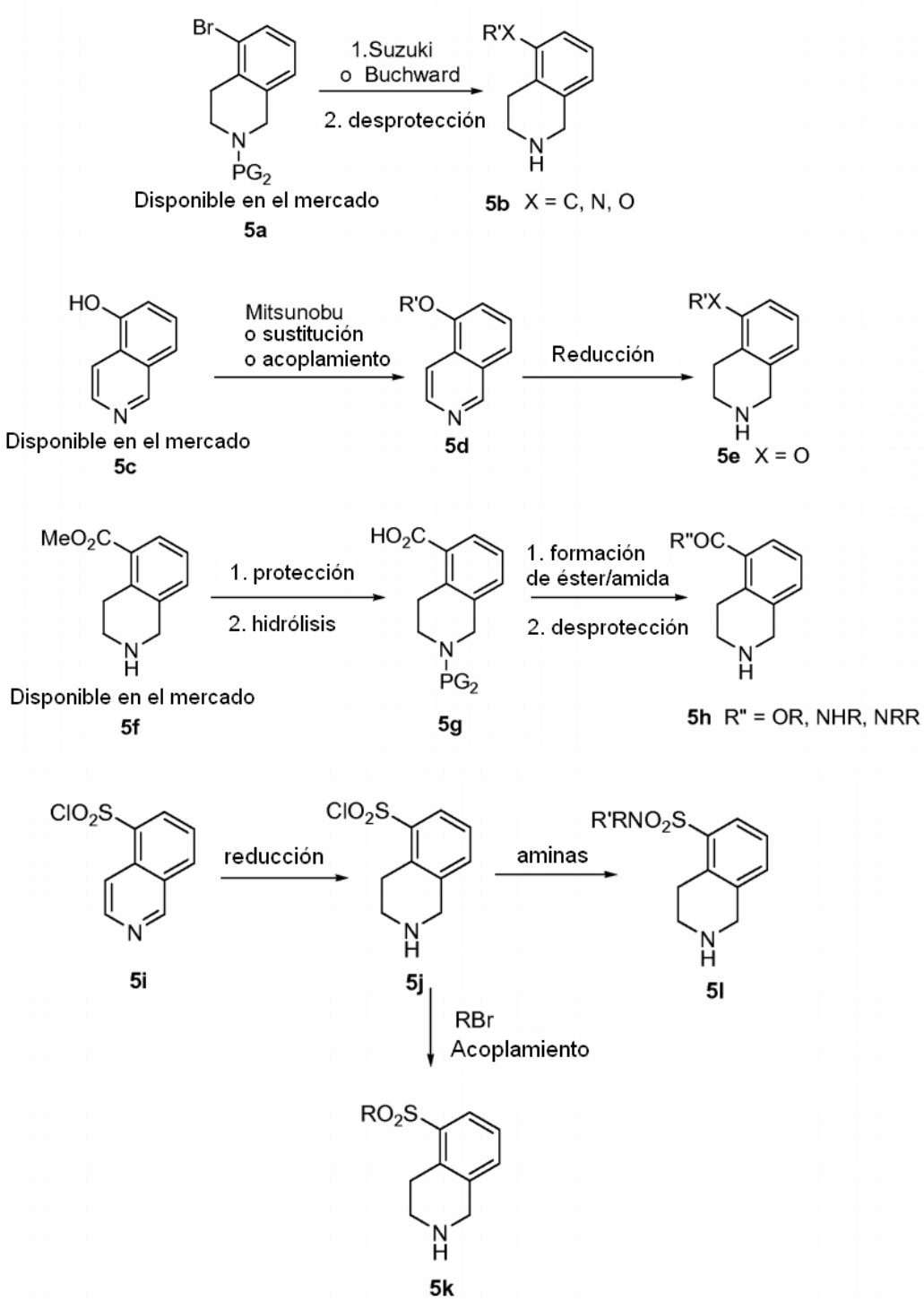
Esquema 4:



El Esquema 5 describe la funcionalización en los compuestos intermedios **3c** a través de reacciones de acoplamiento, tales como reacciones de Suzuki, Buchwald, Ullman o Mitsunobu o reacciones de sustitución cuando están presentes grupos halógeno e hidroxilo en el anillo aromático. Los ésteres o las amidas **5h** se pueden sintetizar a partir de los ésteres **5f** disponibles en el mercado o se pueden obtener a través de reacciones convencionales que implican reacciones de compuestos organometálicos del halógeno con CO_2. La reducción de la isoquinolina **5d** o **5i** usando condiciones de la bibliografía, tales como H_2/PtO_2 (Schlittler, E.; Muller, J. Helv. Chim. Acta., 31:914-924 (1948)), Na/NH_3 (la reducción de Birch de compuestos aromáticos. Rabideau, P. W. *et al.*, Organic Reactions, 42 (1992)) puede proporcionar tetrahidroisoquinolinas. Se puede acceder a la sulfonamida **5l** a través del cloruro de sulfonilo **5i** fácilmente disponible. Las sulfonas **5k** se pueden preparar a través de acoplamiento con haluros de alquilo usando condiciones tales como reacciones de acoplamiento mediadas por Zn (Sun, X. *et al.*, Synthetic Communications, 28(10): 1785-1791 (1998)). Alternativamente, se puede acceder fácilmente a las sulfonas a través de la oxidación de los derivados de tioalquilo con MCPBA. Se debería observar que se puede adoptar fácilmente la misma secuencia de reacciones para otros compuestos de tipo THQ cuando el fenilo se reemplaza con un anillo heterocíclico de 5 y/o 6 miembros. En estos casos, se pueden adoptar etapas apropiadas conocidas por los expertos en la materia de síntesis

orgánica para preparar los compuestos intermedios de la presente invención.

Esquema 5:



La purificación de compuestos intermedios y productos finales se llevó a cabo mediante cromatografía en fase normal o inversa. La cromatografía en fase normal se llevó a cabo usando cartuchos de SiO_2 preempaquetados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa en fase inversa se llevó a cabo usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de ACN, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de ACN, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (98 % de agua, 2 % de ACN, 0,05 % de TFA) y Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,05 % de TFA, UV 220 nm).

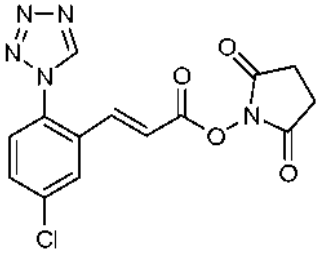
A menos que se indique otra cosa, los análisis de los productos finales se llevaron a cabo mediante HPLC analítica en fase inversa.

Método A: la mayoría de los procesos de HPLC analítica fueron: SunFire (4,6 x 150 mm) (gradiente de 15 min - 95:5 de H_2O / ACN a 95:5 de ACN/H_2O-0,05 % de TFA).

Método B: una minoría de procesos de HPLC analítica fueron: Zorbax (4,6 x 75 mm) (gradiente de 8 min -10:90 de MeOH / H_2O a 90:10 de MeOH / H_2O, 0,2 % de H_3PO_4).

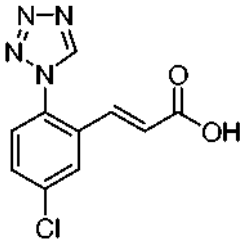
La mayoría de los procesos de espectros de masas se realizaron usando fenomenex Luna C18 (2 x 30 mm) (gradiente de 2 min de 90 % de H_2O /10 % de MeOH / 0,1 % de TFA a 90 % de MeOH /10 % de H_2O /0,1 % de TFA).

Compuesto intermedio 1: (E)-3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo



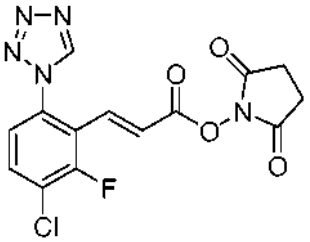
La síntesis se describió como el Compuesto intermedio 1 en el documento de Solicitud Internacional PCT, WO 2009/114677 publicado el 17/09/09.

Compuesto intermedio 2: Ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico



La síntesis se describió como el Compuesto intermedio 1B en el documento de Solicitud Internacional PCT, WO 2009/114677 publicado el 17/09/09.

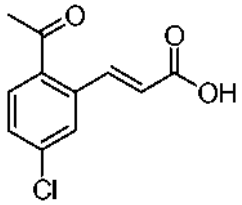
Compuesto intermedio 3: Éster de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo del ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico



Compuesto intermedio 3A: ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrílico: la síntesis del Compuesto intermedio 3A se describió como el Compuesto intermedio 7 en el documento de Solicitud Internacional PCT, WO 2009/114677 publicado el 17/09/09.

Compuesto intermedio 3: a una mezcla ligeramente turbia del Compuesto intermedio 3A (1,0 g, 3,72 mmol) en THF (18,70 ml) y DMF (1,870 ml) se añadieron 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (0,471 g, 4,09 mmol) y DIC (0,638 ml, 4,09 mmol). La reacción se agitó a ta y se formó un precipitado de color blanco en el tiempo suplementario. El sólido se recogió por filtración con succión y se lavó con MeOH y H_2O. A continuación el sólido se secó al vacío para dar el Compuesto intermedio 3 (0,98 g, 72 %), en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = *8,12 Hz,* 1H), 7,72 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 16,23 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 16,51 Hz, 1H), 2,84 (s, 4 H) ppm. EM (ESI) m/z: 366,2 $(M+H)^+$.

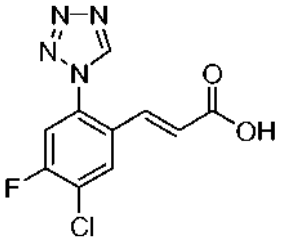
Compuesto intermedio 4: Ácido (E)-3-(2-acetil-5-clorofenil)acrílico



Compuesto intermedio 4A: (E)-3-(2-acetil-5-clorofenil)acrilato de *terc*-butilo: a una solución desgasificada de 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanona (1,0 g, 4,28 mmol), tributilamina (2,041 ml, 8,57 mmol), y acrilato de *terc*-butilo (1,255 ml, 8,57 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron paladio sobre carbono (0,456 g, 0,428 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0,096 g, 0,428 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se filtró y el sólido se aclaró con DMF. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O (2 x), solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó el Compuesto intermedio 4A (0,760 g, 63 %), en forma de un aceite de color pardo. EM (ESI) m/z: 225,0 $(M-C_4H_8+H)^+$.

Compuesto intermedio 4: una solución del Compuesto intermedio 4A (0,048 g, 0,171 mmol) en TFA/DCM al 50 % (2 ml) se agitó a ta. Después de 1 h, la reacción se concentró para dar el Compuesto intermedio 4 (0,038 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 225,1 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 5: Ácido (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrílico



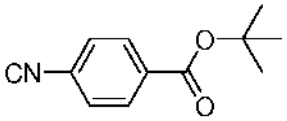
Compuesto intermedio 5A: 4-cloro-5-fluoro-2-yodoanilina: a 4-cloro-3-fluoroanilina (25 g, 0,17 mmol) en 250 ml de H_2O se añadió $NaHCO_3$ (21,6 g, 0,25 mmol). Después de enfriar a 0 ºC, se añadió yodo (43,5 g, 0,17 mmol). Después de 18 h a ta, se añadió una cantidad adicional de 10,8 g de yodo y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se extrajo con DCM (4 x 250 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de tiosulfato sódico (2 x 250 ml) y solución salina saturada (2 x 250 ml) y se secaron (Na_2SO_4). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio 47 g del Compuesto intermedio 5A. EM (ESI) m/z: 145,2 $(M+H)^+$. Es

Compuesto intermedio 5B: 1-(4-cloro-5-fluoro-2-yodofenil)-1H-tetrazol: al Compuesto intermedio 5A (47 g, 17,3 mmol) en AcOH (470 ml) se añadieron NaN_3 (33,76 g, 51,9 mmol) y ortoformiato de trimetilo (56,8 ml, 51,9 mmol). Después de 30 h, la reacción se vertió en agua en hielo, a continuación el sólido se retiró por filtración y se lavó con éter de petróleo para proporcionar 49 g del Compuesto intermedio 5B. EM (ESI) m/z: 324,8 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 5C: (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato de metilo: una solución del Compuesto intermedio 5B (100 g, 324,4 mmol) en ACN (1000 ml) se desgasificó con N_2. Se añadieron TEA (64 ml) y acrilato de metilo (60 ml) y la reacción se desgasificó adicionalmente. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (8 g, 11,8 mmol) y la reacción se calentó a 85 ºC durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio 25 g del Compuesto intermedio 5C. EM (ESI) m/z: 283,0 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 5: ácido (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrílico: al Compuesto intermedio 5C (5 g, 17,7 mmol) en MeOH (50 ml) y THF (25 ml) se añadió solución al 10 % de NaOH (25 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O. El pH se ajustó de 2 a 3 con HCl 1,5 N y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter de petróleo para proporcionar 2 g del Compuesto intermedio 5. EM (ESI) m/z: 269,0 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 6: 4-Isocianobenzoato de *terc*-butilo



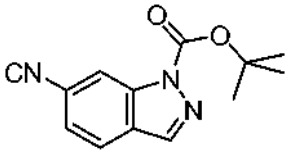
Compuesto intermedio 6A: 4-formamidobenzoato de *terc*-butilo: se combinaron 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (15,3 g, 79 mmol), DMAP (1,935 g, 15,84 mmol), N-metilmorfolina (15,67 ml, 143 mmol) en DCM (120 ml) y, después de enfriar a 0 ºC, se añadió lentamente ácido fórmico (9,11 ml, 238 mmol). Después de agitar 18 h, la reacción se concentró y a continuación se repartió con HCl 1 N (100 ml) y EtOAc (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml) y se secaron ($MgSO_4$). Se recogió un jarabe espeso de color amarillo (16 g) y se usó en la siguiente etapa.

Compuesto intermedio 6: al Compuesto intermedio 6A en THF (300 ml) se añadió TEA (33 ml, 238 mmol) y a continuación, después de enfriar a 0 ºC, se añadió lentamente $POCl_3$ (7,3 ml, 79 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 24 h, la reacción se repartió con EtOAc (200 ml) y $NaHCO_3$ acuoso diluido (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 10,4 g (65 %) del compuesto intermedio 6 en forma de un sólido de color verde. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 1,60 (s, 9 H) ppm.

Compuesto intermedio 7: 4-Isocianobenzonitrilo

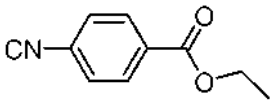
El Compuesto intermedio 7 se preparó de una forma similar al Compuesto intermedio 6 a partir de 4-isocianoanilina. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 - 7,84 (m, 2 H) 7,51 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H) ppm.

Compuesto intermedio 8: 6-Isociano-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



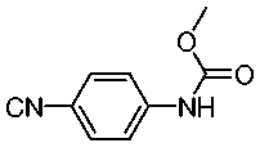
El Compuesto intermedio 8 se preparó de una forma similar al Compuesto intermedio 6 a partir de 6-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, *J* = 8,34 Hz), 7,28 - 7,40 (1 H, m), 1,74 (9 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 144 $(M+H\text{-tboc})^+$.

Compuesto intermedio 9: 4-Isocianobenzoato de etilo



El Compuesto intermedio 9 se preparó de una forma similar al Compuesto intermedio 6. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 4,40 (c, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 7,44 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 8,00 - 8,17 (m, 2 H) ppm. EM (ESI) m/z: 176 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 10: 4-Isocianofenilcarbamato de metilo



Compuesto intermedio 10A: 4-aminofenilcarbamato de 1-Boc-metilo: a 4-aminofenilcarbamato de *terc*-butilo (2,1 g, 10,08 mmol) en un embudo de separación con DCM (75 ml) y $NaHCO_3$ saturado acuoso (25 ml) se añadió cloroformiato de metilo (0,937 ml, 12,10 mmol). Después de agitar durante 10 min se formó un gel espeso de color rosa. El sólido se retiró por filtración y se secó. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y se secó ($MgSO_4$). Todos los sólidos recogidos se combinaron para proporcionar 2,6 g del Compuesto intermedio 10A. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 7,32 (4 H, s), 3,73 (3 H, s), 1,53 (9 H, s) ppm.

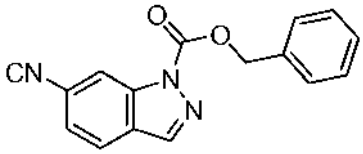
Compuesto intermedio 10B: 4-aminofenilcarbamato de metilo: se desprotegió el Compuesto intermedio 10A (2,6 g, 9,77 mmol) con TFA al 30 % en DCM (40 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró y el residuo se repartió con EtOAc (75 ml) y $NaHCO_3$ saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (20 ml) y se secó ($MgSO_4$). El Compuesto intermedio 10B en bruto se usó en la siguiente etapa. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (1

H, s), 7,56 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,28 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 6,90 (2 H, s), 3,68 (3 H, s) ppm.

Compuesto intermedio 10C: 4-formamidofenilcarbamato de metilo: el Compuesto intermedio 10B en bruto se calentó a reflujo en formiato de etilo durante varios días. Se retiró el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2,9 g del Compuesto intermedio 10C en forma de un aceite de color pardo. EM (ESI) m/z: 195,0 $(M+H)^+$.

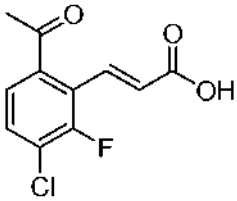
El Compuesto intermedio 10 se preparó de una forma similar al Compuesto intermedio 6 para proporcionar 0,31 g (17,8 %) de un sólido de color canela. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,33 - 7,41 (2 H, m), 6,73 (1 H, s a), 3,82 (3 H, s) ppm.

Compuesto intermedio 11: 6-Isociano-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo:



El Compuesto intermedio 11 se preparó de una forma similar al Compuesto intermedio 6 y el Compuesto intermedio 8 partiendo de 6-amino-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo. RMN ^1H (400 MHz, $EDCl_3$) δ 8,31 (1 H, s), 8,21 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, *J* = 8,34 Hz), 7,54 (2 H, d, *J* = 6,82 Hz), 7,30 - 7,47 (4 H, m), 5,56 (2 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 234 $(M+H-CO_2)^+$.

Compuesto intermedio 12: Ácido (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrílico:



Compuesto intermedio 12A: ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico: a una solución enfriada (-78 ºC) de DIEA (4,9 ml, 48 mmol) en THF se añadió gota a gota n-BuLi (132 ml, 2,3 eq, solución 2,5 M). La mezcla se agitó a -30 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 ºC, y se añadió una solución de ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico (25 g, 143 mmol) en THF durante 1 h. La reacción se agitó a -78 ºC durante una noche. Al día siguiente se añadió una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (87 g, 267 mmol) en THF y la reacción se agitó a -78 ºC durante un período adicional de 2 h y a continuación a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó con Et_2O. La fase acuosa se acidificó con HCl 1,5 N y se extrajo en EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto intermedio 12A (30 g, 83,3 % de rendimiento). EM (ESI) m/z: 252,6 $(M-H)^+$.

Compuesto intermedio 12B: 2-((2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metileno)malonato de dietilo: a una suspensión del Compuesto intermedio 12A (14,6 g, 57 mmol) en DCM (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (6,6 ml, 88 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Se retiró el disolvente y el residuo se secó al vacío para dar el cloruro de ácido en forma de un sólido de color pardo claro. A una suspensión enfriada (0 ºC) de hidruro sódico (3,66 g (60 %), 91,5 mmol) en THF se añadió una solución de malonato de dietilo (0,612 g, 3,82 mmol) en THF (5 ml). Después de 10 min, se añadió lentamente una solución de cloruro de ácido (16,4 g, 60 mmol) en THF (160 ml). Después de la adición, la reacción se calentó a ta. Después de 30 min, el disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1,2 M (150 ml) frío (0 ºC). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el Compuesto intermedio 12B (20 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido. EM (ESI) m/z: 395/397 $(M+H)^+$.

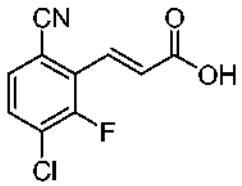
Compuesto intermedio 12C: 1-(2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etanona: una solución del Compuesto intermedio 12B (18,6 g, 47 mmol) en ácido acético (200 ml), H_2O (150 ml) y H_2SO_4 (2,0 ml) se agitó a 110 ºC durante 4 h. Se retiró la mayoría del disolvente y el residuo se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con H_2O (5 x 20 ml), $NaHCO_3$ saturado, NaOH 1 N, y solución salina saturada. El disolvente se retiró para dar el Compuesto intermedio 12C (10 g, 84 %) en forma de un sólido de bajo punto de fusión. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,42 (c, *J* = 6,8, 6,4 Hz, 1 H), 7,24 (c, *J* = 6,4, 5,2 Hz, 1 H), 2,5 (s, 3H) ppm.

Compuesto intermedio 12D: (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilato de *terc*-butilo: a una mezcla del Compuesto intermedio 12C (50 g, 198 mmol), acrilato de *terc*-butilo (50,9 g, 397 mmol) y TEA (55 ml, 397 mmol) en DMF (500 ml) se añadió $Pd(OAc)_2$ (8,9 g, 39,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante una noche. La reacción se enfrió

a ta, se filtró, y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio el Compuesto intermedio 12D (30 g, 50,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (ESI) m/z: 242,7 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 12: una solución del Compuesto intermedio 12D (25 g, 84 mmol) en DCM (330 ml) y TFA (330 ml) se agitó a ta. Después de 1,5 h, el disolvente se concentró para dar el Compuesto intermedio 12 (19,5 g, 97,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,69 (s a, 1 H), 7,80-7,76 (m, 2 H), 7,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 6,30 (dd, *J* = 2,4, 2,0 Hz, 1 H), 2,6 (s, 3H) ppm. EM (ESI) m/z: 241 $(M-H)^+$.

Compuesto intermedio 13: Ácido (E)-3-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)acrílico:



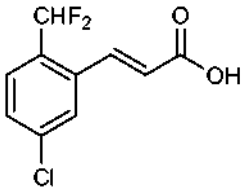
Compuesto intermedio 13: 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzamida: a una solución de ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico (20 g, 0,078 mol) en DCM (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (14,7 g, 0,125 mol), seguido de DMF (29,5 g, 0,5 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió a 0 ºC y se hizo burbujear NH_3 gaseoso hasta que el pH fue básico. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se suspendió en éter de petróleo y se filtró para proporcionar 16,5 g del Compuesto intermedio 13A. EM (ESI) m/z: 250-254,0 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 13B: 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzonitrilo: al Compuesto intermedio 13A (10 g, 39 mmol) se añadieron $POCl_3$ (100 ml) y NaOH (5 g, 87 mmol) y la reacción se calentó a 110 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se inactivó con agua en hielo. Se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ al 10 %, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8,5 g de 13B. EM (ESI) m/z: 232,9-234,9 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 13C: (E)-3-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)acrilato de metilo: se combinaron el Compuesto intermedio 13B (7 g, 29,9 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (9,6 g, 29,9 mmol), $NaHCO_3$ (6,2 g, 74,8 mmol), acrilato de metilo (5,2 g, 59,8 mmol) y $Pd(OAc)_2$ en DMF (50 ml). Después de 18 h, la reacción se calentó a 90 ºC durante 4 h. La reacción se enfrió a ta y se filtró a través de Celite. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 3,5 g del Compuesto intermedio 13C. EM (ESI) m/z: 257 $(M+H_2O)^+$.

Compuesto intermedio 13: al Compuesto intermedio 13C (0,5 g, 2,0 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (5 ml) se añadió LiOH 1 N (5 ml, 5 mmol). Después de 2 h, los disolventes volátiles se retiraron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,3 g del Compuesto intermedio 13. EM (ESI) m/z: 224-226,2 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 14: Ácido (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil)acrílico



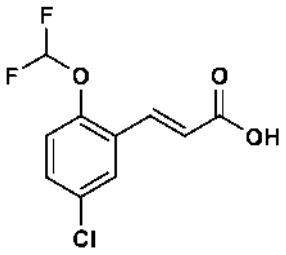
Compuesto intermedio 14A: 2-bromo-4-cloro-1-(difluorometil)benceno: a una solución de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (1 g, 4,56 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DAST (0,903 ml, 6,83 mmol) a 0 ºC. Se permitió que la reacción se calentara a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el Compuesto intermedio 14A (0,88 g, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. EM (ESI) m/z: 261,2 $(M+Na)^+$.

Compuesto intermedio 14B: (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil)acrilato de *terc*-butilo: a una solución del Compuesto intermedio 14A (0,88 g, 3,64 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron acrilato de *terc*-butilo (1,401 g, 10,93 mmol), TEA (1,270 ml, 9,11 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0,082 g, 0,364 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC. Después de 5 h, la reacción se enfrió a ta y a continuación se filtró para retirar el sólido. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, $NaHCO_3$ saturado y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Compuesto intermedio 14B (232 mg, rendimiento del 22 %) en

forma de un aceite de color canela. EM (ESI) m/z: 233,1(M-tBu)$^+$.

Compuesto intermedio 14: a una solución del Compuesto intermedio 14B (232 mg, 0,804 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de argón a ta. Después de 1 h, el disolvente se retiró y el residuo se secó para dar el Compuesto intermedio 14 (191 mg, 100 %) en forma de un sólido de color canela. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (dt, *J* = 15,8, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 54,6 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H). RMN ^{19}F (376 MHz, MEOD) δ -111,67 (s, 2F) ppm. EM (ESI) m/z: 233,1 (M+H)$^+$.

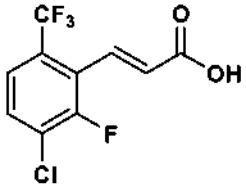
Compuesto intermedio 15: Ácido (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)acrílico:



Compuesto intermedio 15A: (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)acrilato de *terc*-butilo: a una solución de *terc*-butóxido potásico (0,407 g, 3,63 mmol) en THF (10 ml) se añadieron 2-(dimetoxifosforil)acetato de *terc*-butilo (0,528 ml, 2,66 mmol) y 5-cloro-2-(difluorometoxi)benzaldehído (0,50 g, 2,420 mmol) a 0 ºC. Después de 4 h, se añadió solución de NH_4Cl y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NH_4Cl, solución saturada de $NaHCO_3$ y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal. Se obtuvo el Compuesto intermedio 15A en forma de un sólido de color blanco 550 mg (74 %). EM (ESI) m/z: 327,0 (M+Na)$^+$. RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -81,11 (1 F, s) ppm.

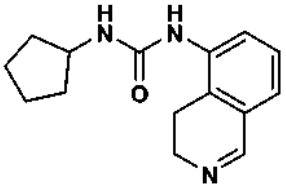
Compuesto intermedio 15: a una solución de (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)acrilato de *terc*-butilo (458 mg, 1,503 mmol) en DCM (4,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol). Después de 1 h, el disolvente se retiró para dar el Compuesto intermedio 15 en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 249,0 (M+H)$^+$.

Compuesto intermedio 16: Ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)acrílico



El Compuesto intermedio 16 se preparó de una forma similar al Compuesto intermedio 15 sustituyendo 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído por 5-cloro-2-(difluorometoxi)benzaldehído seguido de desprotección con TFA. EM (ESI) m/z: 292 (M+Na)$^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (1 H, dd, *J* = 16,17, 2,02 Hz), 7,49 - 7,62 (2 H, m), 6,67 (1 H, dd, *J* = 16,30, 1,39 Hz) ppm.

Compuesto intermedio 17: 1-Ciclopentil-3-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)urea:



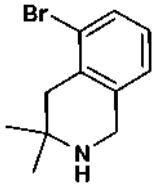
Compuesto intermedio 17A: 1-ciclopentil-3-(isoquinolin-5-il)urea: a isoquinolin-5-amina (0,23 g, 1,595 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron DIEA (0,557 ml, 3,19 mmol) e isocianatociclopentano (0,180 ml, 1,595 mmol). Después de 24 h, la reacción se interrumpió con H_2O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$). Se recogió un sólido impuro de color amarillo y se usó en la siguiente etapa. EM (ESI) m/z: 256 (M+H)$^+$.

Compuesto intermedio 17B: 1-ciclopentil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)urea: el Compuesto intermedio 17A se hidrogenó a 55 psi (379 kPa) en EtOH (25 ml) en presencia de PtO_2 (30 mg). Después de 24 h, la reacción se filtró a

través de Celite y el filtrado se concentró para dar 0,389 g de 17B en forma de un sólido aceitoso de color blanco. EM (ESI) m/z: 260,1 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 17: el Compuesto intermedio 17B se oxidó con MnO_2 (2,496 g, 28,7 mmol) en DCM (20 ml). Después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró hasta 0,34 g (83,0 %) de un sólido de color pardo. EM (ESI) m/z: 258,1 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 18: 5-Bromo-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



Compuesto intermedio 18A: 3-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo: a una solución de isobutironitrilo (3,58 g, 52 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió LiHMDS (1,0 M en THF) (80 ml, 80 mmol) a 0 ºC, se agitó durante 20 min, y a esta solución se añadió 1-bromo-2-(bromometil)benceno (10 g, 40 mmol) en THF seco (70 ml). Después de 3 h a ta, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 9,5 g (99 %) de 18A en forma de un líquido de color rojo vino. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57-7,60 (2 H, m), 7,30-7,34 (1 H, m), 7,12-7,17 (1 H, m), 3,08 (2 H, s), 1,4 (6 H, s) ppm.

Compuesto intermedio 18B: ácido 3-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropanoico: a una solución de 18A (19 g, 79,83 mmol) en etilenglicol (100 ml) se añadieron gránulos de hidróxido potásico (20 g, 359,24 mmol) y la reacción se calentó a 150 ºC durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H_2O y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x). La fase acuosa se acidificó con HCl 1,5 N, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 18,0 g, (87,8 %) de 18B en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 257 $(M+H)^+$.

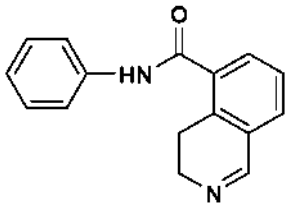
Compuesto intermedio 18C: 1-bromo-2-(2-isocianato-2-metilpropil)benceno: a una solución de 18B (9,0 g, 35,0 mmol) en tolueno (80 ml) a 0 ºC, se añadieron TEA (4,7 ml, 33,2 mmol) y, lentamente, difenilfosforil azida (9,17 g, 33,2 mmol). Después de 45 min a 0 ºC, la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con H_2O, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 8,0 g de 18C en forma de un líquido incoloro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,37-7,59 (2 H, m), 7,30 (1 H, m), 7,14 (1 H, m), 3,03 (2 H, s), 1,41 (6 H, s) ppm.

Compuesto intermedio 18D: 1-(2-bromofenil)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de metilo: a una solución en agitación de 18C (8,0 g, 31,5 mmol) en THF seco (80 ml) a 0 ºC, se añadieron MeOH (5,0 ml, 157,5 mmol) y, lentamente, NaH (60 % en aceite) (3,8 g, 94,5 mmol). Después de 3 h a ta, la reacción se interrumpió con H_2O enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 18D (8,5 g, 94,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 286,0 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 18E: 5-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de metilo: a una solución de 18D (5,0 g, 17,5 mmol) en AcOH / N_2SO_4 (3:1; 15 + 5 ml) a 0 ºC se añadió lentamente paraformaldehído (0,524 g, 17,5 mmol). Después de 48 h a ta, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 4,6 g de 18E en forma de un líquido de color pardo. EM (ESI) m/z: 300,0 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 18: 5-bromo-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: a una solución de 18E (4,6 g) en etilenglicol (50 ml) se añadió solución acuosa al 50 % de KOH (23 ml) y la reacción se calentó a 150 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con solución 1,5 N de HCl, la fase acuosa se basificó con solución al 10 % de NaOH, se extrajo con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el Compuesto intermedio 18 (1,5 g, 39,4 %) en forma de un líquido de color pardo. EM (ESI) m/z: 242,2 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 19: N-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-6-carboxamida

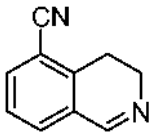


Compuesto intermedio 19A: 6-(fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: a ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxílico (0,2 g, 0,721 mmol) y anilina (0,066 ml, 0,721 mmol) y TEA (0,251 ml, 1,803 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió una solución al 50 % de T3P en DMF (0,408 ml, 1,442 mmol). Después de 24 h, la reacción se repartió con HCl diluido (10 ml) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 0,238 g del Compuesto intermedio 19A. EM (ESI) m/z: 352,9 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 19B: N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida: el Compuesto intermedio 19A (0,23 g, 0,65 mmol) se desprotegió en TFA/DCM al 30 % (15 ml). Después de 24 h, la reacción se concentró. El residuo se repartió con $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se recogieron 0,114 g del Compuesto intermedio 19B en forma de un aceite espeso de color amarillo. EM (ESI) m/z: 252,9 $(M+H)^+$.

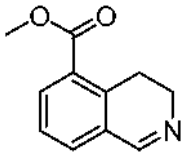
Compuesto intermedio 19: al Compuesto intermedio 19B (0,114 g, 0,45 mmol) en DCM (15 ml) se añadió MnO_2 (0,71 g, 8,17 mmol). Después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró hasta 0,113 g (62,6 %) de un aceite de color amarillo. EM (ESI) m/z: 250,9 $(M+H)^+$.

Compuesto intermedio 20: 3,4-Dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo:



Se oxidó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo (0,338 g, 2,137 mmol) con MnO_2 (2,79 g, 32,0 mmol) en DCM (30 ml) durante una noche. Se filtró a través de Celite® y se concentró para producir 0,313 g (94 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, $EDCl_3$) δ 8,36 (1 H, t, *J* = 2,3 Hz), 7,67 (1 H, dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz), 7,47 - 7,54 (1 H, m), 7,43 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz), 3,88 (2 H, td, *J* = 7,8, 2,3 Hz), 2,95 - 3,04 (2 H, m) ppm. EM (ESI) *m/z:* 157 $(M+H)^+$.

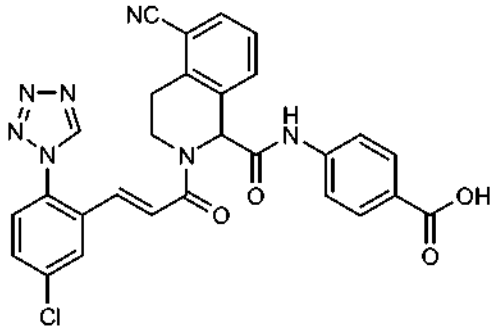
Compuesto intermedio 21: 3,4-Dihidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo:



El Compuesto intermedio 21 se prepara de la misma forma que el Compuesto intermedio 20. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (1 H, t, *J* = 2,0 Hz), 7,98 (1 H, dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz), 7,41 - 7,47 (1 H, m), 7,36 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz), 3,91 (3 H, s), 3,76 (2 H, td, *J* = 7,8, 2,1 Hz), 3,09 - 3,22 (2 H, m) ppm. EM (ESI) *m/z:* 190 $(M+H)^+$.

Ejemplo 1:

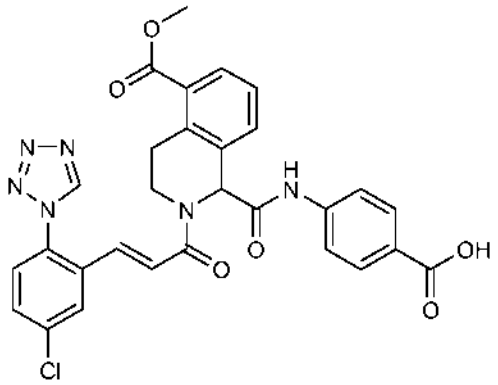
Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



Se calentaron el Compuesto intermedio 20 (0,05 g, 0,320 mmol), el Compuesto intermedio 6 (0,065 g, 0,320 mmol) y el Compuesto intermedio 2 (0,080 g, 0,320 mmol) en EtOH (3 ml) a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró, seguido de tratamiento con TFA/DCM para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,0065 g, 3,6 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,65 (1 H, s a), 10,79 (1 H, s), 9,79 (1 H, s), 8,38 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,78 - 7,90 (3 H, m), 7,66 - 7,76 (5 H, m), 7,53 (1 H, d, *J* = 15,4 Hz), 7,43 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz), 6,91 (1 H, d, *J* = 15,2 Hz), 5,87 (1 H, s), 4,20 - 4,35 (1 H, m), 4,01 - 4,12 (1 H, m), 3,03 - 3,13 (1 H, m), 2,82 - 3,00 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 553,8 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,51 min.

Ejemplo 2:

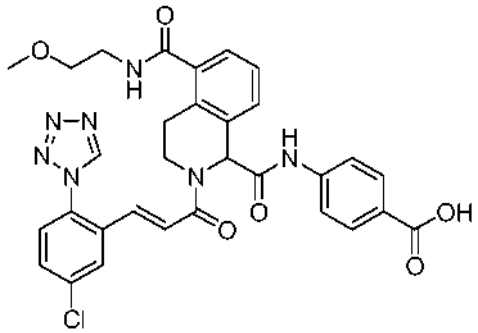
Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



Se calentaron el Compuesto intermedio 21 (0,450 g, 1,797 mmol), el Compuesto intermedio 6 (0,365 g, 1,797 mmol) y el Compuesto intermedio 2 (0,34 g, 1,797 mmol) en EtOH (3 ml) a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró, seguido de tratamiento con TFA/DCM para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,0065 g, 3,6 %). RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (1 H, s), 8,21 (1 H, d, *J* = 2,27 Hz), 7,96 (2 H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,89 (1 H, d, *J* = 7,83 Hz), 7,68 - 7,77 (1 H, m), 7,60 - 7,68 (3 H, m), 7,55 - 7,60 (1 H, m), 7,33 - 7,45 (2 H, m), 7,17 - 7,29 (1 H, d, *J* = 15,4 Hz), 5,91 (1 H, s), 4,31 (1 H, ddd, *J* = 12,38, 5,43, 5,18 Hz), 3,93 (3 H, s), 3,81 (1 H, ddd, *J* = 12,63, 8,97, 4,17 Hz), 3,56 - 3,68 (1 H, m), 3,44 - 3,57 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 586,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,52 min.

Ejemplo 3:

Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-metoxietilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



3A: ácido (E)-1-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenilcarbamoil)-2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxílico: al éster de *terc*-butilo del Ejemplo 2 (0,63 g, 0,980 mmol) en THF/H_2O 1:1 (20 ml) se añadió LiOH (0,164 g, 3,92 mmol). La reacción se interrumpió después de 3 h y se obtuvieron 0,6 g mezcla de ácido y éster de partida. La mezcla se hidrolizó de nuevo y después de 3 h, el pH se ajustó a 5 con HCl diluido y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml) y se secó ($MgSO_4$) para proporcionar 0,22 g de 3A. EM (ESI) m/z: 629,0 $(M+H)^+$.

3B: (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-metoxietilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: a 3A (46 mg, 0,073 mmol), 2-metoxietanamina (5,49 mg, 0,073 mmol), BOP (32,3 mg, 0,073 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (12,77 µl, 0,073 mmol). Después de 24 h, la reacción se interrumpió con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$). EM (ESI) m/z: 686,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3: se trató 3B con TFA/DCM al 30 % (10 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró, se purificó por HPLC fase inversa, y se liofilizó para proporcionar 4,8 mg (10,4 %) de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (1 H, s a), 10,69 (1 H, s), 9,79 (1 H, s), 8,28 - 8,39 (2 H, m), 7,76 - 7,87 (2 H, m), 7,55 - 7,74 (5 H, m), 7,49 (1 H, d, *J* = 15,16 Hz), 7,17 - 7,32 (2 H, m), 6,90 (1 H, d, *J* = 15,41 Hz), 5,78 (1 H, s), 4,18 - 4,30 (1 H, m), 3,67 - 3,81 (1 H, m), 3,32 - 3,44 (4 H, m), 3,21 (3 H, s), 2,94 - 3,11 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 629,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,02 min.

Los siguientes compuestos de la Tabla 2 se prepararon de una forma similar al Ejemplo 3 usando la amina apropiada en lugar de 2-metoxietanamina.

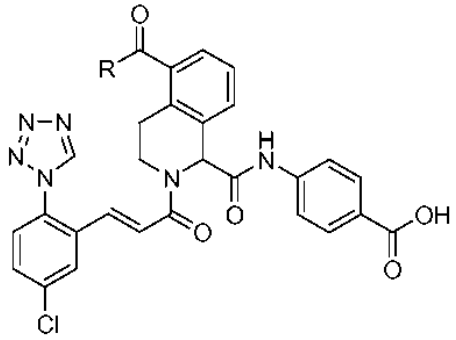
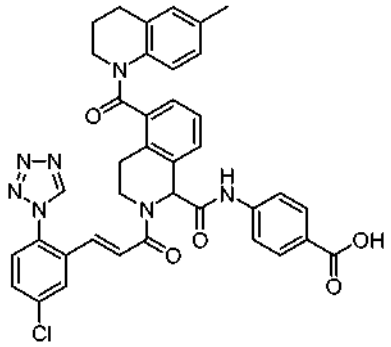


Tabla 2

Ejemplo n.º	R	M+H	TR
4	2-metoxi-N-metiletanamina	643,9	7,48
5	Morfolina	642,3	7,25
6	Piperidina	640,4	8,25
7	Dimetilamina	600,3	7,09

Ejemplo 8:

Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(6-metil-,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



8A: 5-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: a ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxílico (0,28 g, 1,010 mmol), 6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,149 g, 1,010 mmol), DIEA (0,441 ml, 2,52 mmol) en EtOAc (4 ml) se añadió T3P al 50 % en EtOAc (0,428 ml, 1,515 mmol). Después de 24 h, la reacción se interrumpió con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 0,33 g (80 %) de 8A en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (ESI) m/z: 350,9 $(M+H\text{-tbutilo})^+$.

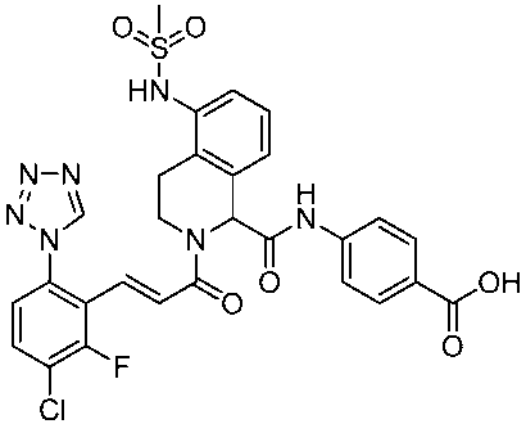
8B: (6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanona: a 8A (0,33 g, 0,812 mmol) se añadió TFA/DCM al 30 % (10 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró y se interrumpió con $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$) para proporcionar 0,164 g de 8B. EM (ESI) m/z: 307,0 $(M+H)^+$

8C: (3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metanona: se oxidó 8B con MnO_2 para proporcionar 8C. EM (ESI) m/z: 305,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8: el Ejemplo 8 se preparó por calentamiento del compuesto intermedio 8C y los compuestos intermedios 2 y 6 en EtOH a temperaturas de reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró, seguido de tratamiento con TFA/DCM para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (9,2 mg, 4,6 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 - 12,78 (1 H, m), 10,67 (1 H, s a), 9,75 - 9,82 (1 H, m), 8,32 (1 H, d, *J* = 2,02 Hz), 7,74 - 7,92 (2 H, m), 7,53 - 7,72 (5 H, m), 7,38 - 7,48 (1 H, m), 7,20 (2 H, s a), 6,79 - 6,98 (2 H, m), 5,73 (1 H, s a), 4,20 (1 H, s a), 2,82 - 3,89 (6 H, m), 2,69 (3 H, s a), 2,02 - 2,17 (3 H, m), 1,85 (2 H, s a) ppm. EM (ESI) m/z: 701,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 9,40 min.

Ejemplo 9:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(metilsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina -1-carboxamido)benzoico:



Ejemplo 9: el Ejemplo 9 se preparó de una forma similar al Ejemplo 1, sustituyendo el Compuesto intermedio 3A por el Compuesto intermedio 2 en la reacción de Ugi seguido de desprotección con TFA. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (1 H, s a), 10,78 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,26 (1 H, s), 7,93 - 7,98 (3 H, m), 7,64 - 7,70 (3 H, m), 7,56 (1 H, d, *J* = 6,60 Hz), 7,22 - 7,33 (2 H, m), 7,11 (1 H, d, *J* = 15,96 Hz), 6,93 - 6,98 (1 H, m), 5,83 (1 H, s), 4,07 - 4,16 (1 H, m), 3,56 - 3,66 (1 H, m), 3,06 - 3,12 (2 H, m), 2,96 - 3,00 (3 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 640,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,67 min.

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 3 se prepararon mediante la reacción de Ugi usando la correspondiente imina intermedia que se preparó de una forma similar al Compuesto intermedio 19, usando la amina apropiada, y como se muestra en el Ejemplo 8. Los ácidos, Compuestos intermedios 2 o 3A y los isonitrilos, Compuestos intermedios 6, 8, 10 o el 1-fluoro-4-isocianobenceno disponible en el mercado se usaron según necesidades. La desprotección final de los ésteres o carbamatos de t-butilo con TFA/DCM se llevó a cabo como se ha descrito anteriormente.

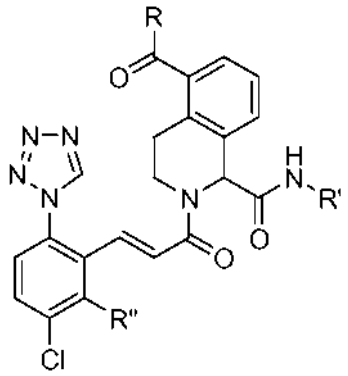
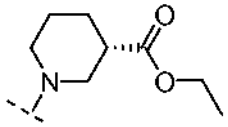
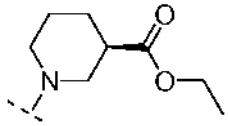
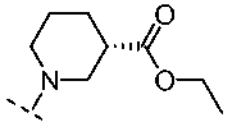
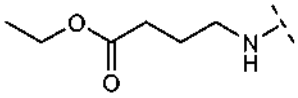
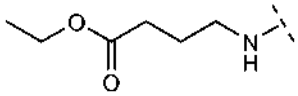
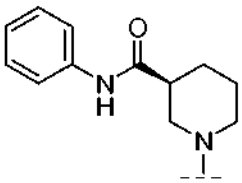
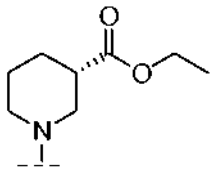
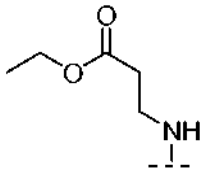
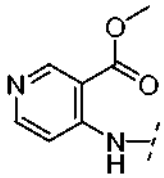
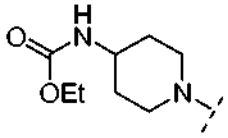
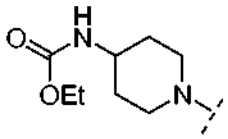


Tabla 3

Ejemplo n.º	R	R'	R''	M+H	TR
10		-4-PhCOOH	H	711,9	8,46
11		-4-PhCOOH	H	712,0	8,52
12		-4-PhCOOH	F	730,4	8,50
13		-4-PhCOOH	H	686,0	7,81
14		-4-Ph-F	H	660,0	8,92
15		-4-PhNHCOOCH$_3$	H	788,1	8,75

16		-4-PhNHCOOCH$_3$	H	741,1	8,78
17		-4-PhNHCOOCH$_3$	H	785,1	8,23
18		-4-PhCOOH	F	725,1	6,29
19	Piperazina	-6-indazol	F	655,2	5,28
20		-6-indazol	F	741,3	7,51
21		-4-PhCOOH	F	745,2	7,54
22	4-aminopiridina	-6-indazol	F	663,1	5,36
23	4-aminopiridina	-4-PhCOOH	F	667,1	5,28
24	*terc*-butilo piperazina-1-carboxilato	-4-PhCOOtBu	F	815,2	10,8
25	Piperazina	-4-PhCOOH	F	659,0	4,82
26	1-metilpiperidin-4-amina	-4-PhCOOH	F	687,4	5,25
27	4-aminopiperidina	-4-PhCOOH	F	673,1	5,18
28	1-metilpiperidin-4-amina	-6-indazol	F	683,2	5,28

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 4 se prepararon de una forma similar al Ejemplo de la Tabla 3 y a continuación se separaron los compuestos intermedios de la última etapa mediante HPLC quiral y a continuación se desprotegieron.

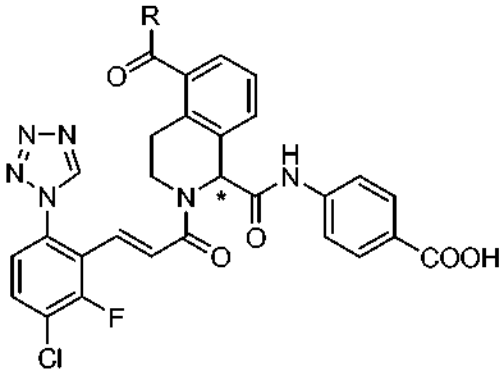
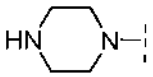
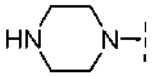
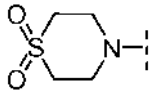
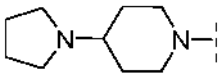
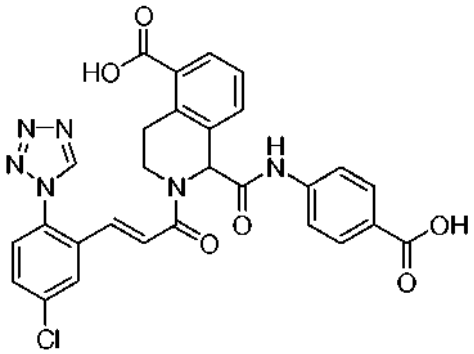


Tabla 4

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR
29	Enantiómero R[a]		659,1	5,13
30	Enantiómero S[a]		659,1	5,12
31	Racémico		708,4	8,86
32	Racémico		727,4	4,60*
a: columna Chiracel OD 25ºCm x 4,6 mm y (1:1 EtOH/MeOH-0,1 % de DEA) a 1 ml/min. • *Método B				

Ejemplo 33:

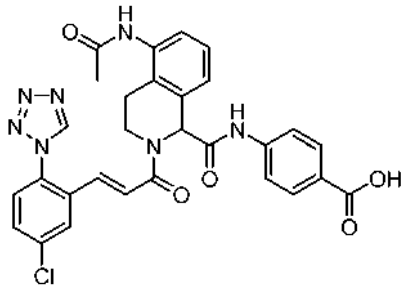
Ácido (E)-1-(4-carboxifenilcarbamoil)-2-(3-(5-cloro-2-(H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxílico:



Ejemplo 33: se desprotegió 3A (80 mg, 0,127 mmol) con TFA al 30 % en DCM (5 ml). Se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar 8,5 mg (11 %) del Ejemplo 33. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (1 H, s a), 12,68 (1 H, s a), 10,70 (1 H, s), 9,79 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, *J* = 2,02 Hz), 7,77 - 7,84 (2 H, m), 7,56 - 7,73 (6 H, m), 7,49 (1 H, d, *J* = 15,41 Hz), 7,30 (1 H, t, *J* = 7,71 Hz), 6,90 (1 H, d, *J* = 15,16 Hz), 5,80 (1 H, s), 4,20 - 4,31 (1 H, m), 3,67 - 3,88 (1 H, m), 3,35 - 3,52 (1 H, m), 2,44 - 2,51 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 572,8 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,38 min.

Ejemplo 34:

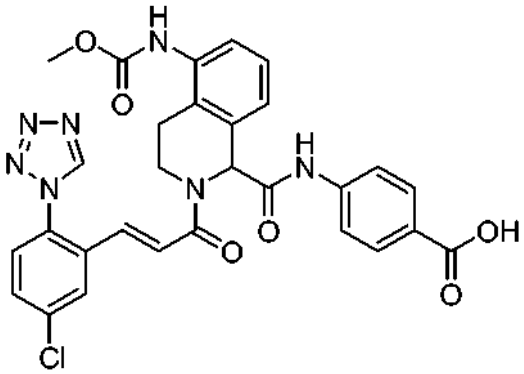
Ácido (E)-4-(5-acetamido-2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido) benzoico:



El Ejemplo 34 se preparó mediante la reacción de Ugi como en el Ejemplo 1 partiendo de N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acetamida disponible en el mercado y los Compuestos intermedios 2 y 6 seguido de desprotección con TFA. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,62 (1 H, s a), 10,71 (1 H, s), 9,79 (1 H, s), 9,47 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, *J* = 2,27 Hz), 7,74 - 7,84 (2 H, m), 7,57 - 7,73 (3 H, m), 7,49 (1 H, d, *J* = 15,41 Hz), 7,38 (1 H, d, *J* = 7,33 Hz), 7,21 - 7,26 (1 H, m), 7,13 - 7,18 (1 H, m), 6,90 (1 H, d, *J* = 15,41 Hz), 5,76 (1 H, s), 4,14 - 4,32 (1 H, m), 3,74 - 3,88 (1 H, m), 2,85 - 2,98 (1 H, m), 2,73 - 2,85 (1 H, m), 2,01 (3 H, s), 1,17 (1 H, s a) ppm. EM (ESI) m/z: 586 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,85 min.

Ejemplo 35:

Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(metoxicarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



35A: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilcarbamato de metilo: a un embudo de separación se añadió 5-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,805 mmol) en DCM (15 ml) y NaOH 1 N (5 ml), y a continuación cloroformiato de metilo (0,062 ml, 0,805 mmol). La reacción se agitó 5 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó ($MgSO_4$). EM (ESI) m/z: 251 $(M+H-tbutilo)^+$. El compuesto se calentó en 10 ml de H_2O a 150 ºC en un microondas durante 35 min. La retirada del H_2O proporcionó 0,163 g de 35A en forma de un sólido de color amarillo. EM (ESI) m/z: 207 $(M+H)^+$

35B: 3,4-dihidroisoquinolin-5-ilcarbamato de metilo: a 35A en DCM (15 ml) se añadió MnO_2 (1 g, 11,50 mmol) y después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite® para proporcionar 35B en forma de 0,1 g de un sólido de color pardo. EM (ESI) m/z: 205 $(M+H)^+$

El Ejemplo 35 se preparó de una forma similar al Ejemplo 8 usando el Compuesto intermedio 6 y sustituyendo 35B por 6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina seguido de desprotección con TFA. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 10,42 (1 H, s), 9,54 (1 H, s), 8,84 (1 H, s a), 8,21 (1 H, d, *J* = 2,02 Hz), 7,91 - 8,05 (2 H, m), 7,55 - 7,78 (3 H, m), 7,40 (2 H, t, *J* = 8,46 Hz), 7,27 - 7,36 (1 H, d, *J* = 15,4 Hz), 7,15 - 7,26 (1 H, m), 5,87 (1 H, s), 4,25 - 4,34 (1 H, m), 3,79 - 3,92 (1 H, m), 3,77 (3 H, s), 3,09 - 3,20 (1 H, m), 2,93 - 3,07 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 602 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,56 min.

Los siguientes compuestos de la Tabla 5 se prepararon de una forma similar al Ejemplo 35 usando el cloruro de ácido o el isocianato apropiado, seguido de desprotección con TFA, oxidación con MnO_2, reacción de Ugi con el Compuesto intermedio 2 y el Compuesto intermedio 6, e hidrólisis de *t*-butilo con TFA/DCM.

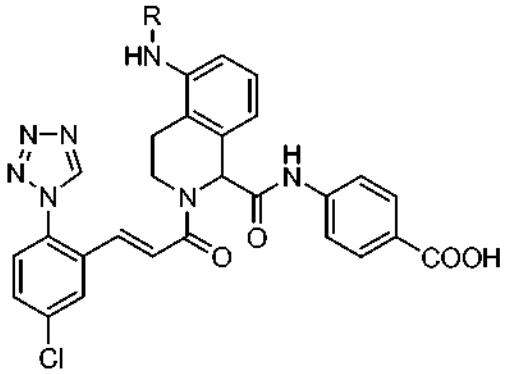
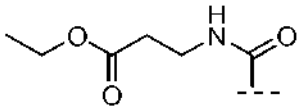
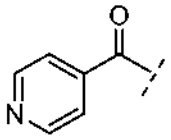
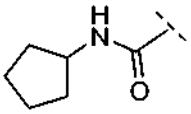
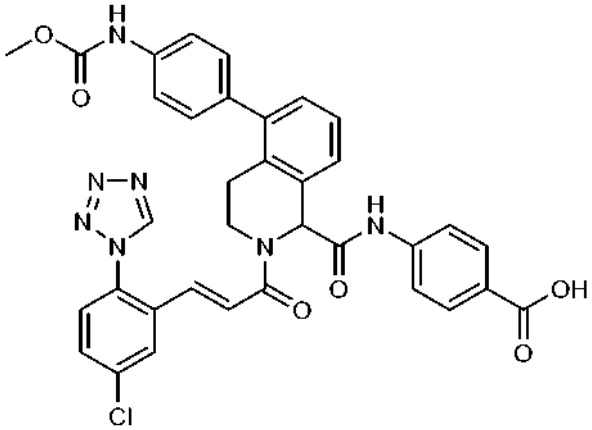


Tabla 5

Ejemplo n.º	R	M+H	TR
36		687,0	7,51
37		649,1	5,76
38		655,1	8,14

Ejemplo 39:

Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:

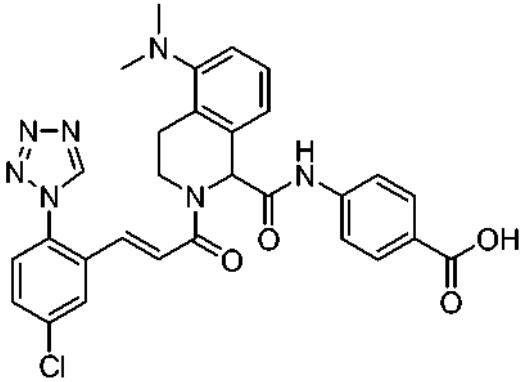


Ejemplo 39: se pusieron 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,64 mmol), ácido 4-(metoxi-carbonilamino)fenilborónico (0,125 g, 0,641 mmol), fosfato tribásico potásico (0,476 g, 2,24 mmol) y triciclohexilfosfina (0,018 g, 0,064 mmol) en un vial de presión que contenía tolueno (10 ml) y H_2O (1,0 ml) que se había desgasificado con argón durante 15 minutos. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (7,19 mg, 0,032 mmol), el vial se cerró herméticamente, y se calentó a 100 ºC durante 12 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó con H_2O (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio

5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (75 mg, 31 %). Este material se trató con TFA/DCM al 50 % durante 48 h y a continuación se concentró. El aceite resultante se disolvió en EtOAc y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se lavó con H_2O, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se oxidó como en el Ejemplo 8B y a continuación se usó en una reacción de Ugi con el Compuesto intermedio 2 y el Compuesto intermedio 6 de una forma similar al Ejemplo 8 seguido de desprotección con TFA. La purificación por HPLC en fase inversa y liofilización proporcionó el Ejemplo 39 (8 mg, 1,75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (1 H, s a), 10,81 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,76 (1 H, s), 8,38 (1 H, d, *J* = 2,21 Hz), 7,88 (2 H, d, *J* = 8,83 Hz), 7,68 - 7,79 (4 H, m), 7,63 (1 H, d, *J* = 7,57 Hz), 7,49 - 7,58 (3 H, m), 7,33 (1 H, t, *J* = 7,72 Hz), 7,26 - 7,31 (2 H, m), 7,22 (1 H, d, *J* = 7,57 Hz), 6,96 (1 H, d, *J* = 15,45 Hz), 5,88 (1 H, s), 4,22 - 4,30 (1 H, m), 3,72 - 3,80 (1 H, m), 3,03 - 3,12 (1 H, m), 2,86 - 2,94 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 678,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,76 min.

Ejemplo 40:

Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(dimetilamino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



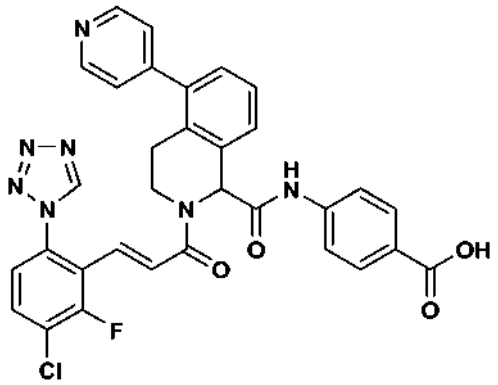
40A: 5-(dimetilamino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: a 5-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,26 g, 1,047 mmol) en THF (5 ml), enfriado a 0 ºC, se añadió NaH (0,105 g, 2,62 mmol). Después de 15 min, se añadió yodometano (0,196 ml, 3,14 mmol). Después de 24 h, se añadieron cantidades adicionales de NaH y yodometano y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se interrumpió con H_2O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 40A en forma de 0,213 g de un aceite de color amarillo. EM (ESI) m/z: 277,1 $(M+H)^+$.

40B: N,N-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-5-amina: se desprotegió 40A (0,213 g, 0,77 mmol) y se oxidó con MnO_2 como en el Ejemplo 8 para proporcionar 101 mg de 40B. EM (ESI) m/z: 175,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40: se usó 40B en una reacción de Ugi con el Compuesto intermedio 2 y el Compuesto intermedio 6 de una forma similar al Ejemplo 8 seguido de desprotección con TFA y purificación por HPLC en fase inversa. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (1 H, s), 8,19 (1 H, d, *J* = 2,02 Hz), 7,96 (2 H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,51 - 7,71 (6 H, m), 7,47 (1 H, t, *J* = 7,83 Hz), 7,28 - 7,37 (1 H, d, *J* = 15,4 Hz), 7,18 - 7,27 (1 H, d, *J* = 15,4 Hz), 5,92 (1 H, s), 4,32 - 4,46 (1 H, m), 3,84 (1 H, ddd, *J* = 12,51, 8,97, 4,04 Hz), 3,35 - 3,40 (1 H, m), 3,18 - 3,24 (1 H, m), 3,16 (6 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 572,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,39 min.

Ejemplo 41:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA



41A: 5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: a 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,989 g, 3,17 mmol), 4-(tributilestannil)piridina (1,75 g, 4,75 mmol), LiCl (1,343 g, 31,7 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,222 g, 0,317 mmol) y la reacción se calentó a 110 ºC. Después de 72 h, la reacción se repartió con KF ac al 10 % (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (15 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 41A en forma de 0,63 g de un aceite transparente (64 %). RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,66 (2 H, d, *J* = 6,06 Hz), 7,23 - 7,33 (3 H, m), 7,17 - 7,21 (1 H, m), 7,13 (1 H, d, *J* = 7,58 Hz), 4,65 (2 H, s), 3,55 (2 H, s a), 2,72 (2 H, t, *J* = 5,68 Hz), 1,50 (9 H, s) ppm.

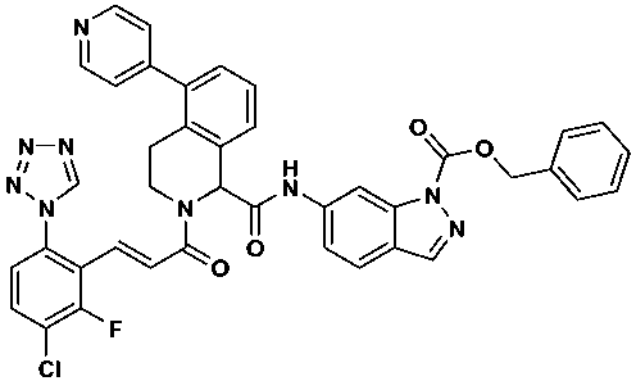
41B: 5-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: a 41A (0,14 g, 0,451 mmol) se añadieron 10 ml agua y HCl 4 N en dioxano (0,025 ml, 0,100 mmol). La reacción se calentó a 150 ºC en un microondas durante 35 min, y a continuación se liofilizó para proporcionar 41B en forma de 90 mg de un sólido de color pardo. EM (ESI) m/z: 211,1 $(M+H)^+$. 41C: 5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina: se oxidó 41B (90 mg, 0,42 mmol) como en el Compuesto intermedio 17 para proporcionar 75 mg (80 %) de 41C en forma de un aceite de color amarillo. EM (ESI) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41: el Ejemplo 41 se preparó de una forma similar al Ejemplo 1 usando

El Compuesto intermedio 3A, el Compuesto intermedio 6 y el Compuesto intermedio 41C seguido de desprotección para proporcionar 2,1 mg (1,7 %) de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,41 - 9,65 (1 H, m), 8,90 (2 H, d, *J* = 6,57 Hz), 8,05 (2 H, d, *J* = 6,57 Hz), 7,98 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,79 (2 H, dd, *J* = 16,67, 8,84 Hz), 7,68 (2 H, dd, *J* = 8,84, 1,52 Hz), 7,39 - 7,59 (3 H, m), 7,18 (1 H, d, *J* = 15,92 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 15,92 Hz), 5,95 (1 H, s), 4,06 - 4,18 (1 H, m), 3,48 - 3,63 (1 H, m), 3,35 - 3,43 (1 H, m), 2,86 - 3,01 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 624,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica; TR = 6,18 min.

Ejemplo 42:

(E)-6-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo, sal de TFA

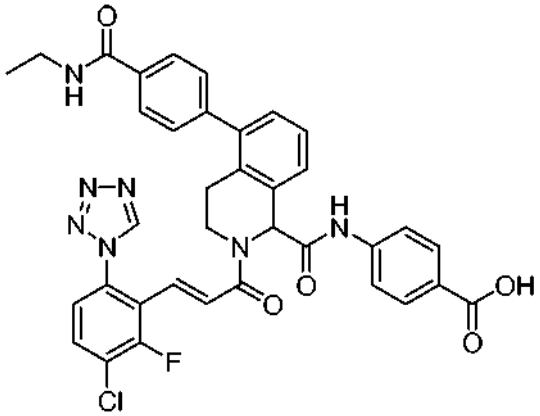


Ejemplo 42: el Ejemplo 42 se preparó de una forma similar al Ejemplo 41 sustituyendo

El Compuesto intermedio 11 por el Compuesto intermedio 41C para proporcionar 38 mg (21 %) de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,55 (1 H, s), 8,91 (2 H, d, *J* = 6,57 Hz), 8,64 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,10 (2 H, d, *J* = 6,57 Hz), 7,71 - 7,87 (3 H, m), 7,54 (3 H, d, *J* = 7,58 Hz), 7,49 (3 H, *t, J* = 7,45 Hz), 7,33 - 7,42 (3 H, m), 7,19 (1 H, d, *J* = 15,92 Hz), 7,00 (1 H, d, *J* = 15,92 Hz), 5,99 (1 H, s), 5,53 (2 H, s), 4,14 (1 H, d, *J* = 11,87 Hz), 3,53 - 3,62 (1 H, m), 3,37 (1 H, s a), 2,96 (1 H, dd, *J* = 15,54, 4,42 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 754,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica; TR = 6,87 min.

Ejemplo 43:

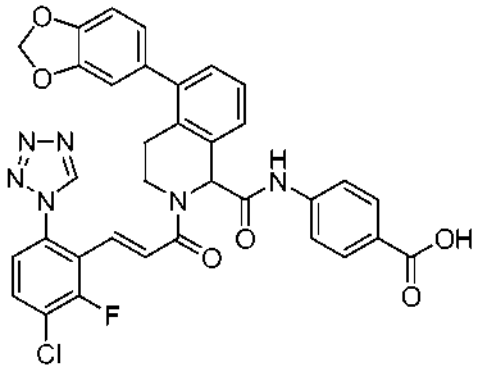
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 43 (30 mg, 6,8 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 39 usando ácido 4-(etilcarbamoil)-fenilborónico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,54 (1 H, t, *J* = 5,50 Hz), 7,85 - 7,99 (5 H, m), 7,62 - 7,77 (4 H, m), 7,35 - 7,48 (3 H, m), 7,22 - 7,30 (1 H, m), 7,03 - 7,12 (1 H, m), 6,89 - 7,00 (1 H, m), 5,88 (1 H, s), 4,02 - 4,13 (1 H, m), 3,49 - 3,61 (1 H, m), 3,26 - 3,37 (2 H, m), 3,03 - 3,19 (1 H, m), 2,78 - 2,91 (1H, m), 1,14 (3 H, t, *J* = 7,15 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 694,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,37 min.

Ejemplo 44:

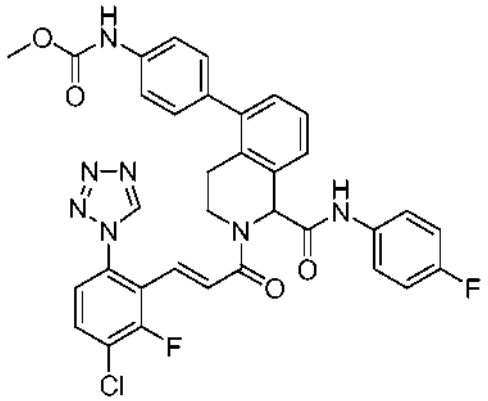
Ácido (E)-4-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H)-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)-benzoico:



El Ejemplo 44 (26 mg, 6,1 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 39 usando ácido 3,4-metilendioxifenilborónico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 7,84 - 7,98 (3 H, m), 7,60 - 7,73 (4 H, m), 7,32 (1 H, t, *J* = 7,58 Hz), 7,20 (1 H, d, *J* = 7,33 Hz), 6,90 - 7,10 (4 H, m), 6,75 - 6,82 (1 H, m), 6,07 (2 H, s), 5,87 (1 H, s), 3,97 - 4,10 (1 H, m), 3,44 - 3,64 (1 H, m), 3,01 - 3,15 (1 H, m), 2,78 - 2,90 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 667,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 9,99 min.

Ejemplo 45:

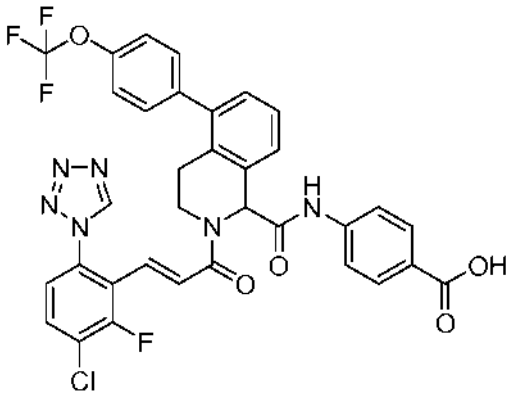
(E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(H)-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1-(4-fluorofenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenilcarbamato de metilo:



El Ejemplo 45 (84 mg, 22 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 39 usando 1-fluoro-4-isocianobenceno disponible en el mercado. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,57 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 9,79 (1 H, s), 7,96 (1 H, t, *J* = 8,24 Hz), 7,52 - 7,70 (6 H, m), 7,06 - 7,38 (7 H, m), 6,91 - 7,00 (1 H, m), 5,84 (1 H, s), 4,01 - 4,09 (1 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,50 - 3,61 (1 H, m), 3,01 - 3,13 (1 H, m), 2,86 (1 H, ddd) ppm. EM (ESI) m/z: 670,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,46 min.

Ejemplo 46:

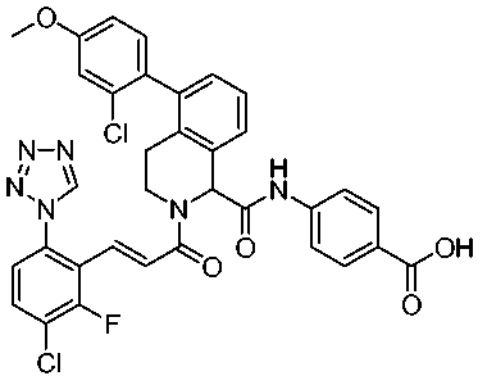
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H)-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 46 (36 mg, 8 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 39 usando ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (1 H, s a), 10,83 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 7,86 - 7,98 (3 H, m), 7,61 - 7,74 (4 H, m), 7,43 - 7,52 (4 H, m), 7,37 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,26 (1 H, d, *J* = 7,15 Hz), 7,04 - 7,12 (1 H, m), 6,92 - 7,00 (1 H, m), 5,90 (1 H, s), 4,00 - 4,10 (1 H, m), 3,52 - 3,63 (1 H, m), 3,02 - 3,13 (1 H, m), 2,81 (1 H, ddd, *J* = 15,82, 4,68, 4,54 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 707,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 11,43 min.

Ejemplo 47:

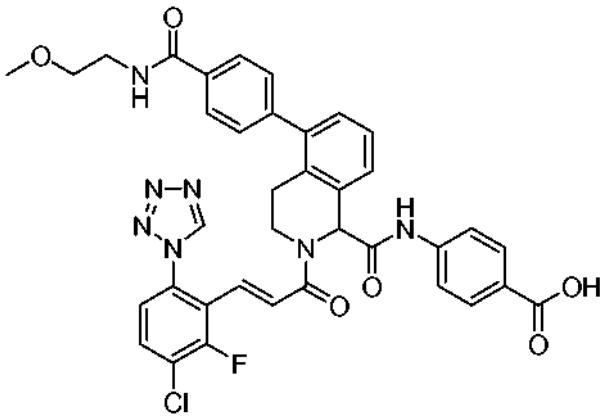
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 47 (72 mg, 14,7 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 39 usando ácido 2-cloro-4-metoxifenil-borónico. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (1 H, s a), 10,84 (1 H, d, *J* = 2,48 Hz), 9,85 (1 H, d, *J* = 1,65 Hz), 7,87 - 8,01 (3 H, m), 7,61 - 7,78 (4 H, m), 6,86 - 7,43 (7 H, m), 5,88 (1 H, d, *J* = 4,40 Hz), 3,99 - 4,11 (1 H, m), 3,75 - 3,90 (4 H, m), 3,51 - 3,65 (1 H, m), 2,84 - 3,03 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 687,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,67 min.

Ejemplo 48:

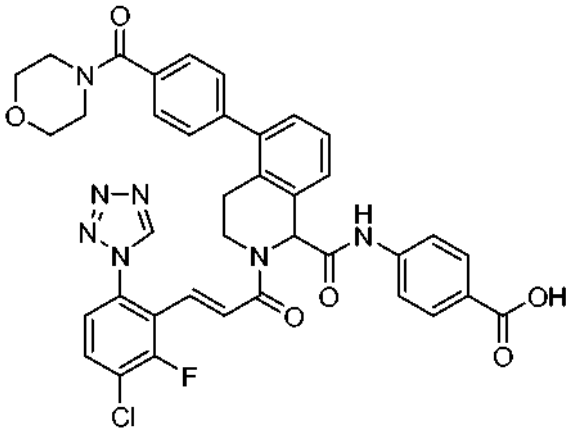
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(2-metoxietilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 48 (37 mg, 7,6 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 39 usando ácido 4-(2-metoxietilcarbamoil)fenilborónico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,57 - 8,68 (1 H, m), 7,92 - 7,97 (3 H, m), 7,88 (2 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,63 - 7,75 (4 H, m), 7,45 (2 H, d, *J* = 8,24 Hz), 7,38 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,27 (1 H, d, *J* = 6,60 Hz), 7,04 - 7,14 (1 H, m), 6,91 - 6,99 (1 H, m), 5,88 (1 H, s), 3,97 - 4,12 (1 H, m), 3,40 - 3,61 (5 H, m), 3,28 (3 H, s), 3,00 - 3,17 (1 H, m), 2,74 - 2,87 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 724,1 $(M+H)^+$ HPLC analítica: TR = 8,07 min.

Ejemplo 49:

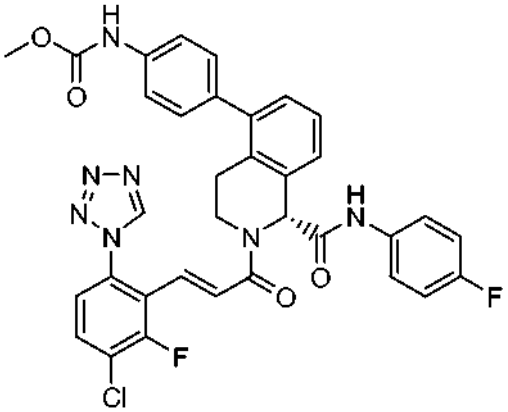
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 49 (36 mg, 7,3 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 39 usando ácido 4-(morfolina-4-carbonil)fenilborónico. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ 10,51 (1 H, s), 9,56 (1 H, s), 7,81 (1 H, t, *J* = 8,12 Hz), 7,68 - 7,73 (2 H, m), 7,63 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 7,57 - 7,60 (2 H, m), 7,50 (3 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,41 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,33 (1 H, d, *J* = 6,60 Hz), 7,14 - 7,20 (1 H, m), 7,01 - 7,07 (1 H, m), 5,92 (1 H, s), 4,11 (1 H, dt, *J* = 11,83, 4,95 Hz), 3,46 - 3,90 (9 H, m), 3,23 - 3,32 (1 H, m), 2,89 - 2,99 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 736,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,09 min.

Ejemplo 50:

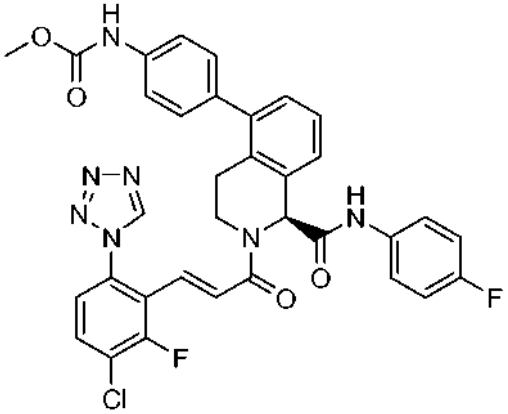
(R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-Fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1-(4-fluorofenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenilcarbamato de metilo:



El Ejemplo 50 se obtuvo por resolución quiral del Ejemplo 45. El material de partida (60 mg) se disolvió en 60 ml de MeOH con un 2 % de piridina (1 mg/ml). Esta solución se cargó en Chiralcel (OD-H, 250 x 30 mm DI, 5 µm) y se purificó usando una fase móvil que consistía en 60/40 de CO_2 / MeOH:EtOH (3:1) con un caudal de 70 ml/min, contrapresión de 100 bar (10 MPa). El Ejemplo 50 se designó como el pico 1 (> 99,0 % de ee). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,76 (1 H, s), 7,95 (1 H, t, *J* = 8,12 Hz), 7,65 (1 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,58 - 7,63 (3 H, m), 7,55 (1 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,33 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,27 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,21 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 7,13 (2 H, t, *J* = 8,94 Hz), 7,05 - 7,10 (1 H, m), 6,93 - 6,98 (1 H, m), 6,51 (1 H, s), 5,83 (1 H, s), 4,01 - 4,08 (1 H, m), 3,69 (3 H, s), 3,51 - 3,62 (1 H, m), 3,05 (1 H, dd, *J* = 8,94, 5,36 Hz), 2,77 - 2,89 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 670,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,48 min.

Ejemplo 51:

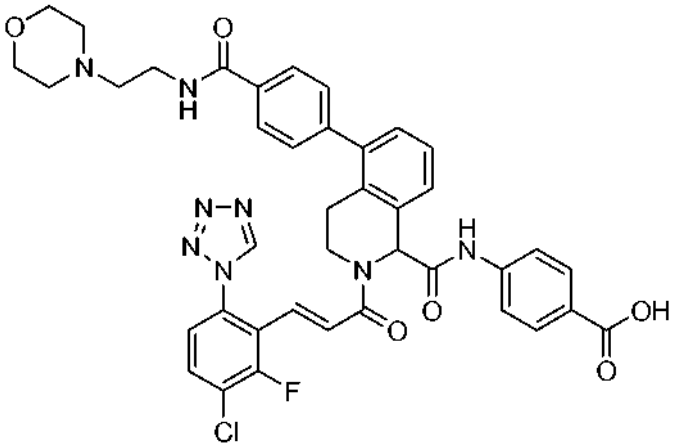
(S,E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1-(4-fluorofenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)fenilcarbamato de metilo:



El Ejemplo 51 se obtuvo por resolución quiral del Ejemplo 45. El material de partida (60 mg) se disolvió en 60 ml de MeOH con un 2 % de piridina (1 mg/ml). Esta solución se cargó en Chiralcel (OD-H, 250 x 30 mm DI, 5 µm) y se purificó usando una fase móvil que consistía en 60/40 de CO_2 / MeOH:EtOH (3:1) con un caudal de 70 ml/min, contrapresión de 100 bar (10 MPa). El Ejemplo 51 se designó como el pico 2 (> 99,0 % de ee). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 9,75 (1 H, s), 7,94 (1 H, t, *J* = 8,12 Hz), 7,65 (1 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,58 - 7,63 (3 H, m), 7,54 (2 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,32 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,26 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,20 (1 H, d, *J* = 7,43 Hz), 7,04 - 7,15 (3 H, m), 6,91 - 6,97 (1 H, m), 6,50 (1 H, s), 5,83 (1 H, s), 3,97 - 4,09 (1 H, m), 3,69 (3 H, s), 3,49 - 3,59 (1 H, m), 3,01 - 3,11 (1 H, m), 2,78 - 2,89 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 670,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,41 min.

Ejemplo 52:

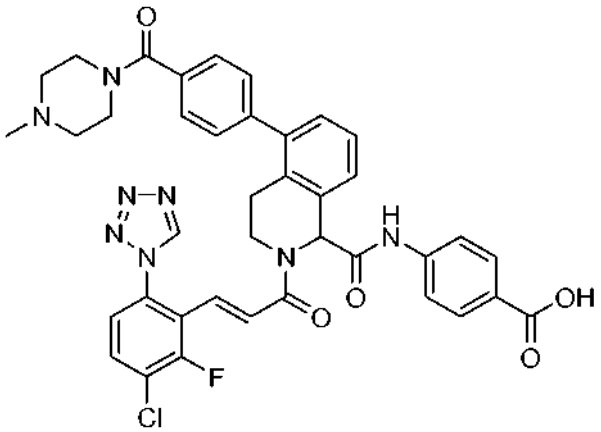
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 52 (21 mg, 3,7 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 39 usando ácido [4-(4'-(2'-aminoetil)morfolina-1-carbonil)fenil]borónico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (1 H, s a), 10,85 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 8,75 - 8,89 (1 H, m), 7,84 - 8,02 (5 H, m), 7,63 - 7,75 (4 H, m), 7,50 (2 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,39 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,27 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 6,86 - 7,10 (2 H, m), 5,89 (1 H, s), 3,93 - 4,11 (3 H, m), 3,27 - 3,76 (9 H, m), 3,06 - 3,22 (3 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 779,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,80 min.

Ejemplo 53:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



Ejemplo 53: se añadieron 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,64 mmol), (4-metil-piperazina-1-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona (0,23 g, 0,71 mmol), y K_2CO_3 2,0 M (3 ml) a dioxano (5 ml)/EtOH (1 ml) y se desgasificaron con N_2. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,037 g, 0,032 mmol) y la mezcla se irradió en microondas a 130 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio un aceite de color beige. El grupo Boc se retiró por tratamiento con TFA/DCM al 50 % durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc (50 ml), y se neutralizó con solución saturada de $NaHO_3$. La fase orgánica se lavó con H_2O, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar la base libre de amina. El residuo se oxidó como en el Ejemplo 8C y el producto se combinó con el Compuesto intermedio 3A (0,172 g, 0,641 mmol) y el Compuesto intermedio 6 (0,156 g, 0,77 mmol) en una reacción de Ugi como en el Ejemplo 8. La purificación por cromatografía en fase inversa dio el Ejemplo 53 (35 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (1 H, s a), 10,87 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,87 - 8,00 (3 H, m), 7,64 - 7,75 (4 H, m), 7,55 - 7,60 (2 H, m), 7,48 (2 H, d, *J* = 7,70 Hz), 7,40 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,28 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 6,86 - 7,10 (2 H, m), 5,90 (1 H, s), 3,98 - 4,13 (1 H, m), 3,31 - 3,62 (7 H, m), 3,04 - 3,21 (3 H, m), 2,79 - 2,92 (4 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 749,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,63 min.

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con métodos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 53 sustituyendo el ácido borónico o boronato disponible en el mercado apropiado en la etapa de la reacción de Suzuki y el Compuesto intermedio 6, 7, 8, 9, 10 o 11 o el isonitrilo disponible en el mercado en la reacción de Ugi. Se obtuvieron los compuestos quirales representativos por resolución quiral del compuesto intermedio de etapa final apropiado seguido de desprotección y purificación.

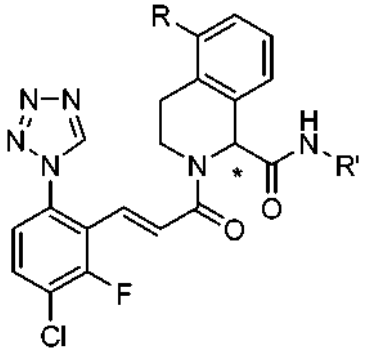
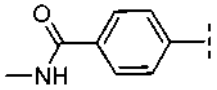
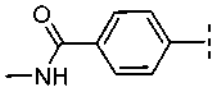
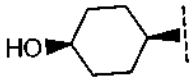
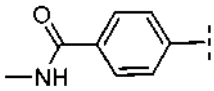
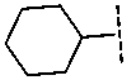
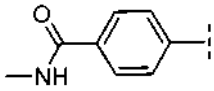
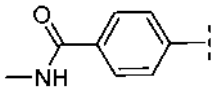
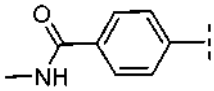
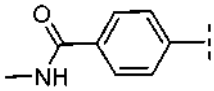
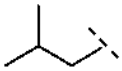
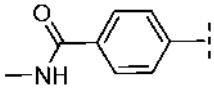
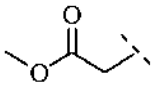
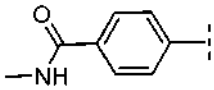
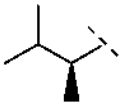
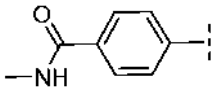
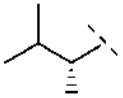
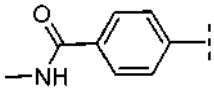
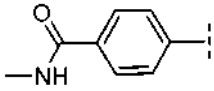
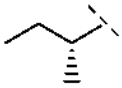
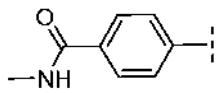
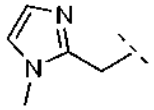
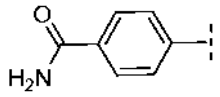
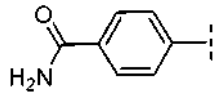
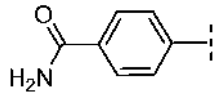
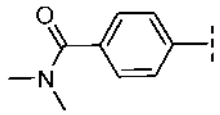
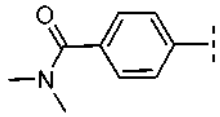
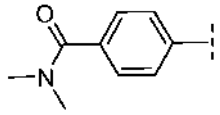
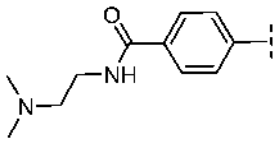
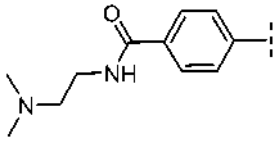
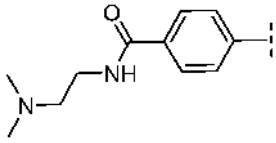
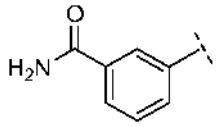
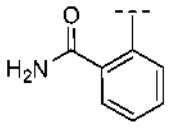
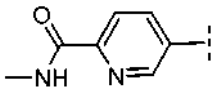
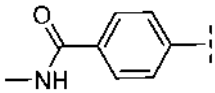
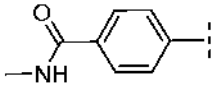
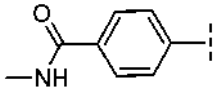
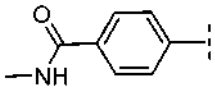
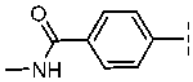
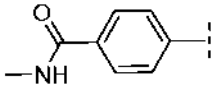
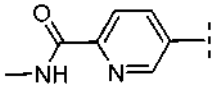
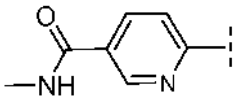
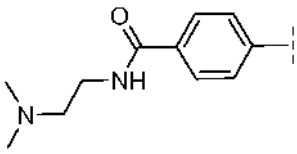
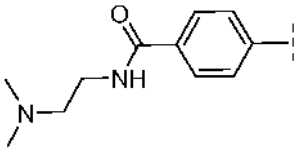


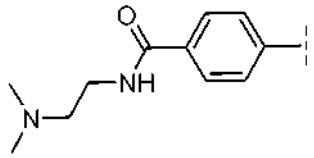
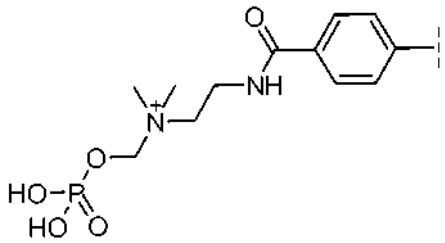
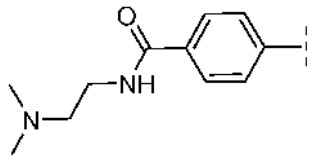
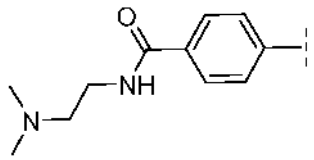
Tabla 6

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	R'	$(M+H)^+$	TR
54	racémico		4-$PhCO_2H$	680,2	7,86

55	racémico			658,5	6,98
56	racémico			642,5	9,45
57	racémico			616,2	8,86
58	racémico			602,3	8,23
59	racémico			588,3	7,46
60	racémico			616,4	9,22
61	racémico			632,2	7,42
62	racémico			630,4	9,61
63	racémico			630,4	9,61
64	racémico			616,4	9,14
65	racémico			616,4	9,15

66	racémico			656,2	5,09
67	racémico		4-PhCO$_2$H	666,2	7,42
68	enantiómero R[a]		4-PhCO$_2$H	666,2	7,48
69	enantiómero S[a]		4-PhCO$_2$H	666,2	7,42
70	racémico		4-PhCO$_2$H	694,2	8,23
71	enantiómero R[b]		4-PhCO$_2$H	694,2	8,20
72	enantiómero S[b]		4-PhCO$_2$H	694,2	8,26
73	racémico		4-PhCO$_2$H	737,2	5,67
74	enantiómero R[c]		4-PhCO$_2$H	737,2	5,60
75	enantiómero S[c]		4-PhCO$_2$H	737,2	5,60
76	racémico		4-PhCO$_2$H	666,2	7,65

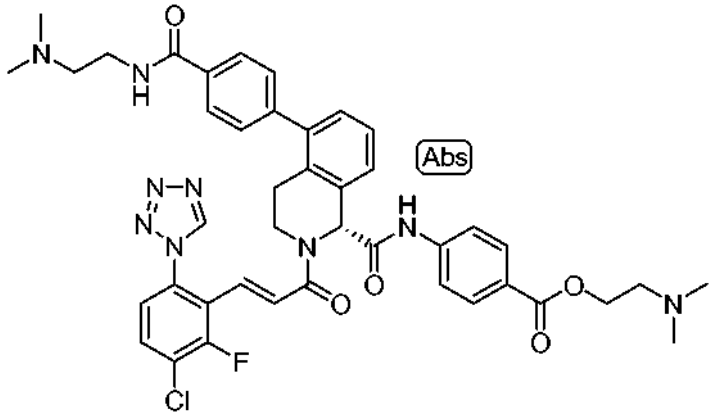
77	racémico		4-$PhCO_2H$	666,2	7,77
78	racémico		4-$PhCO_2H$	681	7,96
79	racémico		6-indazolilo	676,2	7,86
80	enantiómero R^d		6-indazolilo	676,2	7,83
81	enantiómero S^d		6-indazolilo	676,2	7,83
82	racémico		4-PhF	654,0	9,36
83	racémico		4-PhCN	661,0	9,00
84	racémico		4-$PhNHCO_2Me$	709,0	8,41
85	racémico		4-PhCN	662,0	9,11
86	racémico		4-PhCN	662,0	7,82
87	racémico		4-$PhCO_2tBu$	793,0	8,25
88	enantiómero R^e		4-$PhCO_2tBu$	793,0	8,37

89	enantiómero S[e]		4-PhCO$_2$tBu	793,0	8,37
90	enantiómero S		4-PhCO$_2$H	847,3	6,55
91	racémico		4-PhF	711,0	7,02
92	racémico		4-PhNHCO$_2$Me	766,0	6,48

a: Chiralcel OJ-H SFC, 150 x 30 mm, 5 µm, usando 45 % a 60 % de IPA/ CO_2 a 80 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 ºC.
b: Chiralcel OJ-H SFC, 150 x 30 mm, 5 µm, usando 40 % a 55 % de IPA/ CO_2 a 80 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 ºC.
c: Chiralpak AD-H SFC, 150 x 20 mm, 5 µm, usando 45 % a 60 % de IPA/ CO_2 a 80 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 ºC.
d: Chiralcel OJ-H SFC, 150 x 30 mm, 5 µm, usando 40 % (1:1:1 MeOH/EtOH/ IPA)/ 60 % de CO_2 a 70 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 ºC.
e: Chiralcel AD-H SFC, 150 x 210 mm, 5 µm, usando 40 % de IPA/ 60 % de CO_2 a 70 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 ºC.

Ejemplo 93:

(R,E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de 2-(dimetilamino)etilo; sal de bis-TFA:



Ejemplo 93: se trataron ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico (0,025 g, 0,034 mmol) y DMEA (0,10 ml, 0,994 mmol) en piridina (0,5 ml) gota a gota a -20 ºC con $POCl_3$ (3,16 µl, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la ta. La purificación se realizó por HPLC en fase inversa y se aisló el producto deseado. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,55 (s,

1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,69 - 4,64 (m, 2H), 4,08 (dt, *J* = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,61 (dt, *J* = 4,7, 2,6 Hz, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 1H), 3,43 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 12H), 2,93 - 2,85 (m, 1H) ppm.
EM (ESI) m/z: 808,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,07 min.

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 7 se prepararon de acuerdo con métodos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 93 sustituyendo los compuestos intermedios disponibles en el mercado apropiados. Se obtuvieron los compuestos quirales representativos por resolución quiral del compuesto intermedio de etapa final apropiado seguido de desprotección y purificación.

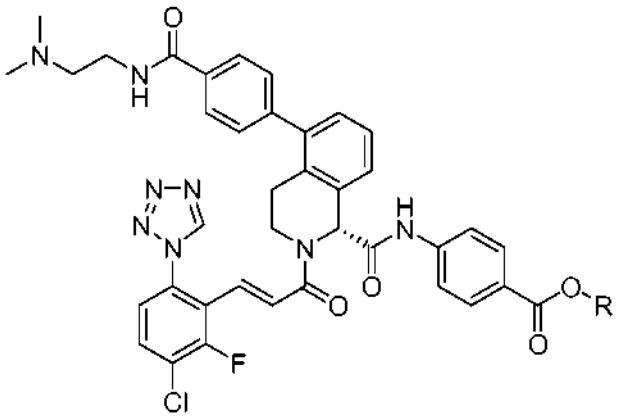
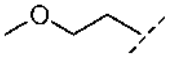
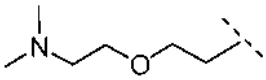
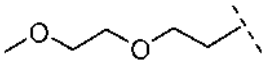
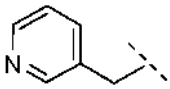
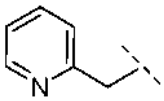
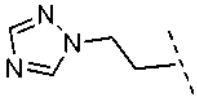
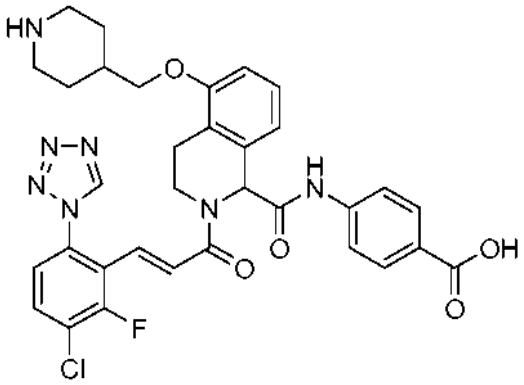


Tabla 7

Ejemplo n.º	R	$(M+H)^+$	TR
94		795,3	6,82
95		852,0	1,59**
96		839,3	7,49
97		828,3	6,15
98		828,3	6,50
99		832,3	6,89
** LCMS TR			

Ejemplo 100:

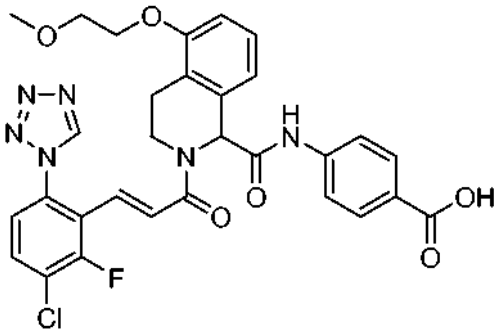
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



Ejemplo 100: se añadió azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno; 0,390 g, 0,896 mmol) a una solución de isoquinolin-5-ol (0,100 g, 0,689 mmol), 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,148 g, 0,689 mmol), y trifenilfosfina (0,235 g, 0,896 mmol) en THF (15 ml) en atmósfera de N_2. Después de 20 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H_2O. La fase de H_2O se lavó con una cantidad adicional de EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio un aceite de color amarillo. Este material se redujo y a continuación se oxidó como se ha descrito en el Ejemplo 8 para proporcionar una imina. La imina, el Compuesto intermedio 3A (0,185 g, 0,689 mmol), y el Compuesto intermedio 6 (0,140 g, 0,689 mmol) se combinaron en una reacción de Ugi como se ha descrito en el Ejemplo 18 y a continuación, se desprotegió con TFA. La purificación por HPLC en fase inversa dio el Ejemplo 100 (45 mg, 7,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (1 H, s a), 10,84 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 8,50 - 8,67 (1 H, m), 8,19 - 8,40 (1 H, m), 7,85 - 8,00 (3 H, m), 7,62 - 7,73 (3 H, m), 7,17 - 7,27 (2 H, m), 6,85 - 7,11 (3 H, m), 5,83 (1 H, s), 4,03 - 4,15 (1 H, m), 3,81 - 3,96 (2 H, m), 3,72 (1 H, dt, *J* = 12,09, 6,05 Hz), 3,34 (2 H, d, *J* = 12,09 Hz), 2,83 - 3,03 (4 H, m), 2,04 - 2,17 (1 H, m), 1,86 - 1,99 (2 H, m), 1,39 - 1,62 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 660,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,54 min.

Ejemplo 101:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



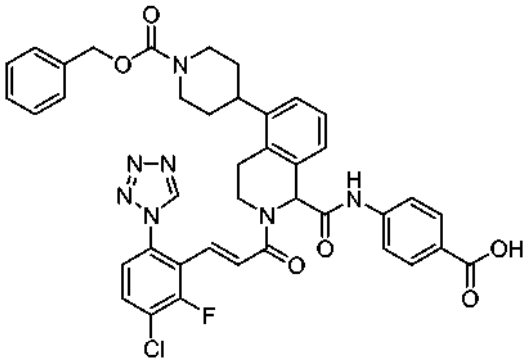
101A: 5-(2-metoxietoxi)isoquinolina: se añadió carbonato de cesio (2,25 g, 6,89 mmol) a una solución de 5-hidroxiisoquinolina (0,500 g, 3,44 mmol) y metanosulfonato de 2-metoxietilo (1,06 g, 6,89 mmol) en ACN (15 ml) y se calentaron a 70 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H_2O. La fase acuosa se extrajo con una cantidad adicional de DCM (25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite de color pardo (633 mg, 90 %). EM (ESI) m/z: 204,1 $(M+H)^+$.

101B: 5-(2-Metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina: se redujo 101A y a continuación se oxidó como se describe en los Ejemplos previos. EM (ESI) m/z: 206,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 101: se sometieron 101B (0,170 g, 0,828 mmol), el Compuesto intermedio 3A (0,222 g, 0,828 mmol), y el Compuesto intermedio 6 (0,252 g, 1,242 mmol) a una reacción de Ugi como se ha descrito en el Ejemplo 1 seguido de desprotección con TFA y purificación por HPLC en fase inversa para dar el Ejemplo 101 (33 mg, 6,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (1 H, s a), 10,80 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 7,96 (1 H, t, *J* = 8,12 Hz), 7,85 - 7,91 (2 H, m), 7,64 - 7,71 (3 H, m), 7,17 - 7,23 (2 H, m), 7,08 - 7,14 (1 H, m), 6,90 - 6,99 (2 H, m), 5,82 (1 H, s), 4,05 - 4,14 (3 H, m), 3,67 - 3,75 (3 H, m), 3,35 (3 H, s), 2,84 - 2,99 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 621,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,74 min.

Ejemplo 102:

Ácido (E)-4-(5-(1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-il)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



102A: 5-(1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: al Compuesto intermedio 41A (0,160 g, 0,515 mmol) en THF (6 ml), enfriado a 0 ºC, se añadió Superhydride® (1,546 ml, 1,546 mmol). Después de 1,5 h, se añadió una cantidad adicional de 1 ml de hidruro y la reacción se agitó a ta durante 2 h. EM (ESI) m/z: 315,1 $(M+H)^+$. La reacción se concentró y el residuo se repartió en DCM/$NaHCO_3$ saturado en un embudo de separación con cloroformiato de bencilo (0,074 ml, 0,515 mmol). Después de agitar durante 10 min las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 0,164 g (71 %) de 102A en forma de un aceite transparente. EM (ESI) m/z: 393,1 $(M+H\text{-tbutilo})^+$.

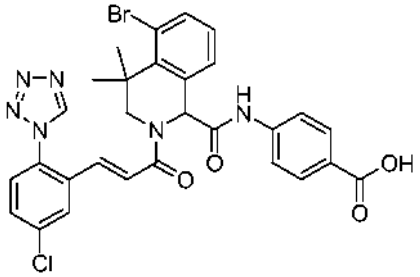
102B: 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo: se calentó 102A (0,164 g, 0,364 mmol) en H_2O (10 ml)/ACN (4 ml) y HCl 4 N (0,018 ml, 0,073 mmol) en dioxano en un microondas a 150 ºC en microondas durante 35 min. Se concentró parcialmente y se liofilizó para proporcionar 0,12 g de 102B en forma de un sólido de color canela. EM (ESI) m/z: 351 $(M+H)^+$.

102C: 4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo: se oxidó 102C (0,12 g, 0,342 mmol) como en el Compuesto intermedio 17 para proporcionar 82 mg de 102C en forma de un aceite de color amarillo. EM (ESI) m/z: 349,1 $(M+H)^+$.

El Ejemplo 102 se preparó de una forma similar al Ejemplo 1 usando el Compuesto intermedio 102C, el Compuesto intermedio 6 y el Compuesto intermedio 3A. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 10,40 (1 H, s), 9,55 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,75 - 7,87 (1 H, m), 7,60 - 7,72 (2 H, m), 7,45 - 7,54 (2 H, m), 7,31 - 7,45 (5 H, m), 7,26 (1 H, t, *J* = 7,58 Hz), 7,11 - 7,20 (2 H, m), 6,99 - 7,10 (1 H, d, *J* = 15,9 Hz), 5,82 (1 H, s), 5,66 (1 H, s a), 5,20 (2 H, s), 4,05 - 4,28 (4 H, m), 3,76 (2 H, s a), 3,47 - 3,61 (1 H, m), 3,16 - 3,26 (1 H, m), 2,91 - 3,03 (1 H, m), 2,24 - 2,55 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 762,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,48 min.

Ejemplo 103:

Ácido (E)-4-(5-bromo-2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



103A: 2-(2-bromofenil)-2-metilpropan-1-amina: a una solución de 2-(2-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo (4,0 g, 17,8 mmol), en THF seco (40 ml) se añadió borano-sulfuro de dimetilo (5,08 ml, 53,5 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se llevó lentamente a ta, se agitó durante 1 h y a continuación se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró y se inactivó con MeOH, y se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H_2O, solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 4,0 g de 103A en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 230,2 $(M+H)^+$.

103B: 2-(2-bromofenil)-2-metilpropilcarbamato de metilo: a una solución de 103A (3,5 g,15,3 mmol) en THF seco (30 ml) a 0 ºC, se añadió TEA (3,25 ml, 23,0 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (1,74 g, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 3,5 g de 103B en forma de un aceite incoloro. EM (ESI) m/z: 286,0 $(M+H)^+$.

103C: 5-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona: a 103B (3,5 g, 12,23 mmol) se añadió ácido polifosfórico (2,45 g, 7,0 vol.) y la reacción se calentó a 150 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 103C (1,0 g, 31,9 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (ESI) m/z: 256,0 $(M+H)^+$.

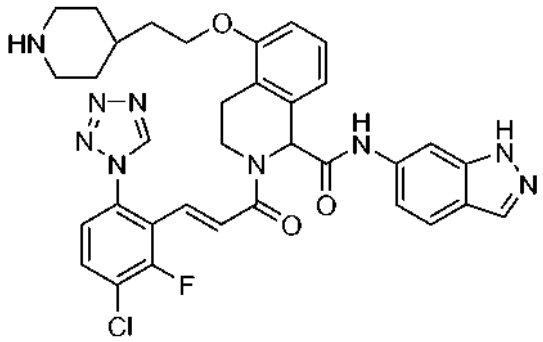
103D: 5-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: a una solución de 103C (1,0 g, 3,93 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 ºC, se añadió complejo de borano-zurdo de dimetilo (1,12 ml, 11,81 mmol), la mezcla de reacción se llevó lentamente a ta, se agitó durante 1 h y a continuación se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró y el residuo se inactivó con MeOH y se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H_2O, solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 0,8 g de 103D en forma de un sólido de color blanco. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 240,0 $(M+H)^+$.

103E: 5-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina: a la solución en agitación de 103D (0,5 g, 2,08 mmol) en DCM seco (5 ml) se añadió MnO_2 (5,0 g, 10 vol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 18 h, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar 0,4 g de 103E en forma de un aceite de color amarillo. EM (ESI) m/z: 238,0 $(M+H)^+$.

El Ejemplo 103 se preparó mediante la reacción de Ugi como en el Ejemplo 8 partiendo de 103E y los Compuestos intermedios 2 y 6 seguido de desprotección con TFA para proporcionar 8,6 mg en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 8,46 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,92 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,78 (4 H, m), 7,59 (2 H, t, *J* = 7,2 Hz), 7,49 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,19 (1 H, c), 7,09 (1 H, d, *J* = 14,8 Hz), 6,01 (1 H, s), 4,20 (1 H, d, *J* = 14,4 Hz), 4,09 (1 H, d, *J* = 13,6 Hz), 1,70 (3 H, s), 1,45 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 635,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 18,74 min.

Ejemplo 104:

(E)-2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(1H-indazol-6-il)-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida, sal de TFA:

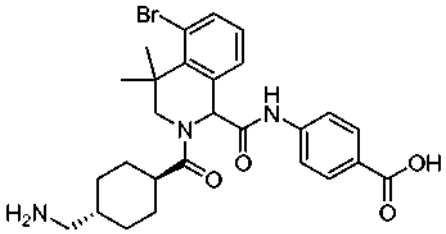


104A: 4-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-5-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: se añadió yoduro sódico (0,052 g, 0,34 mmol) a una solución de 5-hidroxiisoquinolina (0,500 g, 3,44 mmol), 4-(2-bromoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,107 g, 3,79 mmol), y Cs_2CO_3 (2,245 g, 6,89 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se calentó a 90 ºC durante 14 h y a continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H_2O. La fase acuosa se extrajo con una cantidad adicional de DCM (25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un aceite de color pardo (633 mg, 90 %). Este material se redujo y a continuación se oxidó como se describe en el Ejemplo 8 para proporcionar 104A. EM (ESI) m/z: 359,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 104: se combinaron 104A (0,150 g, 0,418 mmol), el Compuesto intermedio 3A (0,112 g, 0,418 mmol) y el Compuesto intermedio 8 (0,102 g, 0,418 mmol), en una reacción de Ugi como se ha descrito en el Ejemplo 8 seguido de desprotección con TFA. La purificación por HPLC en fase inversa dio el Ejemplo 104 (40 mg, 11,6 %) en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 7,92 - 8,04 (3 H, m), 7,58 - 7,74 (2 H, m), 7,14 - 7,24 (3 H, m), 6,87 - 7,13 (3 H, m), 5,87 (1 H, s), 3,98 - 4,16 (3 H, m), 3,70 - 3,82 (1 H, m), 3,28 (2 H, d, *J* = 11,87 Hz), 2,78 - 3,00 (4 H, m), 1,66 - 1,97 (5 H, m), 1,28 - 1,46 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 670,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,71 min.

Ejemplo 105:

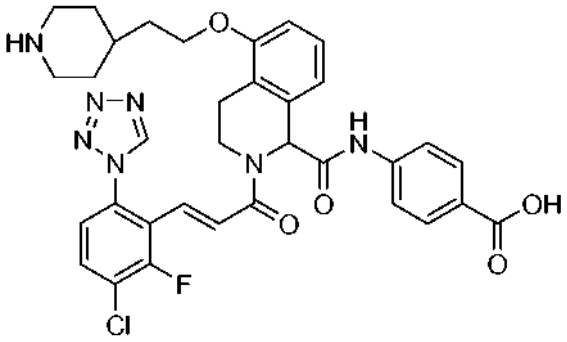
Ácido 4-(2-((1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexanocarbonil)-5-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 105 se preparó mediante la reacción de Ugi como en el Ejemplo 103 partiendo de los compuestos intermedios apropiados seguido de desprotección con TFA para proporcionar 15 mg en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (1 H, s), 10,86 (1 H, s), 7,95 (2 H, t, *J* = 8,8 Hz), 7,73 (5 H, m), 7,58 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,51 (1 H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,17 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz), 5,87 (1 H, s), 4,03 (1 H, d, *J* = 13,7 Hz), 3,79 (1 H, d, *J* = 13,8 Hz), 2,84 (1 H, d, *J* = 11,8 Hz), 2,68 (2 H, t, *J* = 2,6 Hz), 1,81 (3 H, d, *J* = 11,2 Hz), 1,74 (1 H, d, *J* = 12,8 Hz), 1,65 (3 H, s), 1,54 (2 H, t, *J* = 10,5 Hz), 1,45 (3 H, s), 1,10 (2 H, m). EM (ESI) *m/z:* 556 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,91 min.

Ejemplo 106:

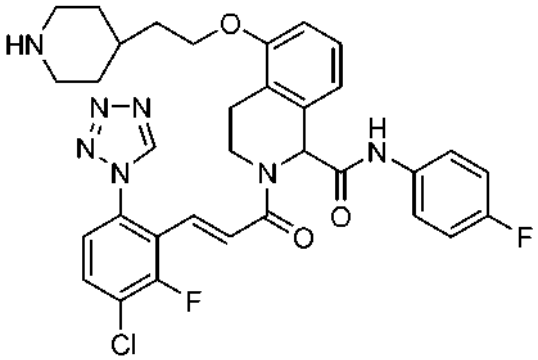
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 106 (35 mg, 10,6 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 104 sustituyendo el Compuesto intermedio 6 en lugar del Compuesto intermedio 8 en la etapa de reacción de Ugi. RMN ^{1}H: (400 MHz, MeOD) δ 10,47 (1 H, s), 9,56 (1 H, s), 7,95 (2 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,79 (1 H, t, *J* = 8,24 Hz), 7,64 (2 H, d, *J* = 8,24 Hz), 7,48 (1 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,22 (1 H, t, *J* = 7,97 Hz), 7,15 (1 H, d, *J* = 15,94 Hz), 7,09 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 6,88 - 6,98 (2 H, m), 5,83 (1 H, s), 4,01 - 4,19 (3 H, m), 3,60 - 3,74 (1 H, m), 3,38 - 3,45 (2 H, m), 2,86 - 3,11 (4 H, m), 1,91 - 2,15 (3 H, m), 1,78 - 1,91 (2 H, m), 1,41 - 1,60 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 674,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,78 min.

Ejemplo 107:

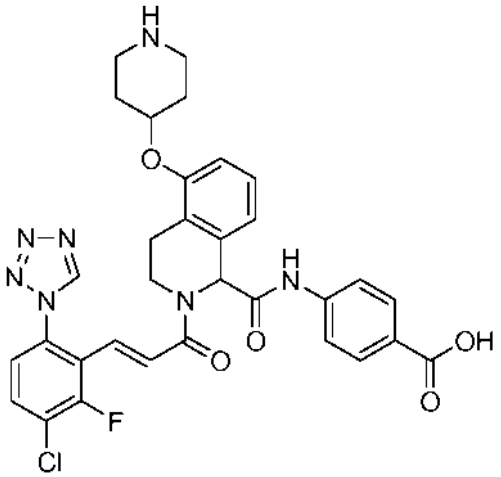
(E)-2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(4-fluorofenil)-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida, sal de TFA:



El Ejemplo 107 (6 mg, 1,9 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 104 sustituyendo 1-fluoro-4-isocianobenceno disponible en el mercado en lugar del Compuesto intermedio 8 en la etapa de reacción de Ugi. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 7,97 (1 H, t, *J* = 8,12 Hz), 7,65 - 7,69 (1 H, m), 7,56 - 7,61 (2 H, m), 7,19 - 7,24 (1 H, m), 7,10 - 7,18 (3 H, m), 7,02 - 7,09 (1 H, m), 6,88 - 7,00 (2 H, m), 5,80 (1 H, s), 3,99 - 4,13 (3 H, m), 3,71 - 3,79 (1 H, m), 3,28 (2 H, d, *J* = 12,38 Hz), 2,78 - 2,98 (4 H, m), 1,78 - 1,93 (3 H, m), 1,74 (2 H, d, J = 5,23 Hz), 1,31 - 1,42 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 648,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,64 min.

Ejemplo 108 (Racemato):

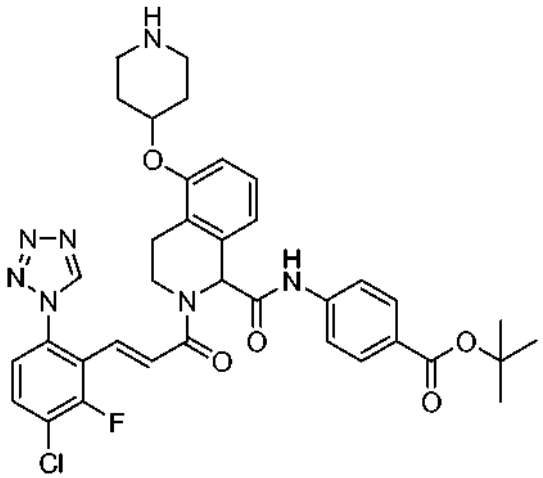
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 108 (24 mg, 13,9 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 104 sustituyendo 4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado por 4-(2-bromoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en la etapa de reacción de alquilación y el Compuesto intermedio 6 en lugar del Compuesto intermedio 8 en la etapa de reacción de Ugi. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (1 H, s a), 10,85 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,84 - 8,01 (3 H, m), 7,62 - 7,72 (3 H, m), 7,16 - 7,29 (2 H, m), 6,93 - 7,13 (3 H, m), 5,83 (1 H, s), 4,68 (1 H, d, *J* = 3,30 Hz), 4,04 - 4,15 (1 H, m), 3,68 - 3,79 (1 H, m), 3,18 - 3,30 (2 H, m), 3,13 (2 H, s a), 2,83 - 3,02 (2 H, m), 2,01 - 2,15 (2 H, m), 1,78 - 1,92 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 646,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,40 min.

Ejemplo 109:

(E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo, sal de TFA:



El Ejemplo 109 (11 mg, 6 %) se preparó como compuesto intermedio en la preparación del Ejemplo 108. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,93 - 8,01 (1 H, m), 7,80 - 7,90 (2 H, m), 7,61 - 7,73 (3 H, m), 7,18 - 7,27 (2 H, m), 7,05 - 7,12 (1 H, m), 6,90 - 7,04 (2 H, m), 5,83 (1 H, s), 4,62 - 4,72 (1 H, m), 4,03 - 4,16 (1 H, m), 3,68 - 3,81 (1 H, m), 3,18 - 3,30 (2 H, m), 3,05 - 3,17 (2 H, m), 2,83 - 3,01 (2 H, m), 2,02 - 2,15 (2 H, m), 1,78 - 1,94 (2 H, m), 1,52 (9 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 702,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,43 min.

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 8 se prepararon de acuerdo con métodos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 53 sustituyendo ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico o N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida en la etapa de reacción de Suzuki y el Compuesto intermedio 2, 4, 5, 12, 13, 14, 15, 16 o el ácido cinámico disponible en el mercado y los isonitrilos descritos anteriormente en la reacción de Ugi. Los compuestos quirales representativos se obtuvieron por resolución quiral del

compuesto intermedio avanzado apropiado seguido de desprotección y purificación.

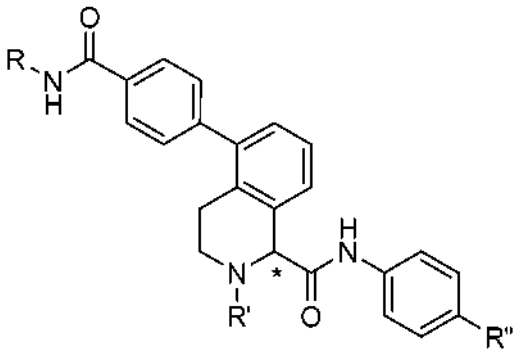
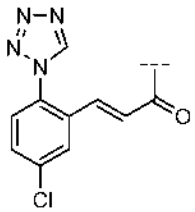
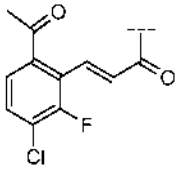
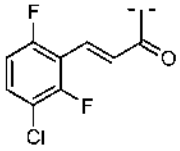
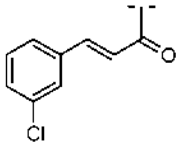
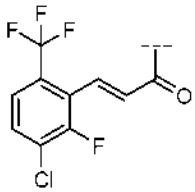
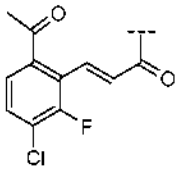


Tabla 8

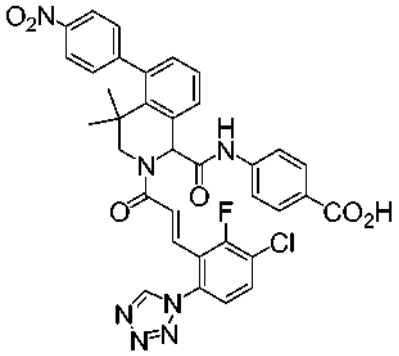
Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	R'	R"	$(M+H)^+$	TR
110	Racémico	$-CH_3$		CO_2H	662,2	7,75
111	Racémico	$-CH_3$		CO_2H	654,2	8,30
112	Racémico	$-CH_3$		CO_2H	630,2	8,89
113	Racémico	$-CH_3$		CO_2H	594,1	8,76
114	Racémico	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2H	737,5	6,83
115	Racémico	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2Et	739,0	6,68

116	Enantiómero R[a]	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2Et	739,3	7,01
117	Enantiómero S[a]	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2Et	739,3	7,01
118	Racémico	$-CH2CH2\ N(CH_3)_2$		CN	692,5	6,17
119	Racémico	-H		CO_2H	640	7,62
120	Enantiómero R[b]	-H		CO_2H	640,3	7,82
121	Enantiómero S[b]	-H		CO_2H	640,3	7,82
122	Racémico	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2H	719,0	5,08

a: Chiralcel OJ-H SFC, 250 x 21 mm ID, 5 µm, usando 30 % (4:1) de IPA-MeOH-0,1 % de ácido fórmico-0,1 % de DEA/70 % de CO_2 a 60 ml/min, 150 bar (15 MPa) BP, 35 ºC.
b: Chiralcel OJ-H SFC, 250 x 21 mm ID, 5 µm, usando 30 %-40 % de EtOH-0,1 % de DEA/70 %-60 % de CO_2 a 65 ml/min, 100 bar (10 MPa) BP, 35 ºC.

Ejemplo 123:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-5-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



123A: 4,4-dimetil-5-(4-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H-carboxilato de *terc*-butilo: a 5-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,5 mmol) en dioxano (1,8 ml) y EtOH (0,36 ml) se añadió solución 2 M de Na_2CO_3 (280 mg, 2,6 mmol), ácido 4-nitrofenilborónico (330 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, a continuación se añadió tetrakistrifenilfosfinapaladio(0) (121 mg, 0,1 mmol) y la reacción se calentó durante una noche a 90 ºC. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc dos veces, a continuación las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 0,120 g de 123A. EM (ESI) m/z: 383 $(M+H)^+$.

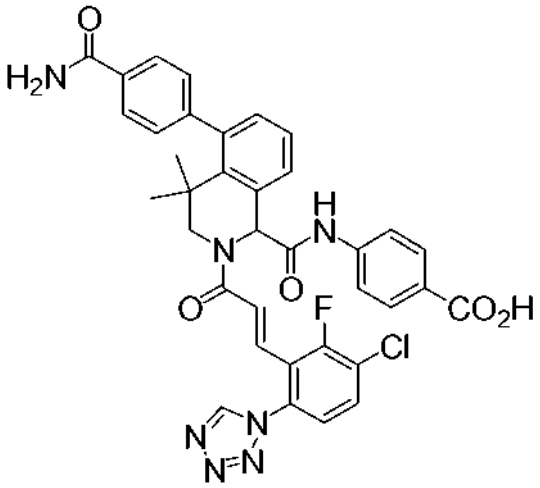
123B: 4,4-dimetil-5-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: a una solución de 123A (0,12 g, 0,3 mmol) en DCM (2 ml), se añadió gota a gota HCl en dioxano (1 ml) a 0 ºC. Después de 24 h, la reacción se concentró y se lavó con éter de petróleo para proporcionar 0,090 g de 123B en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 283 $(M+H)^+$.

123C: 4,4-dimetil-5-(4-nitrofenil)-3,4-dihidroisoquinolina: a una solución de 123B (0,05 g, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) se añadió MnO_2 (800 mg, 1,8 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con H_2O, solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4), se concentró para obtener 50 mg de 123C. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 281 $(M+H)^+$.

El Ejemplo 123 se preparó mediante la reacción de Ugi como en el Ejemplo 8 partiendo de 123C y los Compuestos intermedios 3A y 6 seguido de desprotección con TFA para proporcionar 0,05 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (1 H, s), 11,03 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 8,30 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,91-7,97 (3 H, m), 7,76 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,57-7,67 (4 H, m), 7,33 (1 H, t, *J* = 6,0 Hz), 7,05-7,10 (2 H, m), 6,96 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,94 (1 H, s), 3,83 (1 H, d, *J* = 12 Hz), 3,53 (1 H, d, *J* = 12 Hz), 1,06 (3 H, s), 1,0 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 696,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 18,9 min.

Ejemplo 124:

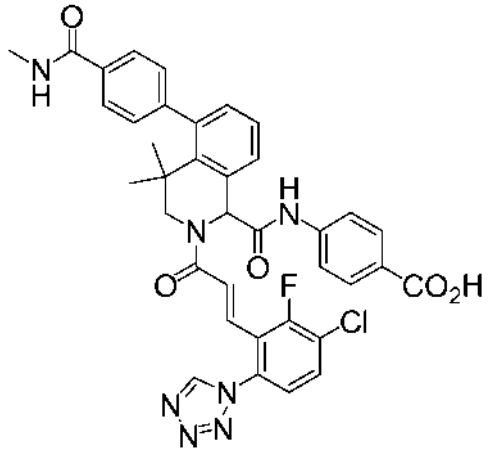
Ácido (E)-4-(5-(4-carbamoilfenil)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 124 se preparó de una forma similar al Ejemplo 123 sustituyendo ácido 4-carbamoilfenilborónico por ácido 4-nitrofenilborónico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,05 (1 H, s a), 7,91-7,97 (5 H, m), 7,70 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,63-7,66 (3 H, m), 7,53-7,60 (3 H, m), 7,37-7,41 (3 H, m), 7,28 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,21 (1 H, s), 7,05-7,10 (3 H, m), 6,95 (2 H, s a), 5,93 (1 H, s), 4,49 (1 H, d, *J* = 4,0 Hz), 3,82 (1 H, d, *J* = 13,2 Hz), 3,51 (1 H, d, *J* = 13,6 Hz), 1,51 (3 H, s), 1,06 (3 H, s), 0,98 (3 H, s). EM (ESI) m/z: 694,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 14,3 min.

Ejemplo 125:

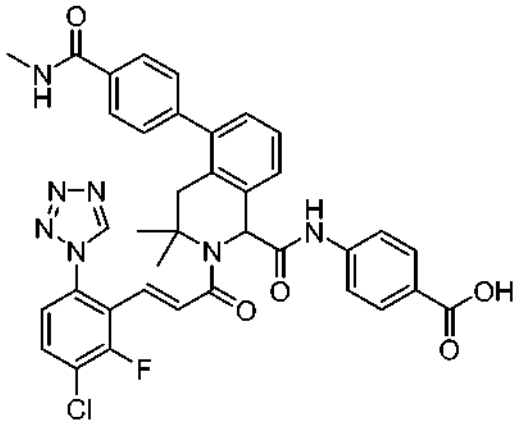
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 125 se preparó de una forma similar al Ejemplo 123 sustituyendo ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico por ácido 4-nitrofenilborónico. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 8,51 (1 H, m), 7,87-7,96 (5 H, m), 7,63-7,67 (3 H, m), 7,54 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,39 (2 H, d, *J* = 4,0 Hz), 7,28 (1 H, t, *J* = 8,0 Hz), 6,92-7,10 (3 H, m), 5,94 (1 H, s), 3,84 (1 H, d, *J* = 16 Hz), 3,50 (1 H, d, *J* = 16 Hz), 2,83 (3 H, s), 1,06 (3 H, s), 0,95 (3 H, s). EM (ESI) m/z: 708 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 14,7 min.

Ejemplo 126:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



126A: 3-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo: a una solución de isobutironitrilo (3,58 g, 52 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió LiHMDS (1,0 M en THF) (80 ml, 80 mmol) a 0 ºC, se agitó durante 20 min, y a esta solución se añadió 1-bromo-2-(bromometil)benceno (10 g, 40 mmol) en THF seco (70 ml). Después de 3 h a ta, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 9,5 g (99 %) de 126A en forma de un líquido de color rojo vino. RMN ^{1}H (400 MHz, $EDCl_3$) δ 7,57-7,60 (2 H, m), 7,30-7,34 (1 H, m), 7,12-7,17 (1 H, m), 3,08 (2 H, s), 1,4 (6 H, s) ppm.

126B: ácido 3-(2-bromofenil)-2,2-dimetilpropanoico: a una solución de 126A (19 g, 79,83 mmol) en etilenglicol (100 ml) se añadieron gránulos de hidróxido potásico (20 g, 359,24 mmol) y la reacción se calentó a 150 ºC durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H_2O y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x). La fase acuosa se acidificó con 1,5 N HCl, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 18,0 g, (87,8 %) de 126B en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 257 $(M+H)^+$.

126C: 1-bromo-2-(2-isocianato-2-metilpropil)benceno: a una solución de 126B (9,0 g, 35,0 mmol) en tolueno (80 ml) a 0 ºC, se añadieron TEA (4,7 ml, 33,2 mmol) y, lentamente, difenilfosforil azida (9,17 g, 33,2 mmol). Después de 45 min a 0 ºC, la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con H_2O, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 8,0 g de 126C en forma de un líquido incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,59 (2 H, m), 7,30 (1 H, m), 7,14 (1 H, m), 3,03 (2 H, s), 1,41 (6 H, s) ppm.

126D: 1-(2-bromofenil)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de metilo: a una solución en agitación de 126C (8,0 g, 31,5 mmol) en THF seco (80 ml) a 0 ºC, se añadieron MeOH (5,0 ml, 157,5 mmol) y, lentamente, NaH (60 % en aceite) (3,8 g, 94,5 mmol). Después de 3 h a ta, la reacción se interrumpió con H_2O enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 126D (8,5 g, 94,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 286,0 $(M+H)^+$.

126E: 5-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de metilo: a una solución de 126D (5,0 g, 17,5 mmol) en $AcOH/H_2SO_4$ (3:1; 15 + 5 ml) a 0 ºC se añadió lentamente paraformaldehído (0,524 g, 17,5 mmol). Después de 48 h a ta, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 4,6 g de 126E en forma de un líquido de color pardo. EM (ESI) m/z: 300,0 $(M+H)^+$.

126F: 5-bromo-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: a una solución de 126E (4,6 g) en etilenglicol (50 ml) se añadió solución acuosa al 50 % de KOH (23 ml) y la reacción se calentó a 150 ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H_2O, y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con solución 1,5 N de HCl, la fase acuosa se basificó con solución al 10 % de NaOH, se extrajo con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 126F (1,5 g, 39,4 %) en forma de un líquido de color pardo. EM (ESI) m/z: 242,2 $(M+H)^+$.

126G: 5-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: a una solución de 126F (3,0 g, 12,5 mmol) en THF seco (30 ml) a 0 ºC se añadió TEA (4,42 ml, 31,25 mmol), seguido de la adición gota a gota de Boc_2O (3,5 g, 16,25 mmol). Después de 18 h a ta, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 126G (3,2 g, 75,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 342 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126: se sometió 126G a una reacción de Suzuki, se desprotegió y se oxidó para formar la imina que se usó para preparar el Ejemplo 126 de una forma similar al Ejemplo 126. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,8 (1 H, s), 10,53 (1 H, s a), 9,86 (1 H, s), 8,49-8,51 (1 H, c), 7,83-7,96 (6 H, m), 7,64-7,71 (3 H, m), 7,30-7,42 (4 H, m), 7,12 (1 H, d, *J* = 15,6 Hz), 6,87 (1 H, s a), 5,90 (1 H, s a), 3,60 (2 H, s a), 2,80 (3 H, d, *J* = 4,4 Hz), 1,68 (3 H, s), 1,07 (3 H, s) ppm. EM ESI m/z: 708,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 9,11 min.

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con métodos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 53 sustituyendo N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida en la etapa de reacción de Suzuki y el Compuesto intermedio 5, así como el Compuesto intermedio 6, el Compuesto intermedio 7, el Compuesto intermedio 11 o el isonitrilo disponible en el mercado en la reacción de Ugi. Se obtuvieron los compuestos quirales representativos por resolución quiral del compuesto intermedio de etapa final apropiado seguido de purificación.

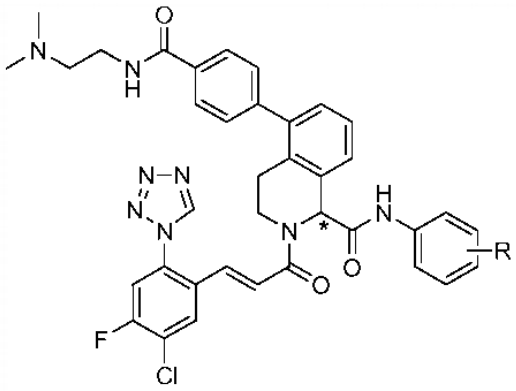
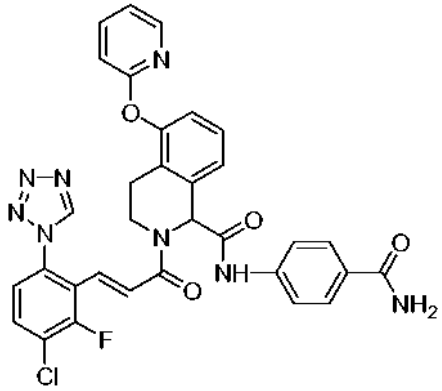


Tabla 9

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR
127	enantiómero S[a]	4-COOH	737,2	5,79
128	Racémico	4-CN	718,1	6,21
129	Racémico	4-F	711,2	6,60
130	Racémico	4-NHCOOMe	766,1	6,06
a: Chiralpak AD-H SFC, 250 x 21 mm ID, 5 µm, usando 55 % de Isopropanol-MeOH 4:1-0,1 % de ácido fórmico-0,1 % de DEA a 60 ml/min, 140 Bar (14 MPa), 40 ºC				

Ejemplo 131:

(E)-N-(4-Carbamoilfenil)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piridin-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida:



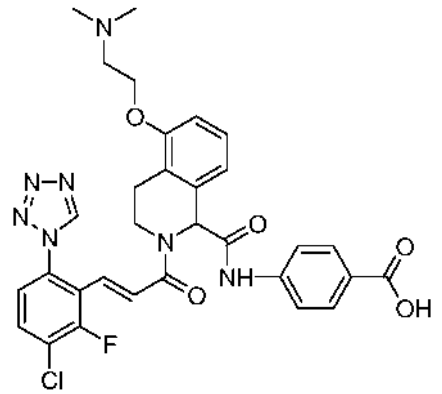
131A: 5-(piridin-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y 1-metilo: a 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y 1-metilo (0,173 g, 0,467 mmol) se añadieron 1,10-fenantrolina (8,42 mg, 0,047 mmol), piridin-2-ol (0,071 g, 0,748 mmol), K_2CO_3 (0,161 g, 1,168 y DMSO (2,5 ml). La mezcla se desgasificó y se añadió yoduro de cobre (I) (0,018 g, 0,093 mmol) y la reacción se calentó a 130 ºC. La reacción se enfrió y se repartió con H_2O (10 ml)/NH_4OH diluido y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y solo se recuperaron 10 mg de 131A. EM (ESI) m/z: 385 $(M+H)^+$.

131B: 1-(4-carbamoilfenilcarbamoil)-5-(piridin-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: a 131A (35 mg, 0,091 mmol) en THF (2 ml)/H_2O (2 ml) se añadió LiOH (19,10 mg, 0,455 mmol). Después de 3 h, la reacción se concentró y se repartió con HCl diluido (10 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). El ácido en bruto se disolvió en DMF (1 ml) y se añadieron 4-aminobenzamida (12,40 mg, 0,091 mmol), BOP (40 mg, 0,091 mmol) y DIEA (48 µl, 0,273 mmol). Después de 24 h, la reacción se repartió con HCl diluido (10 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml) y se secó ($MgSO_4$) para proporcionar 34 mg de 131B en forma de un aceite transparente. EM (ESI) m/z: 489,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 131: se desprotegió 131B en bruto (44 mg, 0,090 mmol) con TFA/DCM al 30 % (2 ml). Después de 24 h, la reacción se concentró y se combinó con el Compuesto intermedio 3 (32,9 mg, 0,090 mmol) y DIEA (47,2 µl, 0,270 mmol) en DMF (2 ml). Después de 24 h, la reacción se purificó por HPLC en fase inversa y después de liofilización se recogieron 6,3 mg del Ejemplo 131 en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 10,34 - 10,47 (1 H, m), 9,51 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, *J* = 1,77 Hz), 7,80 - 7,93 (2 H, m), 7,72-7,80 (1 H, m), 7,66 (2 H, dd, *J* = 8,72, 1,39 Hz), 7,40 - 7,50 (2 H, m), 7,35 (1 H, d, *J* = 7,83 Hz), 6,82 - 7,21 (6 H, m), 5,92 (1 H, s), 3,99 - 4,13 (1 H, m), 3,66 - 3,76 (1 H, m), 2,98 - 3,09 (1 H, m), 2,79 - 2,92 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 639 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,18 min.

Ejemplo 132:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



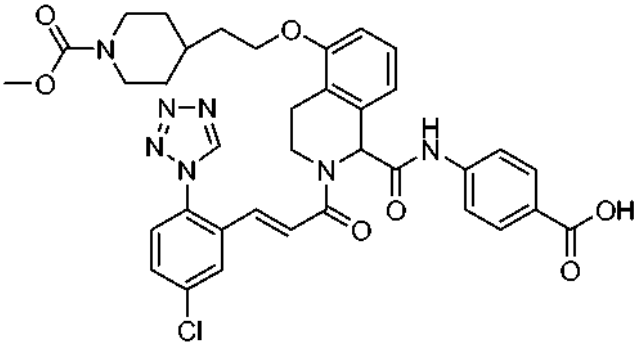
132A: a una suspensión de isoquinolin-5-ol (1,50 g, 10,33 mmol), 2-(dimetilamino)EtOH (1,105 g, 12,40 mmol), y trifenilfosfina, soportada sobre polímero (3 mmol/g; 2 % de divinilbenceno) (4,0 g, 15,31 mmol) en THF (25 ml) a 0 ºC se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (2,86 g, 12,40 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Se usó a continuación como tal debido a que el producto es demasiado polar para purificarse.

132B: El residuo se disolvió en EtOH (50 ml), se añadió PtO_2 (0,023 g, 0,103 mmol), y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (55 psi (379 kPa)) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró. Se añadió MnO_2 (16,17 g, 186 mmol) a una solución en agitación de la amina disuelta en DCM (50 ml). El exceso de MnO_2 se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró. Se observó una impureza mayoritaria por LC/EM. No obstante, el producto en bruto se usó a continuación como tal. EM (ESI) m/z: 219,2 $(M+H)^+$.

132C: se añadió 4-isocianobenzoato de *terc*-butilo (0,144 g, 0,708 mmol) en EtOH (1 ml) a un vial de microondas que contenía 132B (0,309 g, 0,708 mmol) y ácido (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H tetrazol-1-il)fenil)acrílico (0,190 g, 0,708 mmol) en EtOH (3 ml) y se agitó a 60 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se trató con TFA/DCM al 50 %. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en fase inversa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (1 H, s), 9,85 - 9,92 (1 H, m), 7,83 - 8,05 (3 H, m), 7,63 - 7,73 (3 H, m), 7,23 - 7,33 (2 H, m), 6,89 - 7,10 (2 H, m), 5,85 (1 H, s), 4,30 - 4,38 (2 H, m), 4,04 - 4,14 (1 H, m), 3,66 - 3,76 (1 H, m), 3,53 - 3,64 (2 H, m), 2,87 - 3,01 (7 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 634,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,64 min.

Ejemplo 133 (Racemato):

Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



133A: 5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)isoquinolina: a 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,3 g, 10,0 mmol) y TEA (2,79 ml, 20,0 mmol) en DCM (25 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,93 ml, 12,0 mmol) gota a gota a 0 ºC. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con H_2O y solución salina saturada, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para proporcionar mesilato en bruto en forma de un aceite de color ámbar. El mesilato, isoquinolin-5-ol (1,45 g , 10,0 mmol), y Cs_2CO_3 (6,5 g, 20,0 mmol) se añadieron a DMF (30 ml) y se calentaron a 90 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se retiraron por filtración las sustancias inorgánicas. El filtrado se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con H_2O (2 x), a continuación solución salina saturada (2 x), se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un aceite de color pardo que se trató con TFA/DCM al 50 % durante 2 h. Después de la concentración, el aceite se disolvió en EtOAc y se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con una cantidad adicional de EtOAc (2 x). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para proporcionar 133A. EM (ESI) m/z: 257,0 $(M+H)^+$.

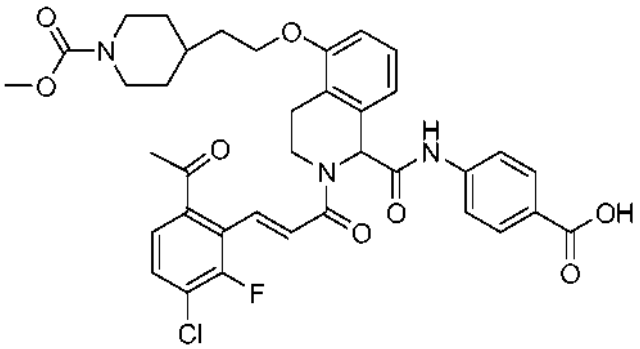
133B: 4-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-5-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de metilo: se añadió carbonocloridato de metilo (0,184 g, 1,95 mmol) a una solución de 133A (0,500 g, 1,95 mmol) y DIEA (0,34 ml, 1,95 mmol) en DCM (30 ml) a 0 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó además con DCM (30 ml), se lavó con solución salina saturada de H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite de color pardo. Este material se redujo y a continuación se oxidó como se ha descrito en el Ejemplo 8 para proporcionar 133B.

Ejemplo 133: se combinaron 133B (0,150 g, 0,47 mmol), el Compuesto intermedio 3A (0,119 g, 0,47 mmol) y el Compuesto intermedio 6 (0,096 g, 0,47 mmol) en una reacción de Ugi como se ha descrito en el Ejemplo 8 seguido de desprotección con TFA. La purificación por HPLC en fase inversa dio el Ejemplo 133 (67 mg, 18,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro después de liofilización. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (1 H, s a), 10,80 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,44 (1 H, *d, J* = 2,20 Hz), 7,87 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,75 - 7,78 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,68 (2 H,

d, *J* = 8,80 Hz), 7,58 (2 H, d, *J* = 15,13 Hz), 7,14 - 7,23 (2 H, m), 6,90 - 6,99 (2 H, m), 5,82 (1 H, s), 4,18 - 4,31 (1 H, m), 3,89 - 4,10 (5 H, m), 3,58 (3 H, s), 2,67 - 3,02 (4 H, m), 1,67 - 1,78 (5 H, m), 1,03 - 1,17 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 714,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 9,73 min.

Ejemplo 134 (Racemato):

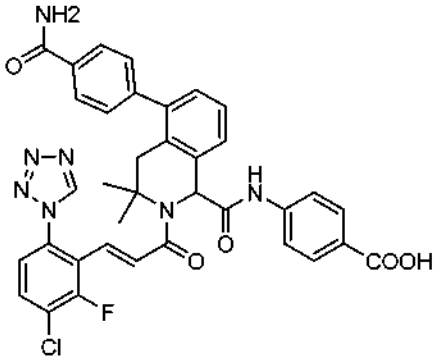
Ácido (E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-5-(2-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 134 (36 mg, 10,2 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 133 sustituyendo el Compuesto intermedio 12 en lugar del Compuesto intermedio 3A en la etapa de reacción de Ugi. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,72 (1 H, s a), 10,87 (1 H, s), 7,87 - 7,92 (2 H, m), 7,71 - 7,78 (4 H, m), 7,56 (1 H, d, *J* = 15,96 Hz), 7,20 - 7,24 (2 H, m), 7,09 - 7,15 (1 H, m), 6,90 - 6,96 (1 H, m), 5,89 (1 H, s), 4,13 - 4,22 (1 H, m), 4,04 (2 H, t, *J* = 5,36 Hz), 3,92 - 3,99 (2 H, m), 3,81 - 3,91 (1 H, m), 3,58 (3 H, s), 2,69 - 3,01 (4 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,67 - 1,77 (5 H, m), 1,03 - 1,16 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 706,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,48 min.

Ejemplo 135:

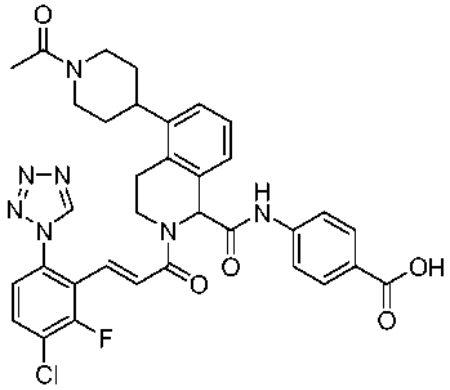
Ácido (E)-4-(5-(4-carbamoilfenil)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 135 se preparó de una forma similar al Ejemplo 126 sustituyendo ácido 4-carbamoilfenilborónico por ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (1 H, s), 10,59 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,83-7,97 (7 H, m), 7,64-7,71 (3 H, m), 7,38-7,43 (4 H, m), 7,31 (1 H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,10 (1 H, t, *J* = 15,0 Hz), 5,84 (1 H, s a), 1,68 (3 H, s), 1,07 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 694,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,18 min.

Ejemplo 136:

Ácido (E)-4-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



136A: 2-bromofenetilcarbamato de metilo: se añadió cloroformiato de metilo (1,93 ml, 25 mmol) a una solución en agitación de 2-(2-bromofenil)etanamina (5,0 g, 25 mmol) y piridina (3,03 ml, 37,5 mmol) en DCM (75 ml) a 0 ºC. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con solución 1,0 M de HCl. La fase orgánica se lavó con una cantidad adicional de solución 1,0 M de HCl (2 x 75 ml), H_2O, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. EM (ESI) m/z: 258,0 $(M+H)^+$.

136B: ácido 5-bromo-2-(metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico: se añadió ácido glioxílico (2,035 g, 27,5 mmol) a una solución de 136A en AcOH / H_2SO_4 (40 ml; 3:1) a 0 ºC. Se permitió que la mezcla de reacción llegara a ta y después de 20 min, la mezcla se vertió en H_2O en hielo y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase de DCM se lavó con NaOH 2 N y se descartó. La fase de NaOH se enfrió a 0 ºC, se acidificó con solución acuosa 1,0 N de HCl, y se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y por separado con EtOAc (50 ml). Cada fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre $MgSO_4$, y se combinó para dar un aceite viscoso transparente (3,4 g). EM (ESI) m/z: 314,0 $(M+H)^+$.

136C: ácido 5-bromo-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico: se añadió NaOH (5,0 M) (4,14 ml, 20,69 mmol) a 136B (1,0 g, 3,2 mmol) en dioxano/EtOH (9:1; 10 ml) y se irradió en un microondas a 150 ºC durante 30 min. A la mezcla de reacción enfriada se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,0 g, 4,8 mmol) en dioxano (3,0 ml), seguido de NaOH 1,0 N (3,0 ml). Después de 2 h, la reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase acuosa se hizo ácida con solución 1,0 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para dar un sólido de color canela. EM (ESI) m/z: 356,0 $(M+H)^+$.

136D: 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1 H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y 1-metilo: al compuesto intermedio 136C (2,29 g, 6,43 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió lentamente cloruro de tionilo (0,938 ml, 12,86 mmol). La reacción se calentó a 50 ºC. Se añadió una cantidad adicional de cloruro de tionilo a la reacción enfriada para completar la esterificación y se continuó el calentamiento. EM (ESI) m/z: 270-271,9 $(M+H)^+$. La reacción se concentró y se añadieron dioxano (100 ml), $NaHCO_3$ (2,70 g, 32,1 mmol), y dicarbonato de di-t-butilo (1,493 ml, 6,43 mmol). Después de 24 h, se añadieron reactivos adicionales para completar la reacción. El dioxano se retiró y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 1,57 g (66 %) de 136D en forma de un aceite transparente. EM (ESI) m/z: 393,8 $(M+Na)^+$.

136E: 5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y 1-metilo: a 136D (0,69 g, 1,864 mmol), 4-(tributilestannil)piridina (1,029 g, 2,80 mmol), LiCl (0,790 g, 18,64 mmol) se añadió tolueno (10 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,131 g, 0,186 mmol) y la reacción se calentó a 100 ºC durante 24 h. La reacción se repartió con KF al 10 % (20 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 0,37 g (53,9 %) de un aceite de color amarillo pálido. EM (ESI) m/z: 369,0 $(M+H)^+$.

136F: 5-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y 1-metilo: a 136E (0,37 g, 1,004 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió PtO_2 (40 mg) y la reacción se hidrogenó a 55 psi (379 kPa) durante 24 h. La reacción transcurriera lentamente, de modo que se añadieron 0,08 ml de AcOH y la hidrogenación continuó durante 24 h. La reacción se filtró y se concentró para proporcionar 0,5 g de 136F en forma de un aceite oscuro. EM(ESI) m/z: 375,0 $(M+H)^+$.

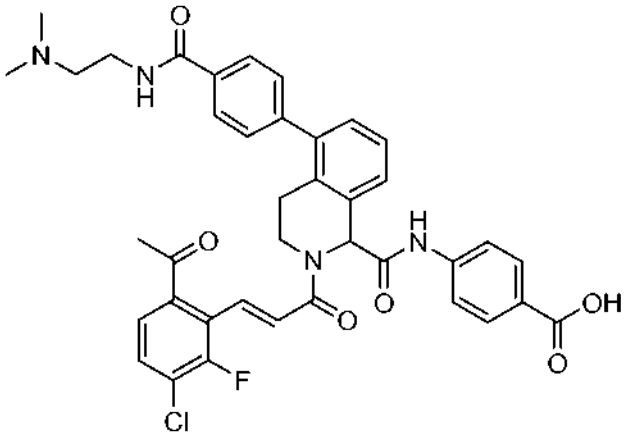
136G: ácido 5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico: a 136F (0,079 g, 0,211 mmol) se añadieron THF (4 ml), DIEA (0,037 ml, 0,211 mmol), y Ac_2O (0,020 ml, 0,211 mmol). Después de 24 h, la reacción se concentró, el residuo se disolvió en THF/H_2O 1:1 (5 ml) y se añadió LiOH (0,044 g, 1,055 mmol). Después de 3 h, la reacción se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó ($MgSO_4$) para proporcionar 40 mg de 136G. EM (ESI) m/z: 403,2 $(M+H)^+$.

136H: 5-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: a 136G en bruto (40 mg, 0,099 mmol) y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (19,20 mg, 0,099 mmol) en DCM (3 ml) y piridina (0,3 ml), enfriados a 0 ºC, se añadió $POCl_3$ (9,26 µl, 0,099 mmol). Después de 3 h, la reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), y se secó con ($MgSO_4$) para proporcionar 50 mg de producto en bruto que se usó en la siguiente etapa. EM (ESI) m/z: 578,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 136: a 136H (50 mg, 0,087 mmol) se añadieron 3 ml de TFA al 30 % en DCM. Después de 1 h, la reacción se concentró y se añadieron 1,5 ml de DMF, DIEA (76 µl, 0,433 mmol), y el Compuesto intermedio 3 (31,7 mg, 0,087 mmol). Después de 24 h, la reacción se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar 3,8 mg (6,3 %) del Ejemplo 136. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,73 - 7,88 (1 H, m), 7,54-7,73 (2 H, m), 7,50 (1 H, dd, *J* = 8,59, 1,52 Hz), 7,41 (1 H, dd, *J* = 6,32, 2,53 Hz), 7,20-7,32 (2 H, m), 7,11 - 7,22 (1 H, d, *J* = 15,9 Hz), 7,01 - 7,10 (1 H, m), 5,84 (1H, d, *J* = 2,53 Hz), 4,70 (1 H, s a), 4,15 - 4,24 (1H, m), 4,06 (1 H, d, *J* = 1,52 Hz), 3,59 - 3,72 (1 H, m), 3,32 - 3,38 (1 H, m), 3,27 (1 H, td, *J* = 10,17, 4,93 Hz), 3,08 - 3,22 (2 H, m), 2,79 (1 H, *d, J* = 4,55 Hz), 2,18 (3 H, s), 1,76 - 1,94 (2 H, m), 1,54 - 1,80 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 672,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,56 min.

Ejemplo 137 (Racemato):

Ácido (E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



137A: 5-bromo-1-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: se disolvieron 136C (0,63 g, 1,77 mmol) y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (0,41 g, 2,12 mmol) en piridina (20 ml) a -15 ºC. Se añadió gota a gota $POCl_3$ (0,17 ml, 1,77 mmol) y después de 2 h, la reacción se interrumpió con solución 1,0 M de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto orgánico combinado se lavó con solución 1,0 M de HCl, H_2O, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio 137A en forma de un sólido de color blanquecino (517 mg, 55 %). EM (ESI) m/z: 532,9 $(M+H)^+$.

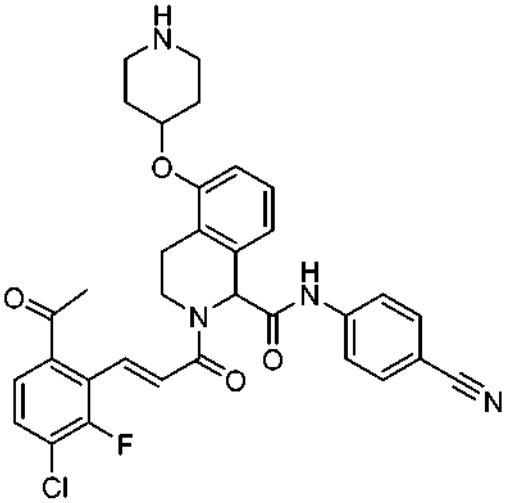
137B: ácido 4-(5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: a un vial de microondas cargado con K_2CO_3 2,0 M (5 ml) y dioxano (10 ml)/EtOH (2 ml) se añadieron ácido 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilborónico, sal de HCl (0,26 g, 0,94 mmol) y 137A (0,50 g, 0,47 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,027 g, 0,024 mmol) y se irradió en un microondas a 130 ºC durante 20 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H_2O. La fase de H_2O se extrajo de nuevo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El material en bruto se trató con TFA al 50 % durante 2 h, se concentró, y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar 137B.

137C: (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo: a una mezcla del Compuesto intermedio 12 (1,0 g, 4,12 mmol) y 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (0,498 g, 4,33 mmol) en THF se añadió DIC (0,674 ml, 4,33 mmol). Después de 24 h, se recogieron sólidos de color blanco por filtración, se lavaron con EtOAc, se secaron, y se usaron directamente en la siguiente etapa. EM (ESI) m/z: 339,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 137: se añadió DIEA (0,087 ml, 0,500 mmol) a una solución de 137B (0,100 g, 0,167 mmol) y 137C (0,057 g, 0,167 mmol) en DMF (5 ml) y se calentaron a 50 ºC durante 18 h. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio el producto deseado (21 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (1 H, s), 8,75 (1 H, t, *J* = 5,50 Hz), 7,97 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,91 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,74-7,80 (5 H, m), 7,58 (1 H, d, *J* = 15,68 Hz), 7,51 (2 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,41 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,28 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 7,03 - 7,09 (1 H, m), 5,98 (1 H, s), 4,13 - 4,22 (1 H, m), 3,59 - 3,71 (3 H, m), 3,30 (2 H, c, *J* = 5,78 Hz), 3,11 - 3,21 (1 H, m), 2,80 - 2,91 (8 H, m), 2,59 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 711,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,14 min.

Ejemplo 138:

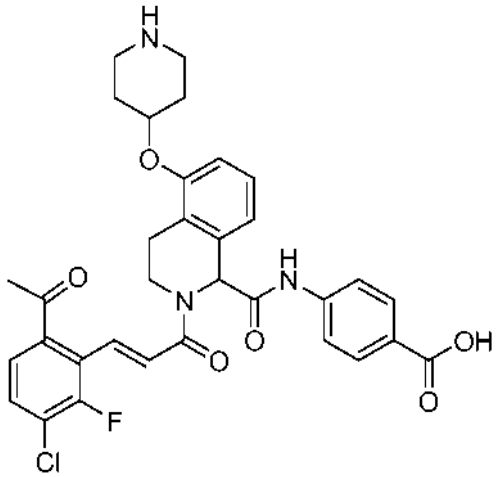
(E)-2-(3-(6-Acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-N-(4-cianofenil)-5-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida, sal de TFA:



El Ejemplo 138 (17,5 mg, 14,2 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 108 sustituyendo el Compuesto intermedio 12 en lugar del Compuesto intermedio 3A, así como, el Compuesto intermedio 7 en el lugar del Compuesto intermedio 6 en la etapa de reacción de Ugi. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (1 H, s), 8,31 - 8,61 (2 H, m), 7,69 - 7,89 (5 H, m), 7,44 - 7,62 (1 H, m), 6,88 - 7,31 (4 H, m), 5,89 (1 H, s), 4,60 - 4,75 (1 H, m), 4,10 - 4,25 (1 H, m), 3,79 - 3,93 (1 H, m), 3,17-3,32 (2 H, m), 3,07 - 3,17 (2 H, m), 2,70 - 3,03 (2 H, m), 2,59 (3 H, s), 2,02 - 2,17 (1 H, m), 1,77 - 1,92 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 601,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,48 min (método B).

Ejemplo 139 (Racemato):

Ácido (E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-5-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:

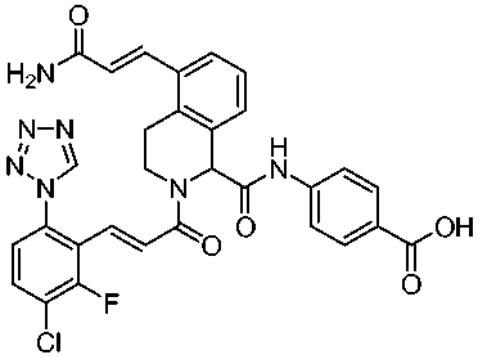


El Ejemplo 139 (21 mg, 4,49 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 108 sustituyendo el Compuesto intermedio 12 en lugar del Compuesto intermedio 3A en la etapa de reacción de Ugi. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (1 H, s a), 10,91 (1 H, s), 7,89 (2 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,63 - 7,81 (4 H, m), 7,55 (1 H, d, *J* = 15,94 Hz), 7,19 - 7,29 (2 H, m), 7,08

- 7,16 (1 H, m), 7,01 (1 H, d, *J* = 6,60 Hz), 5,90 (1 H, s), 4,63 - 4,76 (1 H, m), 4,13 - 4,24 (1 H, m), 3,82 - 3,93 (1 H, m), 3,17 - 3,30 (2 H, m), 3,04 - 3,16 (2 H, m), 2,86 - 3,04 (2 H, m), 2,59 (3 H, s), 2,00 - 2,17 (2 H, m), 1,80 - 1,92 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 619,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,34 min (método B).

Ejemplo 140:

Ácido 4-(5-((E)-3-amino-3-oxoprop-1-enil)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



140A:
(E)-5-(3-amino-3-oxoprop-1-enil)-1-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: se disolvieron 139A (0,200 g, 0,38 mmol) y trans-diclorobis(tri-o-tolilfosfina)-paladio(II) (0,030 g, 0,038 mmol) en (trifluorometil)benceno (8 ml) y a continuación se añadieron acrilamida (0,037 g, 0,53 mmol), seguido de TEA (0,16 ml, 1,13 mmol). La reacción se irradió en un microondas a 150 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ seguido de solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar un sólido de color amarillo. EM (ESI) m/z: 522,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 140: se trató 140A (0,090 g, 0,155 mmol) con TFA/DCM al 50 % durante 2,2 h. La mezcla de reacción se concentró y la amina en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. Se añadió DIEA (0,25 ml, 1,41 mmol) a una solución de la sal de TFA de la amina y el Compuesto intermedio 3 (0,172 g, 0,470 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla se calentó a 50 ºC durante una noche. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,93 - 8,02 (1 H, m), 7,88 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,57 - 7,75 (6 H, m), 7,52 (1 H, d, *J* = 7,98 Hz), 7,33 (1 H, t, *J* = 7,84 Hz), 7,14 (2 H, d, *J* = 15,68 Hz), 6,94-7,00 (1 H, m), 6,51 (1 H, d, *J* = 15,68 Hz), 5,85 (1 H, s), 4,11 - 4,22 (1H, m), 3,71 (1 H, ddd, *J* = 12,52, 8,12, 4,68 Hz), 3,02 - 3,22 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 616,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,81 min.

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 10 se prepararon de acuerdo con métodos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 140. Se obtuvieron los compuestos quirales representativos por resolución quiral del compuesto intermedio de etapa final apropiados seguido de purificación.

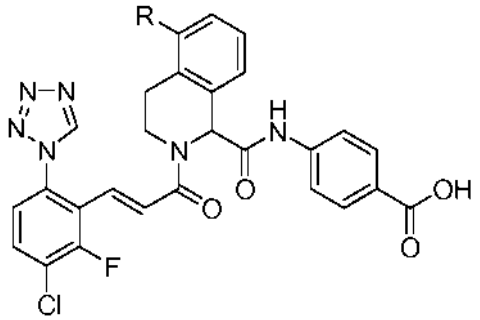
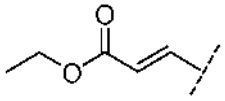
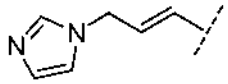
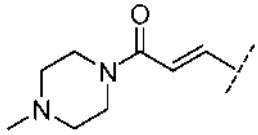
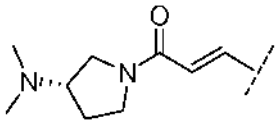
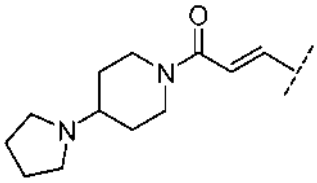


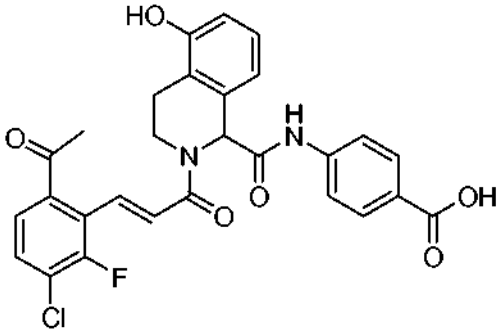
Tabla 10

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR
141	Racémico		667,5 *	11,44

142	Racémico		653,5	8,90
143	Racémico		699,5	4,89**
144	Diastereómero		713,5	5,75
145	Racémico		753,5	5,95
• * (M+Na) • * Método B				

Ejemplo 146:

Ácido (E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



146A: 5-(*terc*-butildimetilsililoxi)isoquinolina: a una solución de isoquinolin-5-ol (10,0 g, 68,9 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron imidazol (4,92 g, 72,3 mmol) y *terc*-butildimetil clorosilano (11,42 g, 76 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (250 ml). Esta solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 146A (14,35, 80 %) en forma de un aceite. EM (ESI) m/z: 260,0 $(M+H)^+$.

146B: 5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3,4-dihidroisoquinolina: se redujo 146A (14,30 g, ,1 mmol) y a continuación se oxidó como se ha descrito en el Ejemplo 8 para proporcionar 146B.

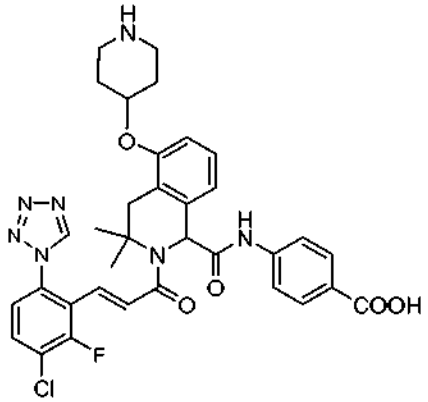
146C: (E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: se combinaron 146B (1,0 g, 3,83 mmol), el Compuesto intermedio 3A (0,928 g, 3,83 mmol) y el Compuesto intermedio 6 (0,777 g, 3,83 mmol) en una reacción de Ugi como se ha descrito en el Ejemplo 8 para proporcionar 146C (1,23 g, rendimiento del 43,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (1 H, s), 7,84 - 7,89 (2 H, m), 7,70 - 7,79 (5 H, m), 7,50 - 7,67 (2 H, m), 7,25 (1 H, d, *J* = 7,83 Hz), 7,04 - 7,20 (2 H, m), 5,89 (1 H, s), 4,12 - 4,23 (1 H, m), 3,82 - 3,92 (1 H, m), 2,82 - 3,04 (2 H, m), 2,58 (3 H, s), 1,53 (9 H, s), 0,99 (9 H, s), 0,17 - 0,27 (6 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 707,0 $(M+H)^+$.

El Ejemplo 146: se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF) (0,160 ml, 0,16 mmol) a 146C (0,10 g, 0,141 mmol) en THF (2,36 ml). Después de 1,5 h, la reacción se interrumpió con H_2O (10 ml). La mezcla acuosa se

extrajo con DCM (30 ml) y DCM / iPrOH 4/1 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se trató con TFA/DCM al 50 %. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el producto deseado (9 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (1 H, s a), 10,85 (1 H, s), 9,64 (1 H, s), 7,89 (2 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,69 - 7,79 (4 H, m), 7,55 (1 H, d, *J* = 15,94 Hz), 7,03 - 7,17 (3 H, m), 6,72 - 6,78 (1 H, m), 5,84 (1 H, s), 4,14 - 4,24 (1 H, m), 3,75 - 3,86 (1 H, m), 2,83 - 2,99 (1 H, m), 2,60 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 536,8 $(M+H)^+$.HPLC analítica: TR = 6,18 min (Método B).

Ejemplo 147:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



147A: 5-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo: a 126F (900 mg, 3,75 mmol) en THF seco (9 ml), a 0 ºC, se añadió hidróxido sódico acuoso al 10 % (5,4 ml), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de bencilo (0,6 ml, 4,12 mmol). Después de 48 h, la reacción se interrumpió con H_2O enfriada en hielo, se extrajo con EtOAc (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó 147A (0,6 g, 42,8 %) en forma de un líquido de color blanco. EM (ESI) m/z: 347,0 $(M+H)^+$.

147B: 3,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo: a una solución de 147A (600 mg, 1,60 mmol) en DMSO (4,2 ml, 7,0 vol) se añadieron acetato potásico (471 mg, 4,81 mmol), bis(pinacolato)diborano (1,01 mg, 4,01 mmol), y, después de desgasificar con N_2 durante 10 minutos, se añadió $PdCl_2$(dppf) (13 mg, 0,016 mmol). Después de 18 h a 85 ºC, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 147B (900 mg) en forma de un semisólido incoloro. EM (ESI) m/z: 422,2 $(M+H)^+$.

147C: 5-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo: a 147B (900 mg, 2,137 mmol) en THF (4,5 ml)/H_2O (4,5 ml) se añadió perborato potásico (986 mg, 6,41 mmol). Después de 4 h a 50 ºC, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con solución saturada de NH_4Cl, se extrajo con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 275 mg de 147C en forma de un líquido incoloro. EM (ESI) m/z: 312,2 $(M+H)^+$.

147D: 5-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo: a 147C (200 mg, 0,643 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadieron 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (215 mg, 0,771 mmol) y Cs_2CO_3 (417 mg, 1,28 mmol). Después de 18 h a 85 ºC, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con H_2O, se extrajo con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 147D (180 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 495,2 $(M+H)^+$.

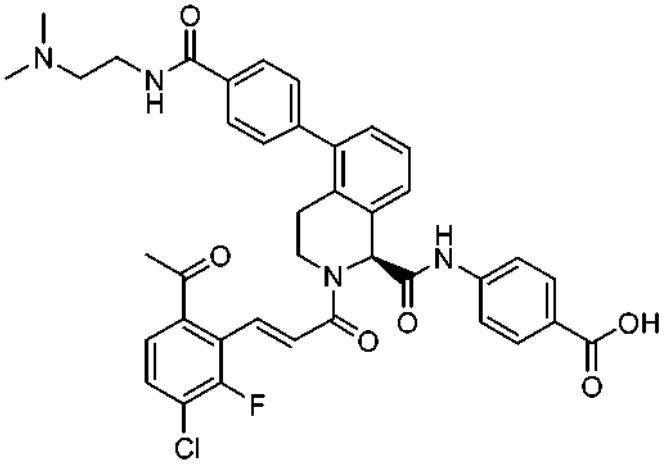
147E: 4-(3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: a 147D (180 mg) en MeOH (1,5 ml) se añadió Pd/C al 10 % (36 mg, 20 vol) y la reacción se hidrogenó a 14 psi (96 kPa) durante 3 h. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó dos veces con MeOH. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron para dar 110 mg de 147E en forma de un sólido de color blanco. EM (ESI) m/z: 361,2 $(M+H)^+$.

147F: 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-5-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: se oxidó 147E (100 mg, 0,27 mmol) de una forma similar a 8B para proporcionar 70 mg de 147F en forma de un líquido de color pardo. EM (ESI) m/z: 359,2 $(M+H)^+$.

El Ejemplo 147 (9,0 mg) se preparó en una reacción de Ugi de una forma similar al Ejemplo 8 usando 147F, el Compuesto intermedio 3A, y el Compuesto intermedio 6 seguido de desprotección con HCl y purificación por HPLC. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,8 (1 H, s), 10,49 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,30 (1 H, s a), 8,43 (1 H, s a), 7,88-8,0 (3 H, m), 7,65 (3 H, *d, J* = 8,7 Hz), 7,41 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,27 (1 H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,06-7,12 (2 H, m), 6,85 (1 H, s a), 5,77 (1 H, s), 4,67 (1 H, c), 2,98-3,50 (6 H, m), 2,0-2,1 (2 H, m), 1,70-1,85 (5 H, m), 1,18 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 674,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,63 min.

Ejemplo 148:

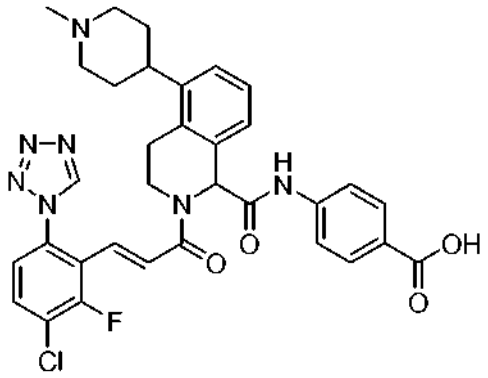
Ácido (S,E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 148 se obtuvo por resolución quiral del Ejemplo 137 usando Chiralcel OJ-H SFC, 250 x 21 mm DI, 5 µm, usando gradiente de etapa de 30 %-40 % de EtOH-0,1 % de DEA/70 %-60 % de CO_2 a 65 ml/min, 100 bar (10 MPa) BP, 35 ºC. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (1 H, s), 8,68 (1 H, t, *J* = 5,64 Hz), 7,89 (2 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,81 - 7,86 (2 H, m), 7,65 - 7,72 (5 H, m), 7,50 (1 H, d, *J* = 15,96 Hz), 7,43 (2 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,33 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,20 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 6,99 (1 H, dd, *J* = 15,96, 1,38 Hz), 5,90 (1 H, s), 4,10 (1 H, ddd, *J* = 11,97, 5,09, 4,95 Hz), 3,49 - 3,61 (3 H, m), 3,22 (2 H, c, *J* = 5,96 Hz), 3,04 - 3,14 (1 H, m), 2,74 - 2,84 (7 H, m), 2,51 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 711,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,79 min.

Ejemplo 149:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



149A: 5-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y 1-metilo: a 136F (0,28 g, 0,748 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió paraformaldehído (0,067 g, 2,243 mmol) y Pd/C al 10 % (30 mg) y la reacción se hidrogenó a 55 psi (379 kPa) durante 72 h. La reacción se filtró y se concentró para proporcionar 0,25 g (86 %) de

149A en forma de un aceite oscuro. EM(ESI) m/z: 389,0 $(M+H)^+$.

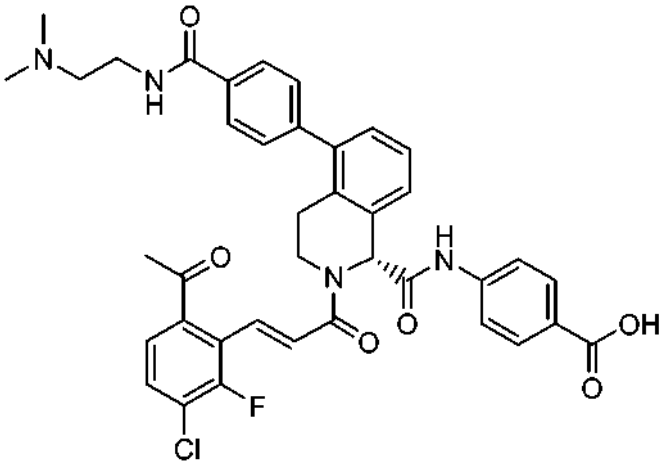
149B: 2-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxilato de litio: a 149A (0,25 g, 0,557 mmol) en THF/H_2O 2:1 (15 ml) se añadió LiOH-H_2O (0,035 g, 0,836 mmol). Después de 24 h, la reacción se concentró y se liofilizó para proporcionar 0,266 g de sal de 149B en forma de un sólido de color blanco. EM(ESI) m/z: 375,0 $(M+H)^+$.

149C: 5-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1H)-dicarboxilato de 1-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)2-*terc*-butilo: a 149B (0,2 g, 0,526 mmol) y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (0,102 g, 0,526 mmol) en DCM (5 ml) y piridina (0,128 ml, 1,577 mmol), enfriados en un baño de hielo, se añadió $POCl_3$ (0,049 ml, 0,526 mmol). Después de 24 h, la reacción se repartió con H_2O (20 ml) y DCM (50 ml), se separó y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó con $MgSO_4$. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 24 mg (8,3 %) de 149C en forma de un aceite de color amarillo. EM(ESI) m/z: 550,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 149: se desprotegió 149C (24 mg, 0,044 mmol) en TFA/DCM al 30 % (3 ml) durante 2 h, EM (ESI) m/z: 393,9 $(M+H)^+$. La reacción se concentró y se combinó con el Compuesto intermedio 3 (15,97 mg, 0,044 mmol) y DIEA (38,1 µl, 0,218 mmol) en DMF (1 ml). Después de 72 h, la reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar 8,9 mg del Ejemplo 149 en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,81 (1 H, t, *J* = 8,21 Hz), 7,59-7,70 (2 H, m), 7,41 - 7,57 (2 H, m), 7,25 - 7,36 (2 H, m), 7,18 (1 H, d, *J* = 15,92 Hz), 6,97 (1 H, d, *J* = 15,92 Hz), 5,86 (1 H, s), 4,09-4,24 (1 H, m), 3,53 - 3,77 (3 H, m), 3,17-3,31 (4 H, m), 3,02 - 3,15 (1 H, m), 2,96 (3 H, s), 1,83 - 2,24 (4 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 644,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,13 min.

Ejemplo 150:

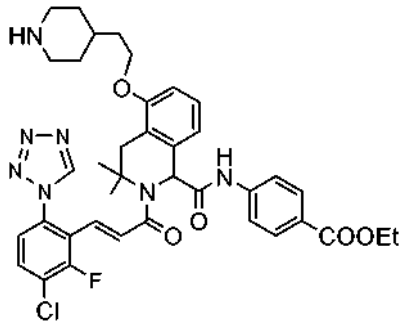
Ácido (R,E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 150 se obtuvo por resolución quiral del Ejemplo 137 usando Chiralcel OJ-H SFC, 250 x 21 mm DI 5 µm, usando gradiente de etapa de 30 %-40 % de EtOH-0,1 % de DEA/70 %-60 % de CO_2 a 65 ml/min, 100 bar (10 MPa) BP, 35 ºC. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (1 H, s), 8,77 (1 H, t, *J* = 5,64 Hz), 7,97 (1 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,91 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,73 - 7,80 (5 H, m), 7,58 (1 H, d, *J* = 15,68 Hz), 7,51 (2 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,41 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,28 (1 H, d, *J* = 7,43 Hz), 7,03 - 7,09 (1 H, m), 5,98 (1 H, s), 4,13 - 4,23 (1 H, m), 3,60 - 3,69 (3 H, m), 3,29 (2 H, c, *J* = 5,69 Hz), 3,16 (1 H, td, *J* = 10,25, 4,54 Hz), 2,81 - 2,91 (7 H, m), 2,59 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 711,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,83 min.

Ejemplo 151:

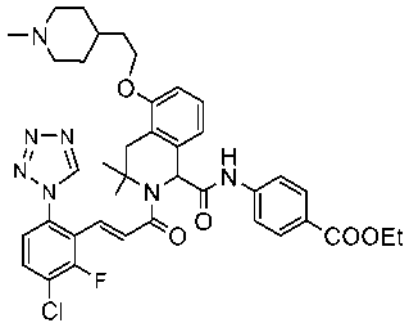
(E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo, sal de TFA:



El Ejemplo 151 se preparó de una forma similar al Ejemplo 147. EM (ESI) m/z: 730,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica TR = 14,93 min.

Ejemplo 152:

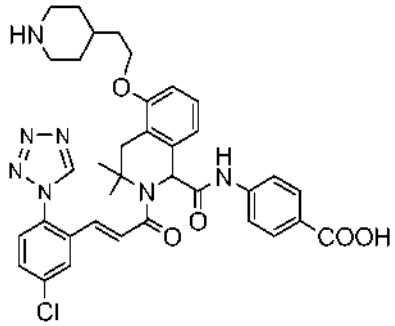
(E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo, sal de TFA:



El Ejemplo 152 se preparó de una forma similar al Ejemplo 147. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,00 (1 H, s a), 7,90-7,97 (3 H, m), 7,64-7,69 (3 H, m), 7,37 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,24 (1 H, dd, *J* = 8,0, 16 Hz), 7,09-7,14 (1 H, m), 6,96-7,01 (2 H, m), 5,77 (1 H, s a), 4,28 (2 H, dd, *J* = 7,2, 14,4 Hz), 4,04 (2 H, s a), 3,0-3,38 (3 H, m), 2,85-2,92 (3 H, m), 2,75 (3 H, *d, J* = 4,8 Hz), 1,85-1,95 (2 H, m), 1,80 (3 H, s), 1,71 (3 H, s a), 1,31 (5 H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,17 (3 H, s). EM ESI *m/z:* 744,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 15,21 min.

Ejemplo 153:

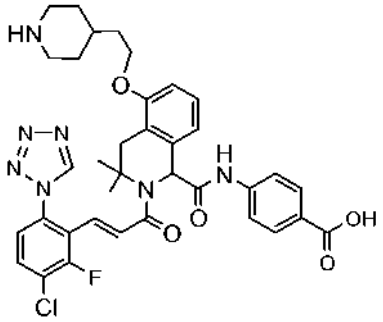
Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 153 se preparó de una forma similar al Ejemplo 147 usando 4-(2-(metilsulfoniloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,8 (1 H, s), 10,49 (1 H, s), 9,84 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 8,13 (2 H, s a), 7,89 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,66-7,78 (4 H, m), 6,88-7,35 (5 H, m), 5,84 (1 H, s), 4,05 (2 H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,0-3,37 (3 H, m), 2,80-2,95 (3 H, m), 1,71-1,90 (8 H, m), 1,33-1,36 (2 H, m), 1,18 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 684,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,0 min.

Ejemplo 154:

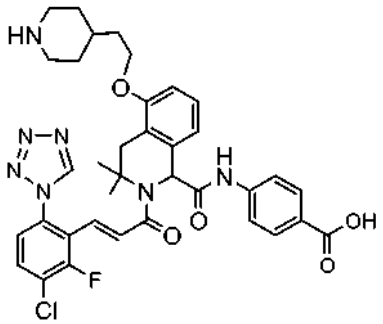
Ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA:



El Ejemplo 154 se preparó de una forma similar al Ejemplo 147. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (1 H, s), 10,48 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 8,43 (1 H, s a), 8,12 (1 H, s a), 7,87-7,96 (3 H, m), 7,64 (3 H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,36 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,23 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,08-7,13 (1 H, d, *J* = 15,2 Hz), 6,98 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,83 (1 H, s a), 5,75 (1 H, s a), 4,03 (2 H, t, *J* = 6,0), 3,14-3,36 (3 H, m), 2,83-2,95 (3 H, m), 1,70-1,87 (8 H, m), 1,28-1,38 (2 H, m), 1,16 (3 H, s). EM ESI *m/z:* 702,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,96 min.

Ejemplo 155:

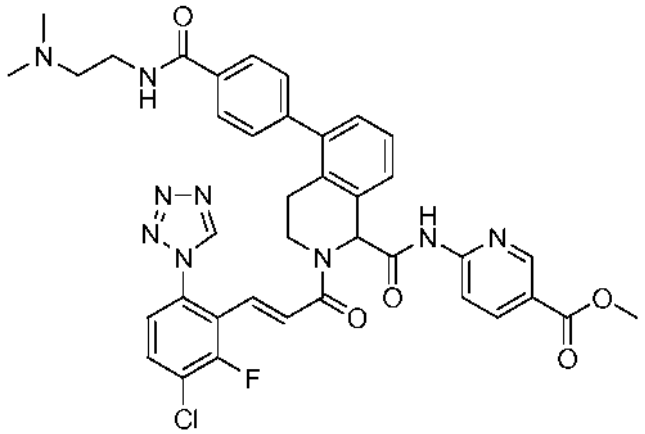
Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, bis-sal de TFA:



El Ejemplo 155 se preparó de una forma similar al Ejemplo 147. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (1 H, s), 10,48 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 8,41 (1 H, s a), 8,13 (1 H, s a), 7,87-7,96 (3 H, m), 7,64 (3 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,36 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,24 (1 H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,11 (1 H, d, *J* = 15,6 Hz), 6,98 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,85 (1 H, s a), 4,03 (2 H, t, *J* = 6,0), 3,14-3,35 (3 H, m), 2,83-2,95 (3 H, m), 1,70-1,85 (8 H, m), 1,32-1,38 (2 H, m), 1,16 (3 H, s). EM ESI *m/z:* 702,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,96 min.

Ejemplo 156:

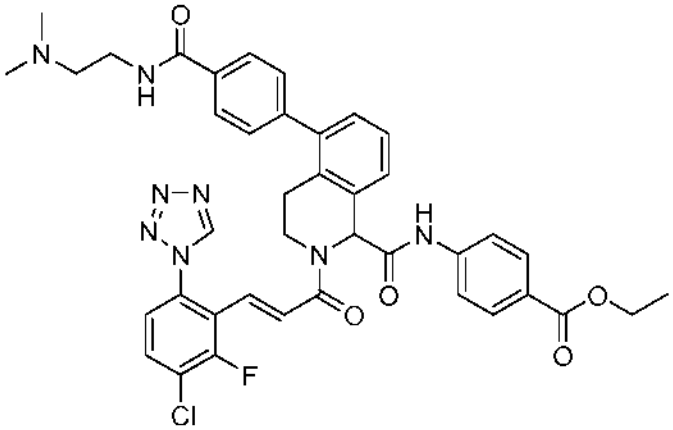
(E)-6-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-acriloil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)nicotinato de metilo, bis-sal de TFA:



El Ejemplo 156 (50 mg, 11 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 137 sustituyendo 6-aminonicotinato de metilo en lugar de 4-aminobenzoato de etilo. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,47 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 8,88 (1 H, d, *J* = 2,20 Hz), 8,75 (1 H, t, *J* = 5,78 Hz), 8,25 (1 H, dd, *J* = 8,80, 2,48 Hz), 8,06 (1 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,92 - 7,98 (3 H, m), 7,83 (1 H, d, *J* = 7,43 Hz), 7,64 - 7,68 (1 H, m), 7,49 (2 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,39 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,26 - 7,28 (1 H, m), 6,94 - 7,03 (2 H, m), 6,03 (1 H, s), 3,99 - 4,07 (1 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,64 (2 H, c, *J* = 5,78 Hz), 3,40 - 3,48 (1 H, m), 3,29 (2 H, c, *J* = 5,78 Hz), 3,15 (1 H, ddd, *J* = 15,34, 10,38, 4,54 Hz), 2,87 (3 H, s), 2,86 (3 H, s), 2,79 (1 H, dt) ppm. EM (ESI) m/z: 752,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,67 min.

Ejemplo 157:

(E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-acriloil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo, sal de TFA:



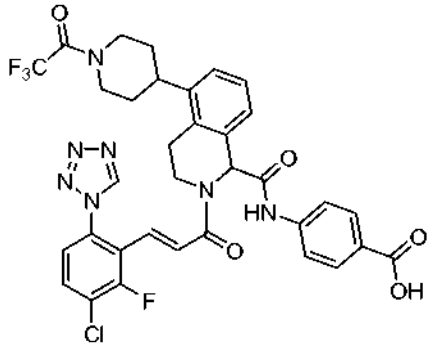
157A: se añadió gota a gota 5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1-(4-(etoxicarbonil)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: $POCl_3$ (0,086 g, 0,56 mmol) a una solución de 136C (0,200 g, 0,56 mmol) y 4-aminobenzoato de etilo (0,093 g, 0,561 mmol) en piridina (5 ml) a -15 ºC. Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución 1,0 N de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con solución 1,0 N de HCl (3 x 30 ml), H_2O, solución salina saturada, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. Al producto anterior (0,153 g, 0,561 mmol), se añadieron fosfato potásico tribásico (0,477 g, 2,246 mmol), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,046 g, 0,056 mmol) y se añadió DMSO desgasificado (3,74 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 18 h. Después de enfriar a ta, la solución oscura se repartió entre H_2O y DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio 157A (0,12 g, 35 %) en forma de una espuma de color blanquecino. EM (ESI) m/z: 615,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 157: 157A (0,12 g, 0,195 mmol) se trató con TFA/DCM al 50 %. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. En un matraz distinto, se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,030 g, 0,22 mmol) a una suspensión en agitación del Compuesto intermedio 3A (0,060 g, 0,224 mmol) en DCM/THF (1:1, 7,0 ml). Después de agitar durante 2 h, a la sal de TFA de la amina en bruto se añadieron DCM (3,0 ml) y piridina (0,079 ml, 0,98 mmol). Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en H_2O, el pH se ajustó a 5 con solución 1,0 N de HCl, se extrajo con DCM/IPA (4/1), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio el Ejemplo 157 (15 mg, 8 %) en forma de un sólido de color

blanco después de liofilización. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,75 (1 H, t, *J* = 5,64 Hz), 7,88 - 7,99 (3 H, m), 7,70 - 7,76 (3 H, m), 7,66 (1 H, dd, *J* = 8,67, 1,24 Hz), 7,50 (1 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,39 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,27 (1 H, d, *J* = 6,60 Hz), 6,95 - 7,06 (2 H, m), 5,89 (1 H, s), 4,28 (2 H, c, *J* = 7,06 Hz), 4,01 - 4,08 (1 H, m), 3,64 (2 H, c, *J* = 5,78 Hz), 3,46 - 3,55 (1 H, m), 3,29 (2 H, c, *J* = 5,69 Hz), 3,13 (1 H, ddd, *J* = 15,34, 9,97, 4,95 Hz), 2,88 (3 H, s), 2,87 (3 H, s), 2,76 - 2,84 (1 H, m), 1,31 (3 H, t, *J* = 7,02 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 765,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,16 min.

Ejemplo 158:

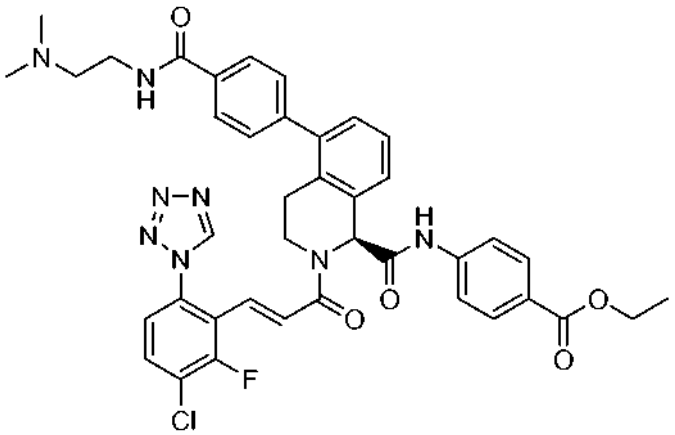
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 158 se preparó de una forma similar al Ejemplo 136 usando anhídrido trifluoroacético en lugar de anhídrido acético. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 10,36 (1 H, s a), 9,54 (1 H, s), 7,94 (2 H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,71 - 7,84 (1 H, m), 7,63 (2 H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,44 - 7,53 (1 H, m), 7,39 (1 H, s a), 7,21 - 7,34 (1 H, m), 7,10 - 7,21 (1 H, m), 7,04 (1 H, d), 5,82 (1 H, s), 4,66 (1 H, s a), 4,16 (2 H, s a), 3,56 - 3,73 (1 H, m), 3,36 - 3,50 (2 H, m), 2,94 - 3,20 (2 H, m), 1,93 (2 H, s a), 1,57 - 1,81 (3 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 725,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 9,57 min.

Ejemplo 159:

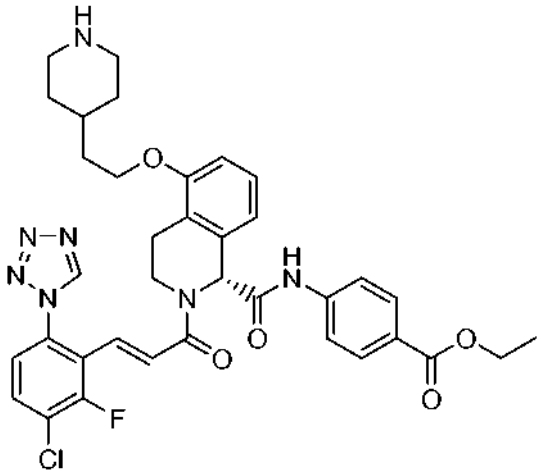
(S,E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo, sal de TFA:



El Ejemplo 159 se tuvo por resolución mediante HPLC quiral del Ejemplo 157 realizada usando una columna Chiralpak (AD-H, 250 x 21 mm DI, 5 µm) y una fase móvil que consistía en 45 % de (EtOH-IPA1 1:1-0,1 % de DEA)/55 % de CO_2 con un caudal de 60 ml/min, 100 bar (10 MPa) BP, 35 ºC. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 8,76 (1 H, t, *J* = 5,50 Hz), 7,89 - 8,01 (5 H, m), 7,64 - 7,78 (4 H, m), 7,51 (1 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,40 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,28 (1 H, d, *J* = 6,60 Hz), 6,95 - 7,06 (2 H, m), 5,89 (1 H, s), 4,23 - 4,35 (2 H, m), 4,05 (1 H, ddd, *J* = 11,90, 5,02, 4,81 Hz), 3,65 (2 H, c, *J* = 5,87 Hz), 3,46 - 3,57 (1 H, m), 3,25 - 3,34 (1 H, m), 3,08 - 3,19 (1 H, m), 2,76 - 2,94 (7 H, m), 1,32 (3 H, t, *J* = 7,15 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 765,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,68 min.

Ejemplo 160:

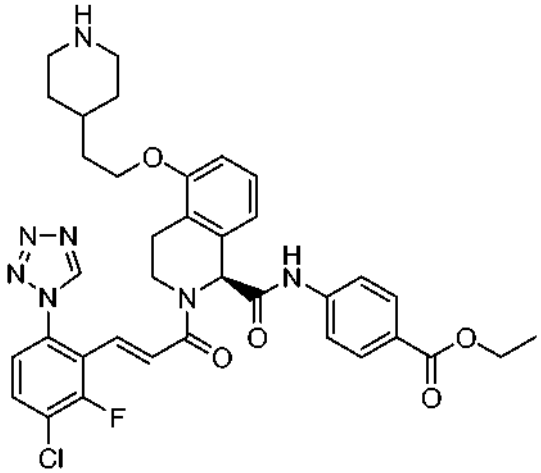
(R,E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-acriloil)-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo, sal de TFA:



Ejemplo 160: el racemato (169 mg, 12 %) del Ejemplo 160 se preparó de una forma similar al Ejemplo 104 sustituyendo el Compuesto intermedio 9 en lugar del Compuesto intermedio 8 en la etapa de reacción de Ugi. La resolución quiral se consiguió por HPLC preparativa quiral usando una columna Chiralcel (OD-H, 250 x 30 mm DI, 5 µm) y una fase móvil que consistía en 50/50/0,1, CO_2/(1:1, EtOH/ACN)/DEA con un caudal de 70 ml/min y 150 bar (15 MPa) de contrapresión. El Ejemplo 160 se obtuvo como el enantiómero de primera elución de la separación de los Ejemplos 160 y 161. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,84 - 8,00 (3 H, m), 7,63 - 7,73 (3 H, m), 7,04 - 7,25 (3 H, m), 6,89 - 7,00 (2 H, m), 5,81 (1 H, s), 4,27 (2 H, c, *J* = 6,96 Hz), 3,98 - 4,13 (3 H, m), 3,65 - 3,78 (1 H, m), 3,28 (2 H, d, *J* = 12,09 Hz), 2,77 - 3,00 (4 H, m), 1,58 - 2,01 (5 H, m), 1,22 - 1,46 (5 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 702,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,81 min.

Ejemplo 161:

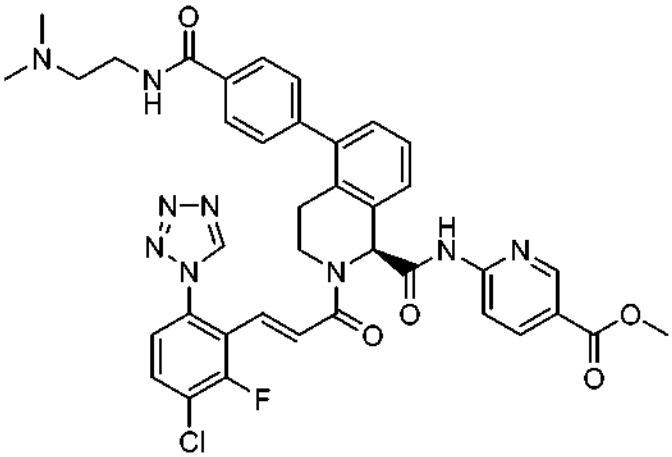
(S,E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-acriloil)-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo, sal de TFA:



El Ejemplo 161 se obtuvo como el enantiómero de segunda elución cuando se separó el Ejemplo 160. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,86 - 8,02 (3 H, m), 7,60 - 7,78 (3 H, m), 7,14 - 7,26 (2 H, m), 7,03 - 7,12 (1 H, m), 6,87 - 7,00 (2 H, m), 5,81 (1 H, s), 4,27 (2 H, c, *J* = 6,96 Hz), 3,96 - 4,14 (3 H, m), 3,62 - 3,79 (1 H, m), 3,28 (2 H, *d, J* = 12,09 Hz), 2,80 - 2,99 (4 H, m), 1,64 - 1,96 (5 H, m), 1,21 - 1,44 (5 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 702,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,82 min.

Ejemplo 162:

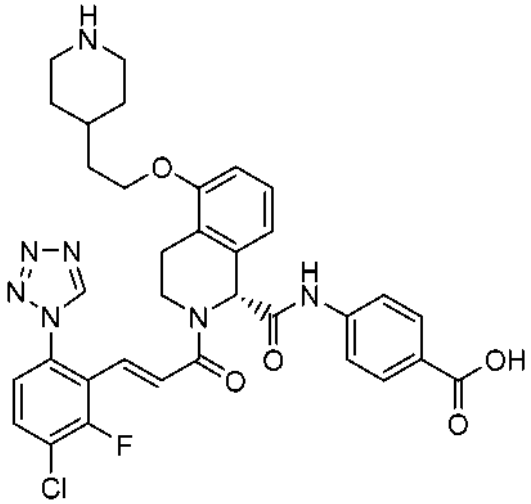
(S,E)-6-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)nicotinato de metilo:



El Ejemplo 162 se obtuvo por resolución mediante HPLC quiral del Ejemplo 156 realizada usando una columna Chiralpak (AD-H, 250 x 21 mm DI, 5 µm) y una fase móvil que consistía en 45 % de (EtOH-IPA1 1:1-0,1 % de DEA)/55 % de CO_2 con un caudal de 60 ml/min, 100 bar (10 MPa) BP, 35 ºC. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,47 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 8,88 (1 H, *d, J* = 2,48 Hz), 8,74 (1 H, t, *J* = 5,64 Hz), 8,24 (1 H, dd, *J* = 8,80, 2,48 Hz), 8,06 (1 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,92 - 7,98 (3 H, m), 7,82 (1 H, d, *J* = 7,43 Hz), 7,65 (1 H, dd, *J* = 8,67, 1,24 Hz), 7,49 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,38 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,27 (1 H, d, *J* = 6,88 Hz), 6,92 - 7,04 (2 H, m), 6,02 (1 H, s), 4,02 (1 H, dd, *J* = 7,15, 4,95 Hz), 3,85 (3 H, s), 3,63 (2 H, c, *J* = 5,87 Hz), 3,40 - 3,48 (1 H, m), 3,29 (2 H, c, *J* = 5,78 Hz), 3,15 (1 H, s), 2,83 - 2,89 (6 H, m), 2,75 - 2,82 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 752,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,13 min.

Ejemplo 163:

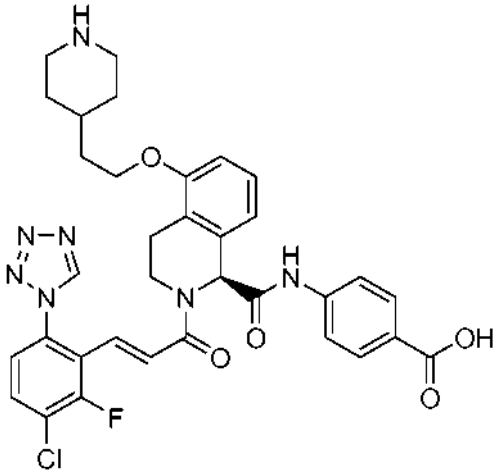
Ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 163 se obtuvo por resolución quiral del Ejemplo 106 realizada mientras el compuesto era un éster de *t*-butilo. HPLC quiral usando una columna Chiralpak (IA-H, 250 x 30 mm DI, 5 µm) y una fase móvil que consistía en 50/50/0,1, CO_2/(1:1, EtOH/ACN)/DEA con un caudal de 65 ml/min y 150 bar (15 MPa) de sobrepresión, 40 ºC. El compuesto intermedio deseado se designó como el pico 1 (> 99,0 % de ee). El compuesto final deseado se obtuvo por tratamiento con TFA/DCM al 50 % durante 2 h y purificación por HPLC preparativa en fase inversa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (1 H, s a), 10,82 (1 H, s), 9,85-9,91 (1 H, m), 7,83 - 8,00 (3 H, m), 7,59 - 7,72 (3 H, m), 7,12 - 7,25 (1 H, m), 7,04 - 7,09 (1 H, m), 6,88 - 7,00 (2 H, m), 5,82 (1 H, s), 4,00 - 4,11 (2 H, m), 3,72 (1 H, ddd, *J* = 12,45, 7,08, 4,95 Hz), 3,23 - 3,30 (1 H, m), 2,80 - 2,97 (4 H, m), 1,77 - 1,96 (3 H, m), 1,66 - 1,76 (2 H, m), 1,28 - 1,42 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 674,5 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,55 min.

Ejemplo 164:

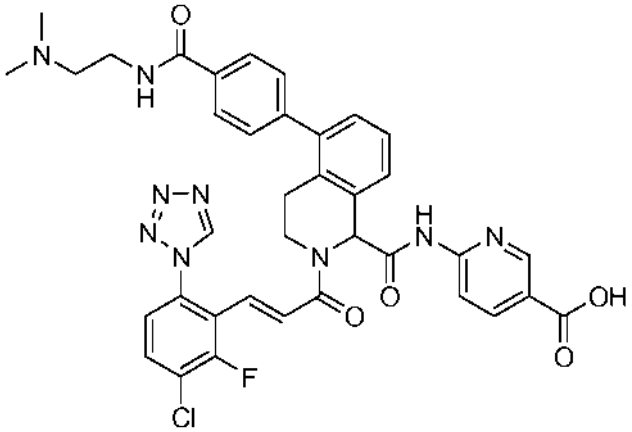
Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 164 se obtuvo por resolución quiral del Ejemplo 106 realizada mientras el compuesto era un éster de *t*-butilo. HPLC quiral usando una columna Chiralcel (OD-H, 250 x 30 mm DI, 5 µm) y una fase móvil que consistía en 50/50/0,1, CO_2/(1:1, EtOH/ACN)/DEA con un caudal de 70 ml/min y 150 bar (15 MPa) de sobrepresión. El compuesto intermedio deseado se designó como el pico 2 (> 99,0 % de ee). El compuesto final deseado se obtuvo por tratamiento con TFA/DCM al 50 % durante 2 h y purificación por HPLC preparativa en fase inversa. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (1 H, s a), 10,82 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,85 - 8,00 (3 H, m), 7,65 - 7,72 (3 H, m), 7,17 - 7,25 (2 H, m), 7,05 - 7,10 (1 H, m), 6,90 - 7,01 (2 H, m), 5,83 (1 H, s), 4,01 - 4,12 (3 H, m), 3,72 (1 H, ddd, *J* = 12,45, 7,08, 4,95 Hz), 3,24 - 3,31 (2 H, m), 2,82 - 2,98 (4 H, m), 1,70 - 1,93 (5 H, m), 1,32-1,43 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 674,5 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,16 min.

Ejemplo 165:

Ácido (E)-6-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)nicotínico, sal de bis-TFA:



165A: 6-aminonicotinato de *terc*-butilo: a 6-bromonicotinato de *terc*-butilo (2,0 g, 7,8 mmol), CuI (0,295 g, 1,6 mmol), L-prolina (0,36 g, 3,1 mmol) y K_2CO_3 (3,21 g, 23,3 mmol) en DMSO desgasificado (15,5 ml) se añadió hidróxido de amonio (0,39 ml, 10,07 mmol) (28 % ac) y la reacción se calentó a 85 ºC. Después de 3 h, se añadieron cantidades adicionales de CuI (0,295 g, 1,55 mmol) e hidróxido de amonio (0,392 ml, 10,07 mmol). Después de 72 h, la reacción enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, solución saturada de $NaHCO_3$, H_2O, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 165A en bruto (0,964 g) en forma de un aceite de color pardo. EM (ESI) m/z: 195,1 $(M+H)^+$.

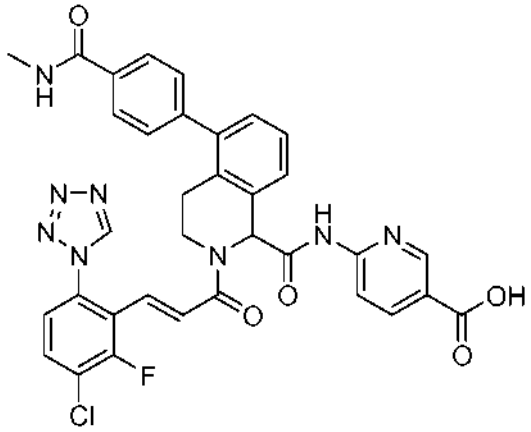
165B: 5-bromo-1-(5-(*terc*-butoxicarbonil)piridin-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: se añadió $POCl_3$ (0,131 ml, 1,4 mmol) a una solución de 136C (0,50 g, 1,4 mmol) y 165A (0,545 g, 2,81 mmol) en

piridina (5,61 ml) a -15 ºC. Se permitió que la mezcla alcanzara gradualmente la ta y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con solución 1,0 N de HCl, H_2O, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar 165B. EM (ESI) m/z: 533,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 165: a un vial de microondas se añadió K_2CO_3 2,0 M (3 ml) y se añadieron dioxano (10 ml) / EtOH (2 ml) 165B (0,15 g, 0,28 mmol) y N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,18 g, 0,56 mmol). Después de desgasificar con N_2, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,016 g, 0,014 mmol) y la mezcla se irradió en un microondas a 130 ºC durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se trató con TFA/DCM al 50 % durante 16 h antes de concentrarse para dar la sal de TFA de la amina en forma de un aceite de color pardo. En un matraz de fondo redondo distinto, se trató el Compuesto intermedio 3A (0,076 g, 0,28 mmol) en DCM/THF (2:1, 15 ml) con 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,041 g, 0,310 mmol). Después de 2 h, se añadió gota a gota una solución de la sal de TFA de la amina y piridina (0,068 ml, 0,85 mmol) en DCM (15 ml) a 0 ºC. Se permitió que mezcla de reacción se calentara a ta. Después de 3 h, la purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio el Ejemplo 165 en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,45 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 8,86 (1 H, d, *J* = 2,20 Hz), 8,77 (1 H, t, *J* = 5,50 Hz), 8,22 (1 H, dd, *J* = 8,79, 2,75 Hz), 8,04 (1 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,92 - 8,00 (3 H, m), 7,83 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 7,63 - 7,69 (1 H, m), 7,50 (2 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,39 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,28 (1 H, *d, J* = 7,70 Hz), 6,93 - 7,06 (1 H, m), 6,03 (1 H, s), 4,04 (1 H, dd, *J* = 7,15, 4,95 Hz), 3,64 (2 H, c, *J* = 5,68 Hz), 3,45 (1 H, *d, J* = 2,75 Hz), 3,29 (2 H, c, *J* = 6,05 Hz), 3,10 - 3,21 (1 H, m), 2,84 - 2,89 (6 H, m), 2,75 - 2,83 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 738,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,41 min.

Ejemplo 166 :

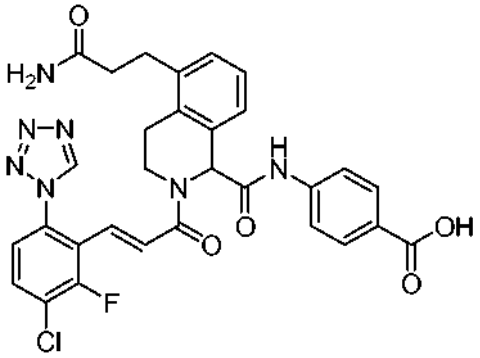
Ácido (E)-6-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)nicotínico, sal de TFA:



El Ejemplo 166 (21,5 mg, 9,3 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 165 sustituyendo ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico en lugar de N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida en la etapa de reacción de Suzuki. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,44 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 8,86 (1 H, s), 8,52 (1 H, c, *J* = 4,40 Hz), 8,22 (1 H, dd, *J* = 8,79, 2,20 Hz), 8,05 (1 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,89 - 7,99 (3 H, m), 7,82 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 7,66 (1 H, d, *J* = 9,89 Hz), 7,45 (2 H, d, *J* = 8,25 Hz), 7,38 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,28 (1 H, d, *J* = 6,60 Hz), 7,03 - 7,11 (1 H, m), 6,90 - 6,99 (1 H, m), 6,03 (1 H, s), 4,00 - 4,14 (1 H, m), 3,42 - 3,55 (1 H, m), 3,09 - 3,21 (1 H, m), 2,76 - 2,87 (5 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 681,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,66 min.

Ejemplo 167:

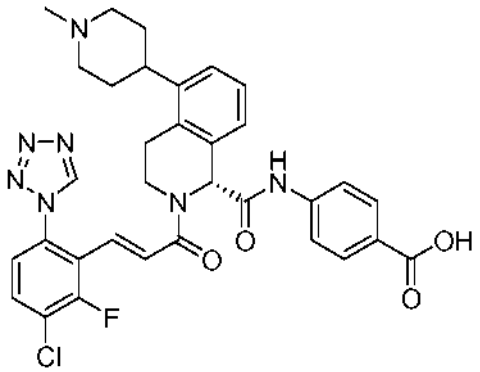
Ácido (E)-4-(5-(3-amino-3-oxopropil)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



Ejemplo 167: se hidrogenó 140A (0,090 g, 0,16 mmol) en EtOH (10 ml) a 55 psi (379 kPa) en presencia de PtO_2 (3,53 mg, 0,016 mmol) durante 2 h. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se trató con TFA/DCM al 50 % durante 2,2 h, se concentró, y la amina en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa. Se añadió DIEA (0,246 ml, 1,411 mmol) a la sal de TFA de la amina y el Compuesto intermedio 3 en DMF (8 ml) y se calentaron a 50 ºC durante una noche. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporcionó el producto deseado (6 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (1 H, s a), 10,75 - 10,81 (1 H, m), 9,86 (1 H, s), 7,83 - 7,99 (3 H, m), 7,54 - 7,73 (4 H, m), 7,49 (1 H, dd, *J* = 18,16, 7,43 Hz), 7,26 - 7,35 (1 H, m), 7,08 - 7,21 (2 H, m), 6,93 - 6,99 (1 H, m), 6,50 (1 H, d, *J* = 15,68 Hz), 5,78 - 5,87 (1 H, m), 4,07 - 4,21 (1 H, m), 3,64 - 3,74 (1 H, m), 2,76 - 3,21 (3 H, m), 2,25 - 2,32 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 617,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,76 min.

Ejemplo 168:

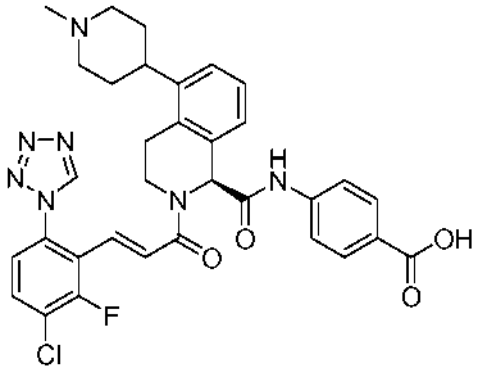
Ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



Ejemplo 168: la separación por HPLC quiral del Ejemplo 149 (164 mg 0,216 mmol) usando Chiralpak AD-H, 25 x 3 cm, 5 µm, usando 60/40 de CO_2/1:1 de EtOH-IPA-0,1 % de DEA-0,1 % de HCOOH-3 % de H_2O a 40,0 ml/min, 100 bar (10 MPa) BP, 35 ºC, proporcionó 42 mg (25 %) del Ejemplo 168 (enantiómero de primera elución) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,57 (1 H, s), 7,97 (2 H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,82 (1 H, t, *J* = 8,08 Hz), 7,59 - 7,71 (2 H, m), 7,43 - 7,55 (2 H, m), 7,30 (2 H, d, *J* = 17,43 Hz), 7,19 (1 H, d, *J* = 15,92 Hz), 6,97 (1 H, *d, J* = 16,17 Hz), 5,86 (1 H, s), 4,10 - 4,28 (1 H, m), 3,56 - 3,74 (4 H, m), 3,15 - 3,26 (3 H, m), 3,05 - 3,17 (1 H, m), 2,97 (3 H, s), 1,90 - 2,18 (4 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 644,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,13 min.

Ejemplo 169:

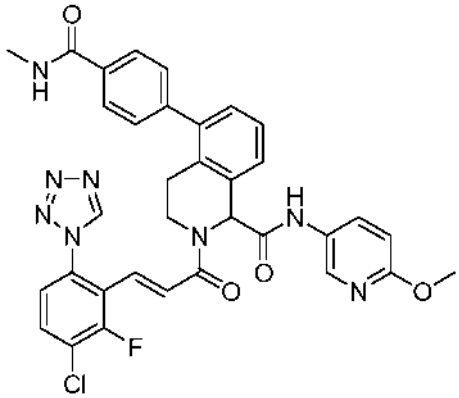
Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 169: la separación por HPLC quiral del Ejemplo 149 (164 mg 0,216 mmol) usando Chiralpak AD-H, 25 x 3 cm, 5 µm, usando 60/40 de CO_2/1:1 de EtOH-IPA-0,1 % de DEA-0,1 % de HCOOH-3 % de H_2O a 40,0 ml/min, 100 bar (10 MPa) BP, 35 ºC, proporcionó 37 mg (22 %) del Ejemplo 169 (enantiómero de segunda elución) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,45 (1 H, s), 7,85 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,70 (1 H, t, *J* = 8,21 Hz), 7,53 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,30 - 7,46 (2 H, m), 7,14 - 7,28 (2 H, m), 7,07 (1 H, d, *J* = 15,92 Hz), 6,85 (1 H, d, *J* = 15,92 Hz), 5,74 (1 H, s), 4,05 (1 H, d, *J* = 12,38 Hz), 3,41 - 3,67 (4 H, m), 3,06 - 3,19 (3 H, m), 2,92 - 3,05 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 1,92 - 2,18 (4 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 644,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,16 min.

Ejemplo 170:

(E)-2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4 tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida, sal de TFA:



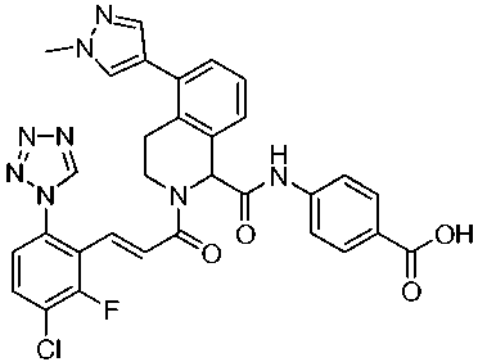
170A: 5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo y 1-metilo: a un RBF secado a la llama se añadieron 136D (2,0 g, 5,4 mmol), ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico (1,93 g, 10,8 mmol), fosfato potásico tribásico (2,29 g, 10,8 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,44 g, 0,54 mmol). El matraz se purgó con argón durante varios minutos y a continuación se añadió DMSO desgasificado (36,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC para dar una solución de color negro. Después de 5 h, la reacción se repartió entre H_2O y DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (1 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, solución salina saturada, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice dio 170A en forma de una espuma de color blanquecino. EM (ESI) m/z: 425,2 $(M+H)^+$.

170B: ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico: se disolvió 170A (1,56 g, 3,68 mmol) en THF/MeOH (1:1,50 ml) y se trató con NaOH (18,38 ml, 18,38 mmol). Después de 20 h, los compuestos orgánicos se evaporaron y el pH de la fase acuosa remanente se ajustó a 3 con solución 1 M de HCl. Esta solución se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para dar 170B (1,48 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color canela claro. EM (ESI) m/z: 411,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 170: se añadieron 170B (0,050 g, 0,122 mmol), EDC (0,023 g, 0,122 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,019 g, 0,122 mmol) y DIEA (0,032 ml, 0,183 mmol) a DCM (5 ml). Después de 15 minutos, se añadió 5-amino-2-metoxipiridina (0,015 g, 0,122 mmol). La mezcla de reacción se lavó con solución 1,0 M de HCl, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se trató con TFA/DCM al 50 %. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. La amina en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. Se añadió DIEA (0,032 ml, 0,183 mmol) a una solución de la sal de TFA de la amina, el Compuesto intermedio 3 (0,045 g, 0,122 mmol), y DMF (3 ml). La mezcla resultante se calentó 50 ºC. Después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se purificó directamente por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 7,85 - 8,00 (5 H, m), 7,65 (2 H, dd, *J* = 7,96, 3,66 Hz), 7,44 (2 H, d, J = 8,08 Hz), 7,37 (1 H, t, *J* = 7,58 Hz), 7,26 (1 H, d, *J* = 7,58 Hz), 7,03 - 7,10 (1 H, m), 6,92 - 6,99 (1 H, m), 6,78 (1 H, d, *J* = 8,84 Hz), 5,87 (1 H, s), 3,95 - 4,13 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,48-3,66 (1 H, m), 2,97 - 3,15 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 667,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,25 min.

Ejemplo 171:

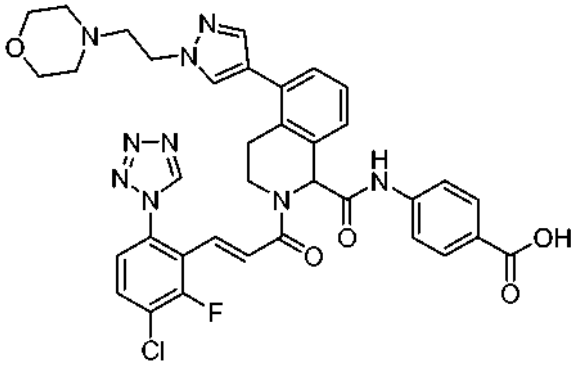
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 171 se preparó de una forma similar al Ejemplo 73 (Tabla 7) sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilborónico, sal de HCl, en la reacción de Suzuki y el Compuesto intermedio 3 en el lugar de (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo en la etapa de formación de la amida. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 7,85 - 8,00 (4 H, m), 7,61 - 7,73 (4 H, m), 7,49 - 7,60 (1 H, m), 7,23 - 7,36 (2 H, m), 7,05 - 7,14 (1 H, m), 6,91 - 7,00 (1 H, m), 5,84 (1 H, s), 4,04 - 4,14 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,53 - 3,65 (1 H, m), 2,97 - 3,09 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 627,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,12 min.

Ejemplo 172:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:

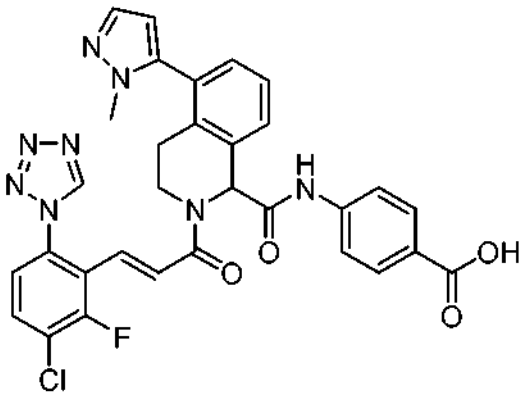


El Ejemplo 172 se preparó de una forma similar al Ejemplo 73 (Tabla 7) sustituyendo 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina en lugar de ácido 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenil- borónico, sal de HCl, en la reacción de Suzuki y el Compuesto intermedio 3 en el lugar de (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo en la etapa de la formación de la amida. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,93-8,00 (2 H, m), 7,87 (2 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,65 - 7,71 (3 H, m), 7,58 (1 H, d, *J* = 6,05 Hz), 7,27 - 7,37 (2 H, m), 6,93 - 7,08 (2 H, m), 5,84 (1 H, s), 4,60

(2 H, t, *J* = 6,05 Hz), 3,89 - 4,13 (2 H, m), 3,60 - 3,78 (3 H, m), 3,49 - 3,59 (1 H, m), 3,34 - 3,48 (1 H, m), 3,10 - 3,27 (2 H, m), 2,97 - 3,06 (1 H, m), 2,88 (2 H, s), 2,71 - 2,74 (2 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 726,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,64 min.

Ejemplo 173:

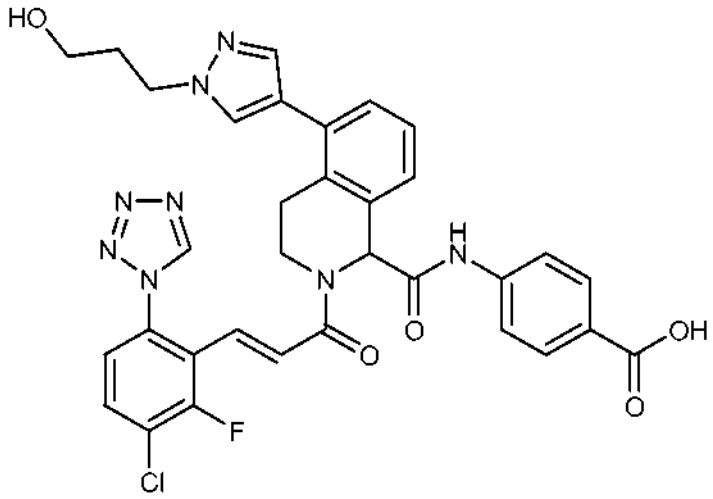
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 173 se preparó de una forma similar al Ejemplo 53 sustituyendo 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilborónico, sal de HCl, en la reacción de Suzuki. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 7,92 - 8,00 (1 H, m), 7,89 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,76 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 7,71 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,62 - 7,68 (1 H, m), 7,50 - 7,56 (1 H, m), 7,41 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 7,26 - 7,35 (1 H, m), 7,05 - 7,12 (1 H, m), 6,94 - 7,00 (1 H, m), 6,33 (1 H, d, *J* = 1,93 Hz), 5,91 (1 H, s), 4,03 - 4,17 (1 H, m), 3,57 - 3,67 (4 H, m), 2,94 - 3,05 (1 H, m), 2,64 (1 H, dt, *J* = 15,96, 4,81 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 627,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,97 min.

Ejemplo 174:

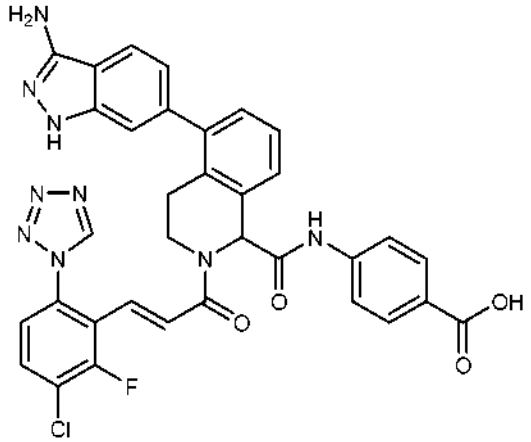
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 174 se preparó de una forma similar al Ejemplo 53 usando los compuestos intermedios apropiados. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 7,85 - 7,99 (4 H, m), 7,62 - 7,74 (4 H, m), 7,51 - 7,59 (1 H, m), 7,22 - 7,38 (2 H, m), 7,08 - 7,16 (1 H, m), 6,90 - 7,01 (1 H, m), 5,84 (1 H, s), 4,18 - 4,25 (2 H, m), 4,05 - 4,14 (1 H, m), 3,53 - 3,63 (1 H, m), 3,38 - 3,47 (2 H, m), 3,13 - 3,26 (1 H, m), 3,03 (1 H, ddd, *J* = 16,02, 4,88, 4,68 Hz), 1,97 (2 H, cd, *J* = 6,65, 6,46 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 671,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,44 min.

Ejemplo 175:

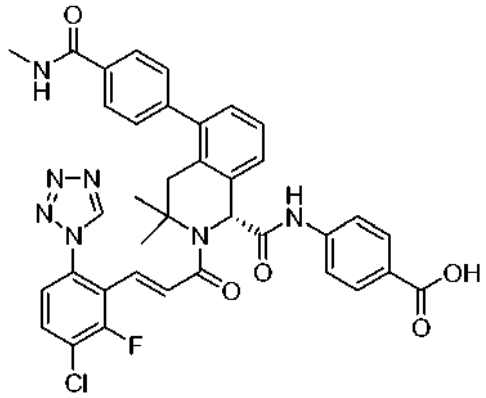
Ácido (E)-4-(5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



Ejemplo 175: a un vial de microondas grande que contenía K_2CO_3 2,0 M (2 ml) se añadió dioxano (10 ml)/EtOH (3 ml). A la solución anterior se añadió a continuación 5-bromo-1-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,47 mmol) y ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (0,155 g, 0,941 mmol) y se desgasificó con N_2 durante 10 min. A continuación se añadió a la mezcla anterior tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,027 g, 0,024 mmol) y la mezcla se irradió a 130 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc (40 ml), se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. Al residuo anterior en EtOH (9,41 ml) se añadió a continuación monohidrato de hidrazida (0,343 ml, 7,06 mmol) y se calentó en un vial de microondas a 160 ºC durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró a continuación hasta sequedad y el residuo se trató con TFA/DCM al 50 % durante 1,1 h, se concentró, y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones del producto se concentraron al vacío. Se añadió DIEA (0,246 ml, 1,411 mmol) a la sal de TFA de la amina seguido de (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (0,172 g, 0,470 mmol) en DMF (8 ml) y se calentaron a 55 ºC. El producto en bruto se purificó a continuación por HPLC preparativa para producir el producto deseado. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 7,81 - 7,98 (4 H, m), 7,61 - 7,75 (4 H, m), 7,17 - 7,42 (3 H, m), 6,89 - 7,10 (3 H, m), 5,89 (1 H, s), 3,97 - 4,13 (1 H, m), 3,49-3,62(1 H, m), 3,07 - 3,18 (1 H, m), 2,85 (1 H, dd, *J* = 11,00, 4,68 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 678,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,38 min.

Ejemplo 176:

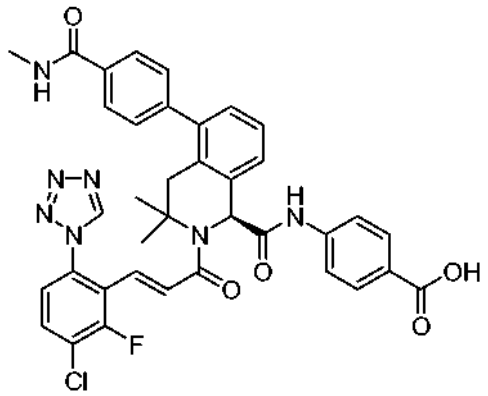
Ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 176 se preparó a partir del compuesto intermedio de éster de *terc*-butilo del Ejemplo 135 por separación mediante HPLC quiral usando Chiralpak IA (250 x 4,6) mm eluyendo con hexano:EtOH (70:30) y 0,2 % de DEA a 1 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,79 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,49 (1 H, c), 7,83-7,97 (6 H, m), 7,72-7,64 (3 H, m), 7,39-7,43 (3 H, m), 7,32 (1 H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,12 (1 H, d, *J* = 15,6 Hz), 6,86 (1 H, s a), 5,87 (1 H, s a), 3,37 (2 H, s a), 2,81 (3 H, d, *J* = 4,4 Hz), 1,69 (3 H, s), 1,08 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 708,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 9,27 min.

Ejemplo 177:

Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico:



El Ejemplo 177 se preparó a partir del compuesto intermedio de éster de *terc*-butilo del Ejemplo 135 por separación mediante HPLC quiral usando Chiralpak IA (250 x 4,6) mm eluyendo con hexano:EtOH (70:30) y 0,2 % de DEA a 1 ml/min. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (1 H, s), 10,53 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,50 (1 H, c), 7,83-7,97 (6 H, m), 7,64-7,72 (3 H, m), 7,39-7,43 (3 H, m), 7,32 (1 H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,12 (1 H, d, *J* = 15,6 Hz), 6,95 (1 H, s a), 5,87 (1 H, s a), 3,37 (2 H, s a), 2,81 (3 H, d, *J* = 4,4 Hz), 1,69 (3 H, s), 1,08 (3 H, s) ppm. EM (ESI) m/z: 708,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 9,27 min.

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 11 se prepararon de acuerdo con métodos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 123. Se obtuvieron los compuestos quirales representativos por resolución quiral del compuesto intermedio de etapa final apropiado seguido de purificación.

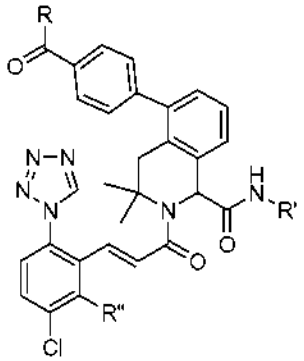
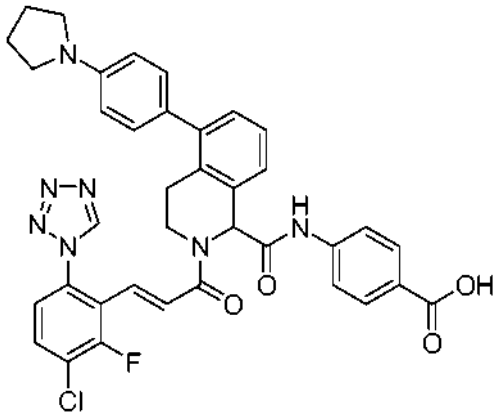


Tabla 11

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	R'	R"	M+H	TR
178	Racémico	$-NHCH_3$	4-PhCN	F	689,2	2,012
179	Enantiómero R	$-NHCH_3$	4-PhCN	F	689,2	1,957
180	Enantiómero R	$-NHCH_3$	4-PhCOOEt	F	736,2	2,029

Ejemplo 181:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 181 (102 mg, 31 %) se preparó de una forma similar al Ejemplo 137 sustituyendo 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidina en lugar de ácido 4-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)fenilborónico, sal de HCl, en la reacción de Suzuki y el Compuesto intermedio 3A en lugar del Compuesto intermedio 12 en la etapa de acoplamiento final. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 7,85 - 7,98 (3 H, m), 7,61-7,75 (3 H, m), 7,54 - 7,62 (1 H, m), 7,26 - 7,34 (1 H, m), 7,13 - 7,22 (3 H, m), 7,03 - 7,09 (1 H, m), 6,92 - 6,99 (1 H, m), 6,62 (2 H, d, *J* = 8,79 Hz), 5,74 - 5,89 (1 H, m), 3,99-4,11 (1 H, m), 3,42 - 3,52 (1 H, m), 3,23 - 3,35 (4 H, m), 3,05 - 3,19 (1 H, m), 2,83 - 2,96 (1 H, m), 1,98 (4 H, t, *J* = 6,32 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 692,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,15 min.

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con métodos análogos a los que se han descrito para el Ejemplo 181. Se obtuvieron los compuestos quirales representativos por resolución quiral del compuesto intermedio de etapa final apropiado seguido de purificación.

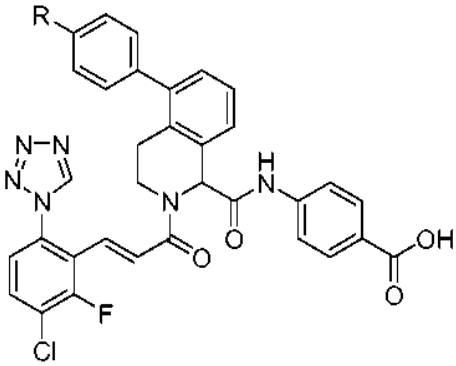
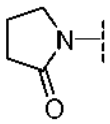
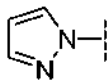
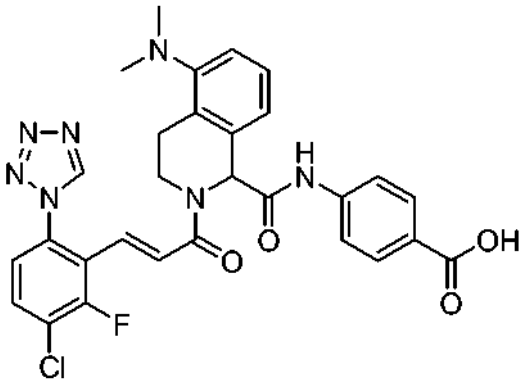


Tabla 12

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR
182	Racémico		706,4	8,94
183	Racémico		689,4	9,94

Ejemplo 184:

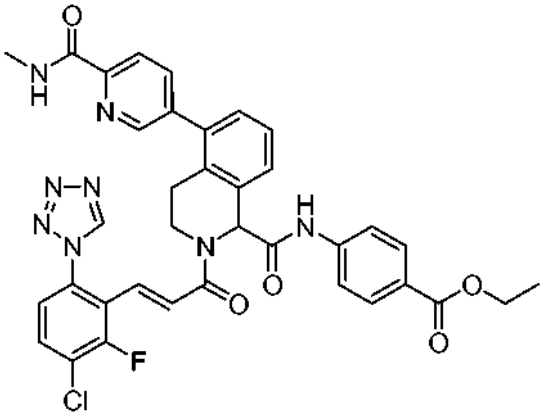
Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(dimetilamino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA:



El Ejemplo 184 se preparó de una forma similar al Ejemplo 40, sustituyendo el Compuesto intermedio 3A por el Compuesto intermedio 2 en la reacción de Ugi. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,81 (1 H, t, *J* = 8,08 Hz), 7,60 - 7,76 (4 H, m), 7,47 - 7,60 (2 H, m), 7,14 - 7,25 (1 H, d, *J* = 15,9 Hz), 6,95 - 7,07 (1 H, *d,* *J* = 15,9 Hz), 5,97 (1 H, s), 4,14 - 4,31 (1 H, m), 3,75 (1 H, ddd, *J* = 12,38,8,72,3,92 Hz), 3,29 - 3,38 (7 H, m), 3,14 - 3,23 (1 H, m) ppm. EM (ESI) m/z: 590,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,56 min.

Ejemplo 185:

(E)-4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(6-(meticarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo, sal de TFA:



Ejemplo 185: a K_2CO_3 2,0 M (2 ml) y dioxano (10 ml)/EtOH (3 ml) se añadieron 139A (0,500 g, 0,941 mmol) y N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (0,296 g, 1,129 mmol). Después de desgasificar, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,054 g, 0,047 mmol) y la mezcla se irradió en un microondas a 130 ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La desprotección de Boc de la amina y la transesterificación del éster de *t*-butilo a éster de etilo se consiguió por disolución del residuo en EtOH (10 ml) y adición de HCl (4,0 M en dioxano) (10 ml, 40,0 mmol). Después de 3 días, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en EtOAc y se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. La amina, el Compuesto intermedio 3 (0,344 g, 0,94 mmol), y DIEA (0,49 ml, 2,82 mmol) se añadieron a DMF (10 ml) y se calentaron a 50 ºC durante 18 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC en fase inversa para dar el producto deseado (110 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (1 H, s), 9,85 - 9,88 (1 H, m), 8,84 (1 H, c, *J* = 4,59 Hz), 8,63 (1 H, d, *J* = 1,65 Hz), 8,12 (1 H, d, *J* = 7,98 Hz), 8,02 (1 H, dd, *J* = 7,98, 2,20 Hz), 7,90 - 7,98 (3 H, m), 7,72 - 7,78 (3 H, m), 7,64-7,69 (1 H, m), 7,41 - 7,47 (1 H, m), 7,36 (1 H, d, *J* = 6,60 Hz), 7,07 - 7,12 (1 H, m), 6,92 - 6,99 (1 H, m), 5,92 (1 H, s), 4,29 (2 H, c, *J* = 7,06 Hz), 4,04 - 4,14 (1 H, m), 3,61 (1 H, ddd, *J* = 12,45, 8,87, 3,99 Hz), 3,05 - 3,15 (1 H, m), 2,79 - 2,89 (4 H, m), 1,32 (3 H, t, *J* = 7,01 Hz) ppm. EM (ESI) m/z: 709,5 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,04 min.

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 13 se prepararon de acuerdo con métodos análogos a los que se han descrito

para el Ejemplo 185. Se obtuvieron los compuestos quirales representativos por resolución quiral del compuesto intermedio de etapa final apropiado seguido de purificación.

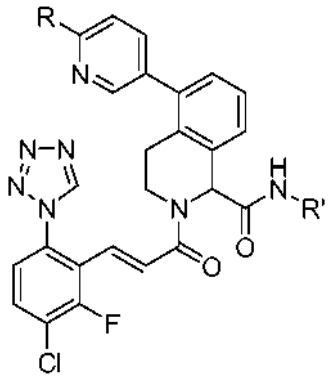
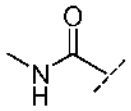
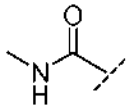
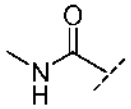
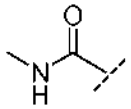


Tabla 13

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
186	Enantiómero S[a]		4-PhCOOH	681,5	8,75
187	Enantiómero R[a]		4-PhCOOH	681,4	8,75
188	Enantiómero R[b]		4-PhCOOEt	709,5	10,57
189	Enantiómero S[b]		4-PhCOOEt	709,5	10,59
190	Racémico	$-NH_2$	4-PhCOOH	639,2	5,18
191	Racémico	$-N(CH_3)_2$	4-PhCOOH	667,3	5,42

a: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm DI, 5 µm, usando 55/45/0,1, CO_2 / (1:1 de EtOH-ACN)/DEA mantenido durante 8 min y a continuación gradiente de 60/40, 3,0 ml/min, 150 bar (15 MPa) BP, 35 ºC.
b: Chiralpak AD-H SFC, 250 x 30 cm DI, 5 µm, usando 50 % de 1:1 de Isopropanol-MeOH-0,1 % de DEA/50 % de CO_2 a 65 ml/min, 150 bar (15 MPa), 35ºC

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 14 se prepararon mediante reacción de Ugi como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando los compuestos intermedios de nitrilo apropiados. La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo cuando fue necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un compuesto intermedio de etapa final protegido y a continuación, se desprotegieron cuando resultó indicado.

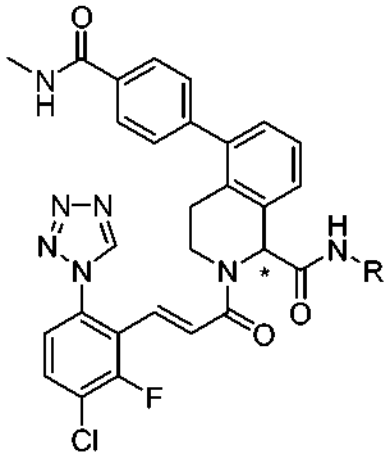
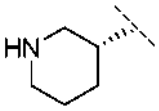
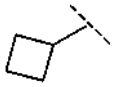
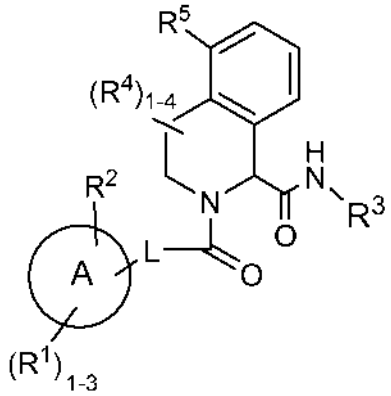


Tabla 14

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR
192	Racémico		643,4	5,25
193	Racémico		614,4	8,38

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



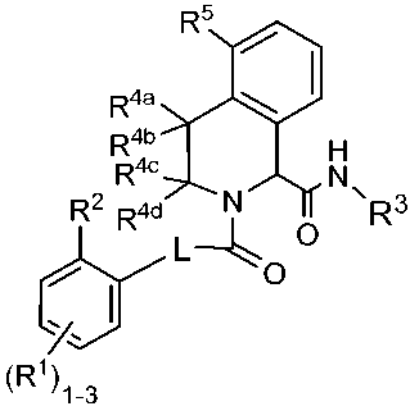
(I)

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

el anillo A es carbociclo C_{3-10};
L se selecciona entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CHR^{10}CHR^{10}-$, $-CR^{10}=CR^{10}-$ y -C≡C-;
R^1, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2}, -O(alquilo C_{1-4}), CN, $-CH_2NH_2$ y $-C(=NH)NH_2$;
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, CO(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, CO_2H y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-2 R^{2a};
R^{2a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, CO_2H, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2O$alquilo C_{1-4} y $-CH_2NH_2$;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} sustituido con 1-3 R^{3a}, carbociclo C_{3-10} sustituido con 1-3 R^{3a} y heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^7, O y S(O)p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-3 R^{3a};
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, -OH, alcoxi C_{1-4}, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-6}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONHCO_2$alquilo C_{1-4}, -CONH-alquileno C_{1-4}-NHCO(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-$CONH_2$, -NHCOalquilo C_{1-4}, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c, $-CONHR^c$ y $-CO_2R^c$;
R^4, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo y alquilo C_{1-4};
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, -OH, -CN, $-NH_2$, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -OCO(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-CONR^9$(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), $-NR^9COalquilo$ C_{1-4}, $-NR^9CO_2$alquilo C_{1-4}, $-NR^9CONH$(alquilo C_{1-4}), $-NR^9CONR^9$-alquileno C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, $-NR^9$-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NR^9SO_2$(alquilo C_{1-4}), -S(alquilo C_{1-4}), $-SO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, R^8, alquenileno C_{2-4}-R^8, $-OR^8$, $-COR^8$, alquenileno C_{2-4}-COR^8, $-CONR^9R^8$, $-NR^9COR^8$, $-NR^9CO_2R^8$ y $-NR^9CONR^9R^8$;
R^7, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, COalquilo C_{1-4}, CO_2(alquilo C_{1-4}), CO_2Bn, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, fenilo, bencilo y $-CO_2$-alquileno C_{1-4}-arilo;
R^8, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O y $S(O)_p$; en donde dicho carbociclo o heterociclo están sustituidos con 0-3 R^b;
R^9, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4};
R^{10}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, OH y alquilo C_{1-4};
R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;
R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-N^+(alquilo C_{1-4})$_2$-alquileno C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;
R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d;

R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$;
n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;
p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2;
con la condición de que cuando R^5 es heterociclo, el punto de unión del heterociclo al anillo de fenilo condensado no está en un átomo de nitrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (II):

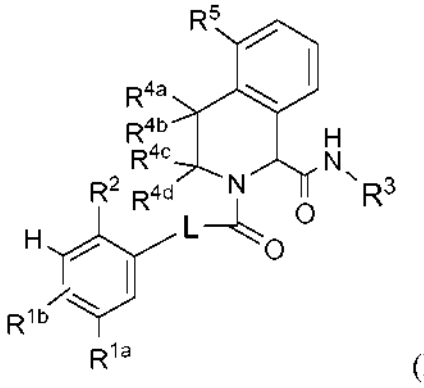


(II)

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

R^1, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2}, -O(alquilo C_{1-4}) y -C(=NH)NH_2;
R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, F y alquilo C_{1-4};
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, -OH, -CN, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CO_2H, -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONR^9-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONR^9-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), -NR^9COalquilo C_{1-4}, NR^9CO_2alquilo C_{1-4}, -NR^9CONR^9-alquileno C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, -$NHSO_2$(alquilo C_{1-4}), R^8, alquenileno C_{2-4}-R^8, -OR^8, -COR^8, alquenileno C_{2-4}-COR^8, -CONR^9R^8, -NR^9COR^8 y -NR^9CONR^9R^8.

3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la fórmula (III):



(III)

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

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} y metoxi;
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, -CHF_2, -CF_3, -CH_2NH_2, -$OCHF_2$, -CO(alquilo C_{1-4}), -$CONH_2$, -COOH, triazol sustituido con R^{2a} y tetrazol sustituido con R^{2a};
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} y heterociclo sustituido con 1-2 R^{3a}; en donde dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: piperidinilo, piridilo, indolilo e indazolilo;
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, -OH, -O(alquilo C_{1-4}), -CN, -CO_2H, -$CONH_2$, -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CO_2-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CO_2-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CO_2-alquileno

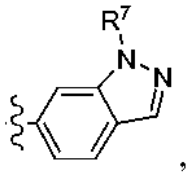
C_{1-4}-O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CO_2-alquileno C_{1-4}-O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c y -CO_2R^c;
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: R^8, alquenileno C_{2-4}-R^8, -OR^8, COR^8, alquenileno C_{2-4}-COR^8, -$CONHR^8$ y $NHCONHR^8$;
R^8, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O y $S(O)_p$; en donde dichos cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^b;
R^a, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, -$(CH_2)_n$OH, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, y CO_2R^c;
R^b, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N^+(alquilo C_{1-4})$_2$-alquileno C_{1-4}-O-P(O)(OH)$_2$, -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c, COR^c y $CONHR^c$; y
R^c, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, O y $S(O)_p$; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

R^{1a} es Cl;
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3, COalquilo C_{1-4} y tetrazolilo;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} e indazolilo sustituido con 1-2 R^{3a};
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, -OH, -O(alquilo C_{1-4}), -CN, -CO_2H, -$CONH_2$, -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CO_2-$(CH_2)_{1-4}$-O(alquilo C_{1-4}), -CO_2-$(CH_2)_{1-4}$-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CO_2-$(CH_2)_{1-4}$-O-$(CH_2)_{1-4}$-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CO_2-$(CH_2)_{1-4}$-O-$(CH_2)_{1-4}$-O(alquilo C_{1-4}), -$NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c y -CO_2R^c; y
R^8, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolina, tiamorfolina, -$(CH_2)_{0-2}$-piperidina, tetrahidroquinolina, piperazina, piridina, benzodioxolilo, pirazolilo y indazolilo.

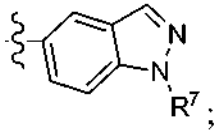
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que:

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3, C(O)Me y tetrazolilo;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a}, piridilo sustituido con 1-2 R^{3a},



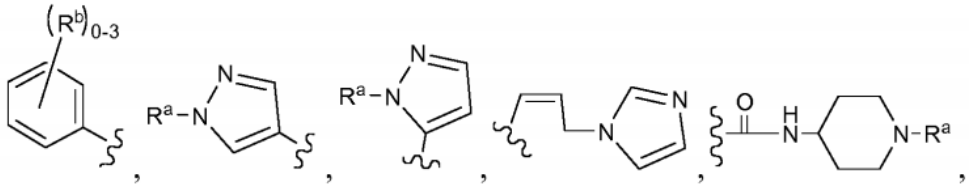
,

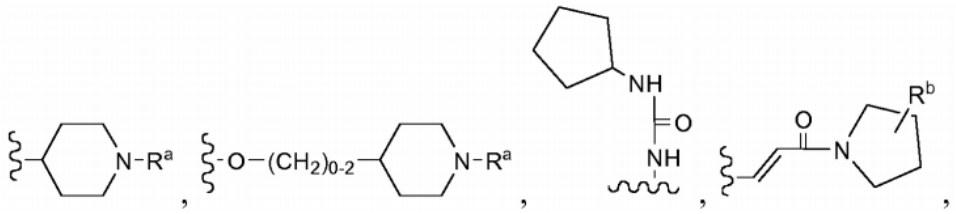
y

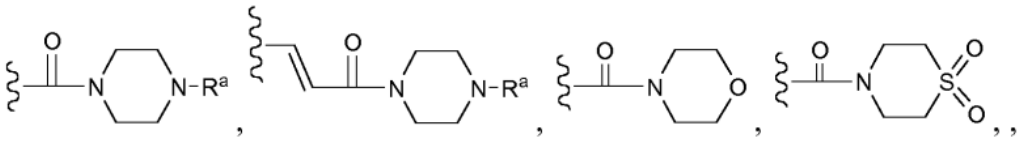


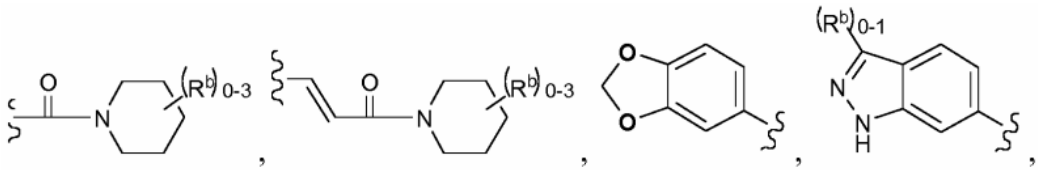
;

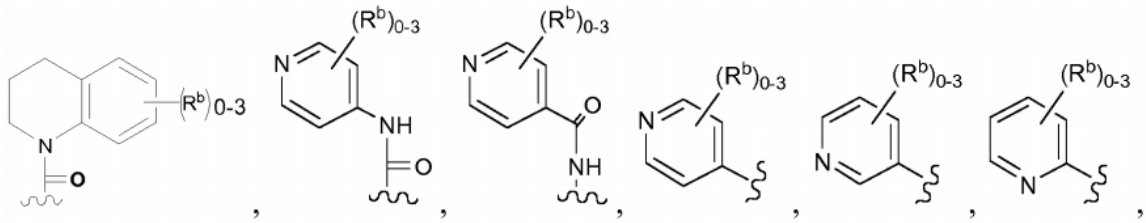
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: F, -OH, -OMe, -OEt, -CN, -CO_2H, -$CONH_2$, -CO_2Me, -CO_2Et, -CO_2(*t*-butilo), -$CO_2(CH_2)_2OMe$, -$CO_2(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, -$CO_2(CH_2)_2O(CH_2)_2N$(alquilo C_{1-4})$_2$, -$CO_2(CH_2)_2O(CH_2)_2OMe$, -$NHCO_2Me$, R^c y -CO_2R^c;
R^5, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en:

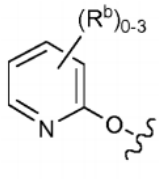










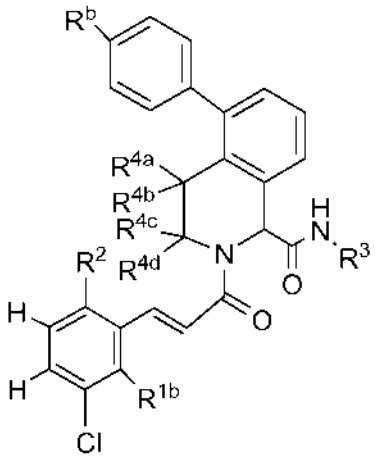


R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, Et, $-(CH_2)_3OH$, $COCF_3$, COMe, CO_2Me, CO_2Et, CO_2(*t*-butilo), $-CONH(CH_2)_2CO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c y CO_2R^c;

R^b se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: Me, Et, Cl, OMe, OCF_3, NO_2, NH_2, $N(Me)_2$, CO_2Me, CO_2Et, $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-4}), $-CONH(CH_2)_{1-2}N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}N^+$(alquilo $C_{1-4})_2(CH_2)_{1-2}$-O-P(O)$(OH)_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, $CONHR^c$; y

R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_{0-2}$-morfolina, metilpiperazina, pirrolidina opcionalmente sustituida con =O, y pirazol.

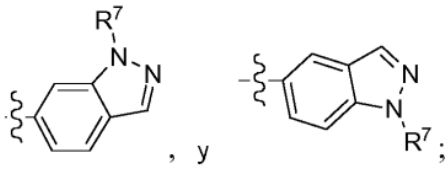
6. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la fórmula (IV):



(IV)

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

R^{1b} es H y F;
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3, C(O)Me y tetrazol;
R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, ciclohexilo sustituido con 1-3 R^{3a},

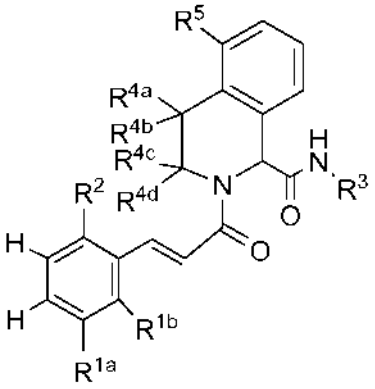


R^{3a} se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: F y $-CO_2H$;
R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4};
R^b se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: Cl, OMe, OCF_3, NO_2, $CONH_2$, -CONHMe, -CONHEt, $-CON(Me)_2$, $-CON(Et)_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-4}), $-CONH(CH_2)_{1-2}N$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}N^+$(alquilo $C_{1-4})_2(CH_2)_{1-2}$-O-P(O)$(OH)_2$, $NHCO_2Me$, $NHCO_2Et$ y COR^c; y
R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo, y $-(CH_2)_{0-2}$-morfolina, metilpiperazina, pirrolidina opcionalmente sustituida con =O y pirazol.

7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3, C(O)Me y tetrazolilo;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} y piridilo sustituido con 1-2 R^{3a};
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, -OH, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$ y $-NHSO_2$(alquilo C_{1-4});
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: F y $-CO_2H$;
R^b, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: $CONH_2$, CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c y COR^c;
R^c, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: imidazol, metilpiperazina, pirrolidina sustituida con 0-2 R^d y piperidina sustituida con 0-2 R^d; y
R^d, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: NH_2 y pirrolidina.

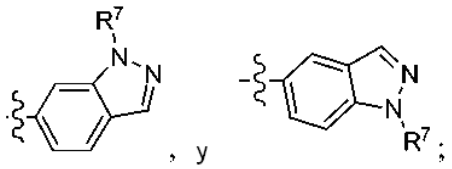
8. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la fórmula (V):



(V)

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

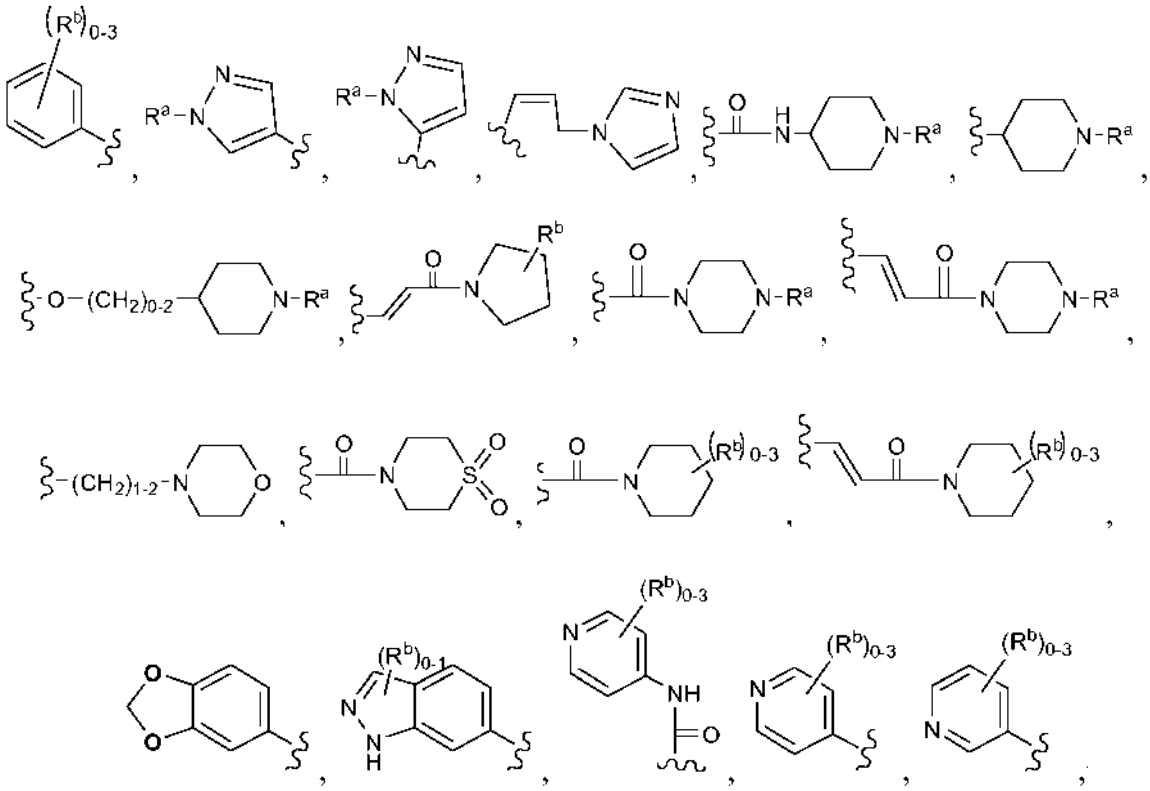
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a},



R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, CO_2H, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}O$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(cicloalquilo C_{3-6}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}Ph$ y $-CO_2(CH_2)_{1-2}$triazol.
R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H y metilo;
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, -OH, -CN, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -O-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$,$-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONR^9$(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONR^9$-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), $-NR^9$COalquilo C_{1-4}, NR^9CO_2alquilo C_{1-4}, $-NR^9CONR^9$-alquileno C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, $-NR^9SO_2$(alquilo C_{1-4}), R^8, alquenileno C_{2-4}-R^8, $-OR^8$, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, alquenileno C_{2-4}-COR^8, $-CONR^9R^8$, $-NR^9COR^8$ y $-NR^9CONR^9R^8$;
R^7, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y metilo;
R^8, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-6}, fenilo y heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O y $S(O)_p$; en donde dichos cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^b;
R^a, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c y CO_2R^c;
R^b, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquileno C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquileno C_{1-4}-N^+(alquilo $C_{1-4})_2$-alquileno C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, $-NHCO_2$(alquilo C_{1-4}), R^c, COR^c y $CONHR^c$;
R^c, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^c, O y S; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d; y
R^d, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, N(alquilo $C_{1-4})_2$, heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S.

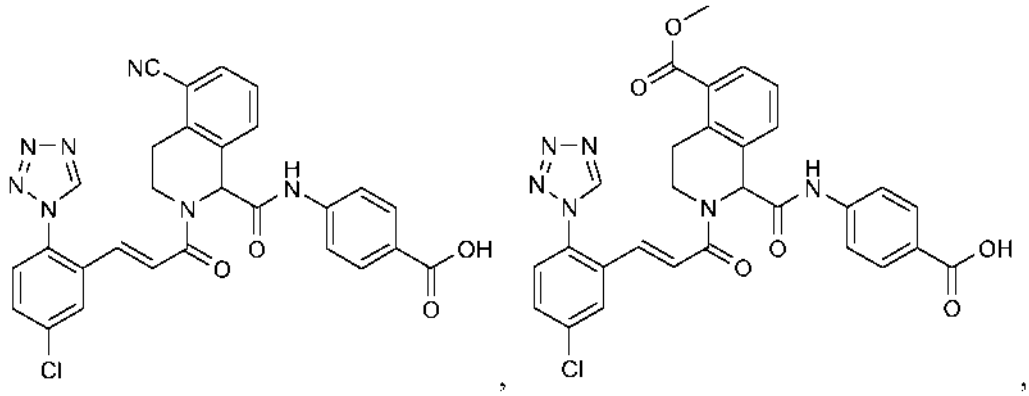
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

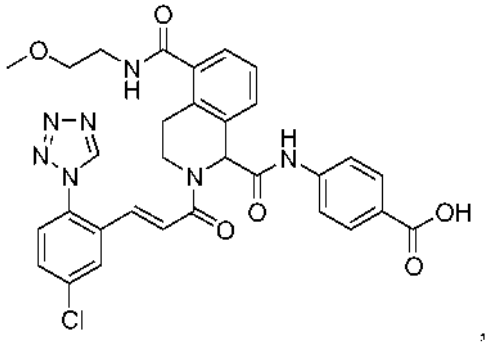
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, $-N(Me)_2$, $-O(CH_2)_2N(Me)_2$, $O(CH_2)_2OMe$, $CONH(CH_2)_2N(Me)_2$, $-NHSO_2Me$,

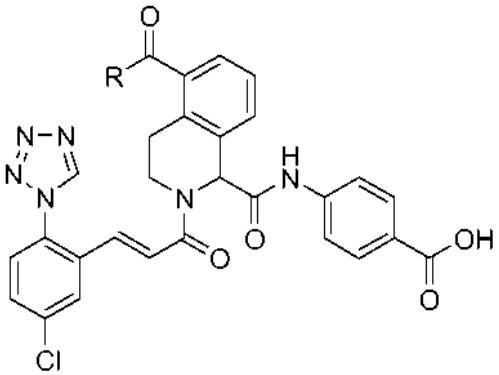


en donde dichos restos de anillo están sustituidos con 0-3 R^b;
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: F, CN, CO_2H, CO_2Me, CO_2Et, CO_2(*i*-Bu) y $NHCO_2Me$;
R^a, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, metilo, $-(CH_2)_{0-3}OH$, COMe, $COCF_3$, CO_2Me, R^c y CO_2R^c;
R^b, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H Cl, OMe, OCF_3, NO_2, NH_2, $-N(Me)_2$, $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $CONH_2$, -CONHMe, -CONHEt, $-CON(Me)_2$, $-CONH(CH_2)_2OMe$, $-CONH(CH_2)_2N(Me)_2$, $-CONH(CH_2)_2N^+(Me)_2CH_2-OP(O)(OH)_2$, $-NHCO_2Et$, $-NHCO_2Me$, R^c, COR^c y $CONHR^c$;
R^c, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_{0-1}$fenilo, pirrolidina sustituida con 0-2 R^d, pirazol, imidazol, $-(CH_2)_{0-2}$morfolina, piperidina sustituida con 0-2 R^d, metilpiperidina y metilpiperazina; y
R^d, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, pirrolidina y $N(Me)_2$.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

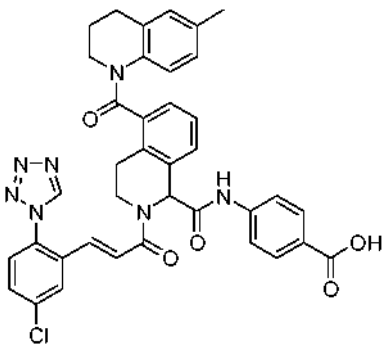


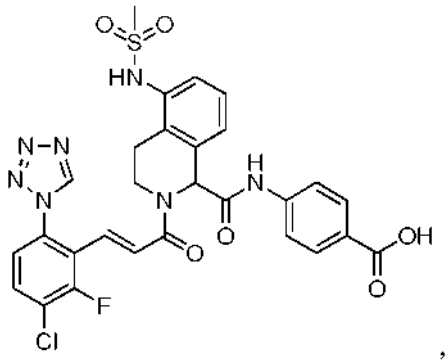


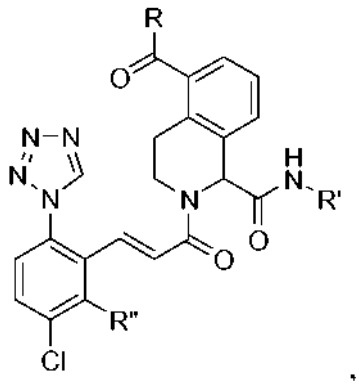


en las que R es como sigue:

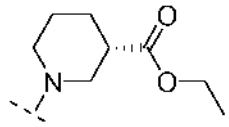
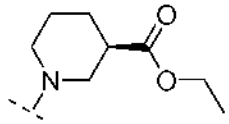
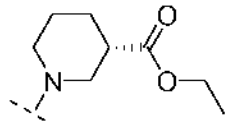
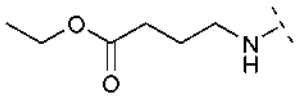
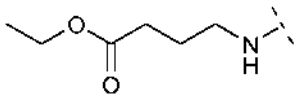
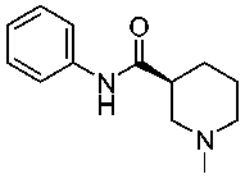
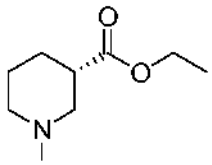
R
2-metoxi-N-metiletanamina
Morfolina
Piperidina
Dimetilamina

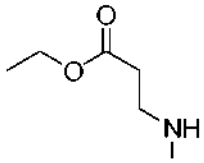
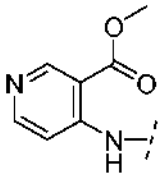
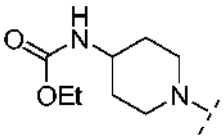
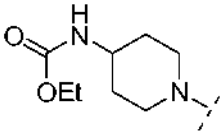


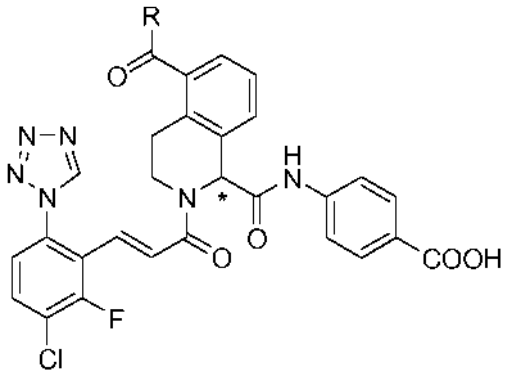




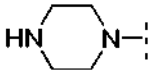
en las que R, R' y R" son como sigue:

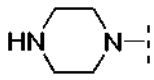
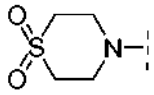
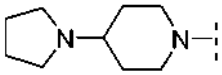
R	R'	R"
	-4-PhCOOH	H
	-4-PhCOOH	H
	-4-PhCOOH	F
	-4-PhCOOH	H
	-4-Ph-F	H
	-4-PhNHCOOCH$_3$	H
	-4-PhNHCOOCH$_3$	H

	-4-PhNHCOOCH3	H
	-4-PhCOOH	F
Piperazina	-6-indazol	F
	-6-indazol	F
	-4-PhCOOH	F
4-aminopiridina	-6-indazol	F
4-aminopiridina	-4-PhCOOH	F
piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo	-4-PhCOOtBu	F
Piperazina	-4-PhCOOH	F
1-metilpiperidin-4-amina	-4-PhCOOH	F
4-aminopiperidina	-4-PhCOOH	F
1-metilpiperidin-4-amina	-6-indazol	F

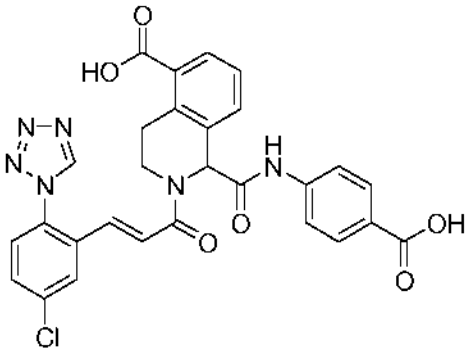


en la que R es como sigue:

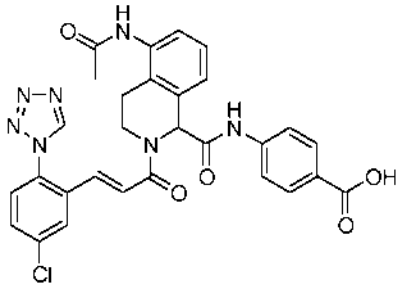
R


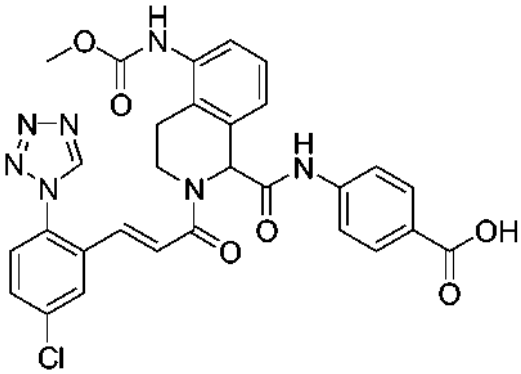
,



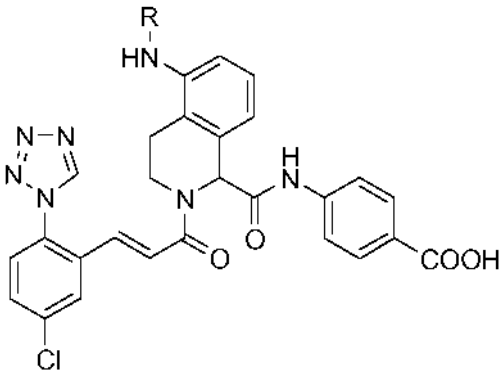
,



,

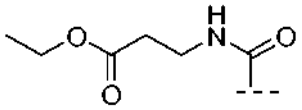
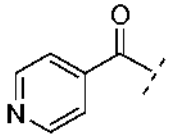
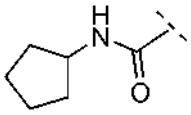


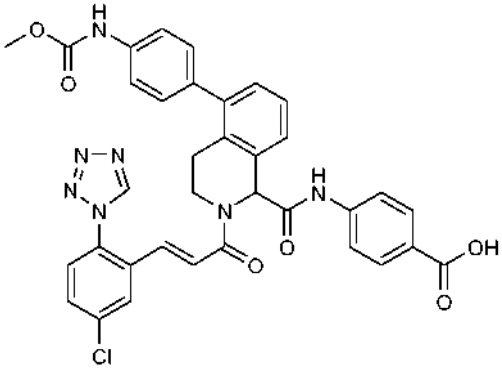
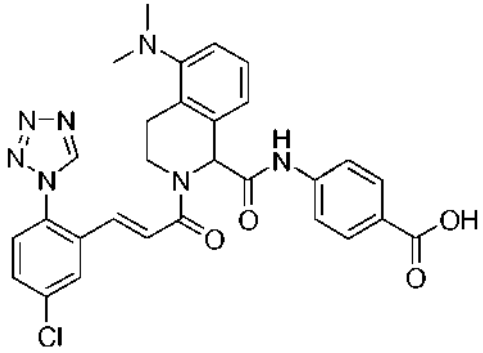
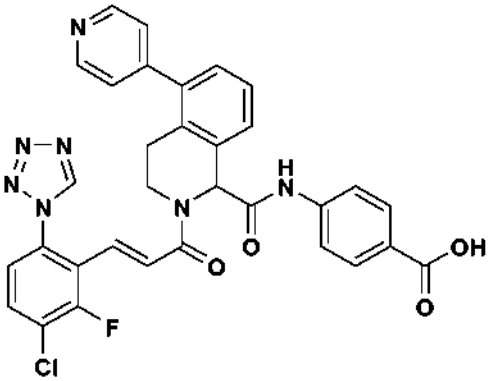
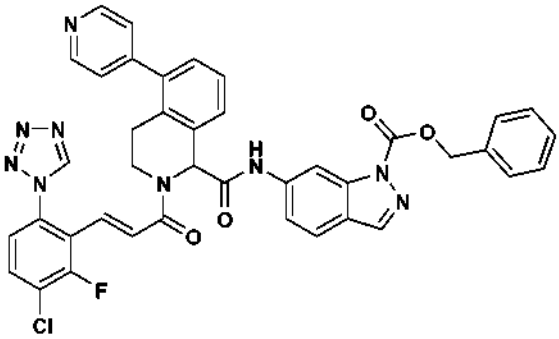
,

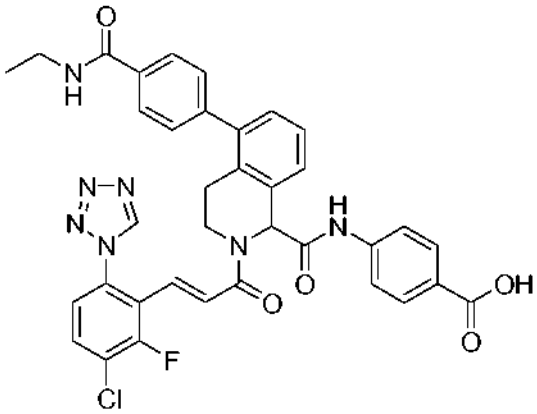


,

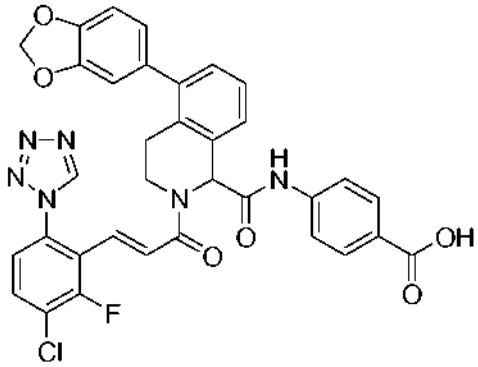
en las que R es como sigue:

R




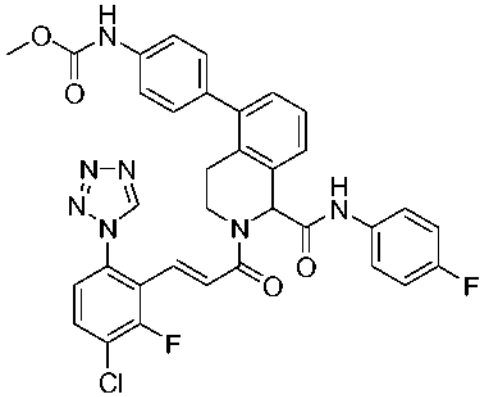

,

,

,

,



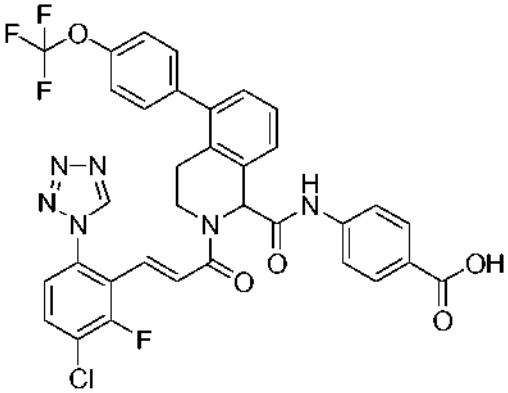
,



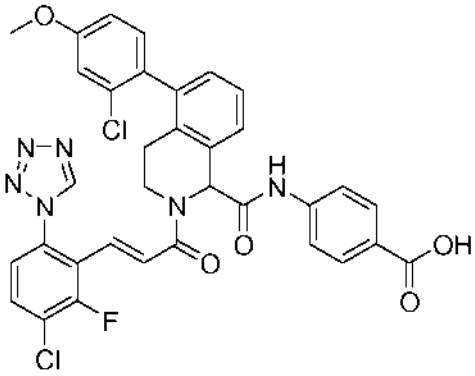
,



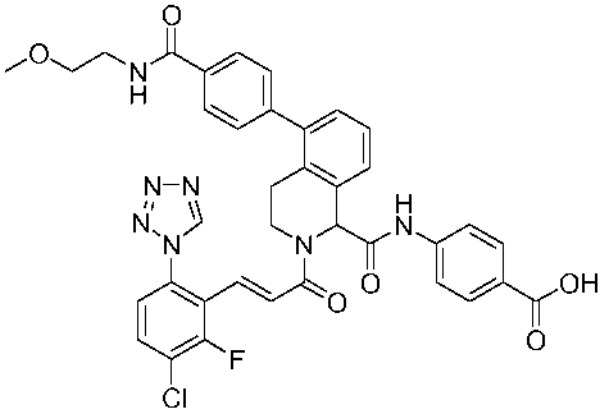
,



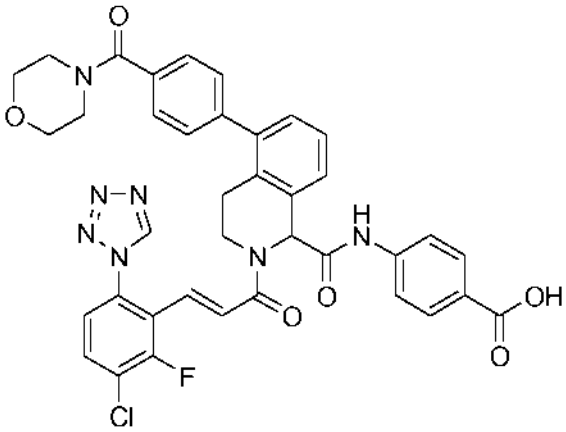
,



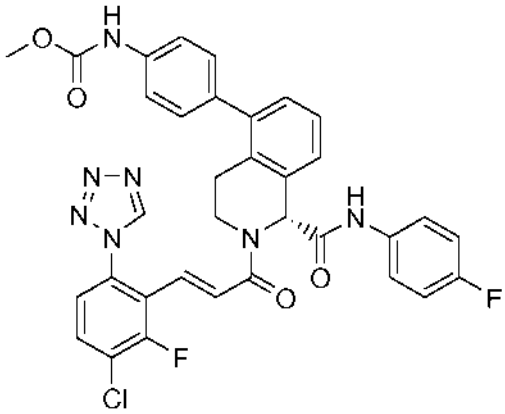
,



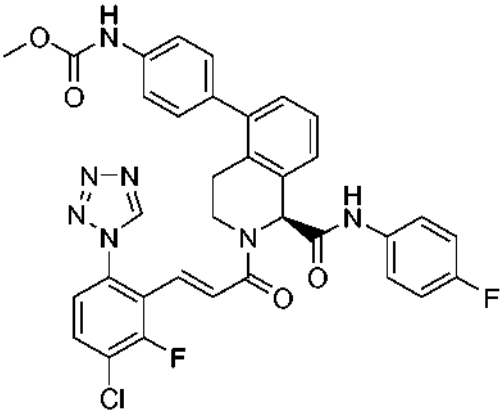
,



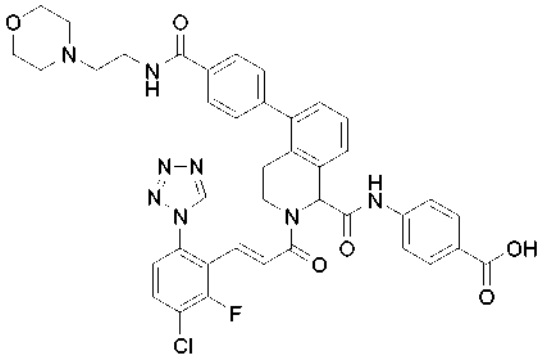
,



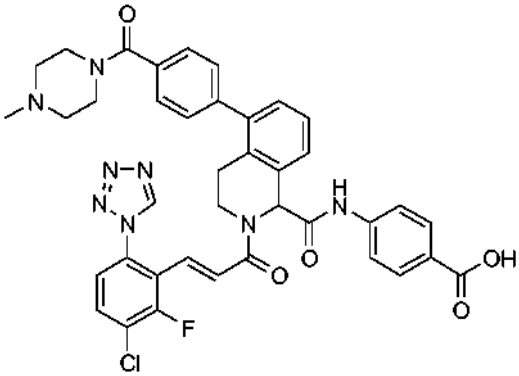
,



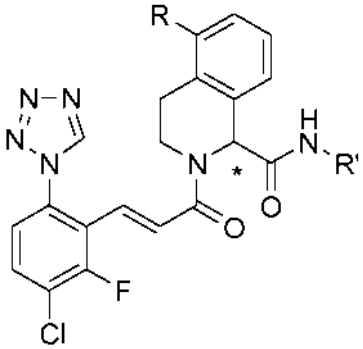
,



,

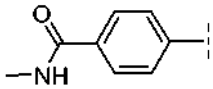
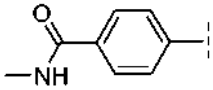
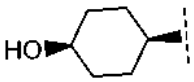
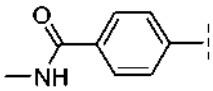
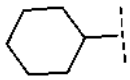


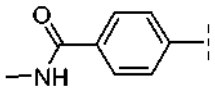
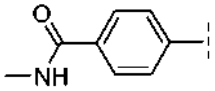
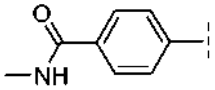
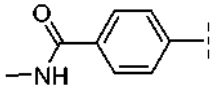
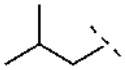
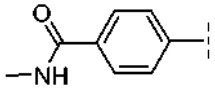
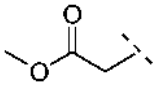
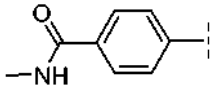
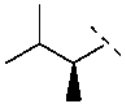
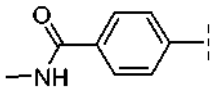
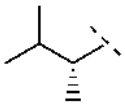
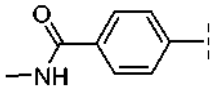
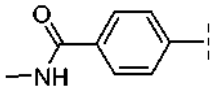
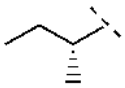
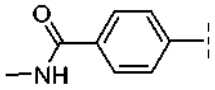
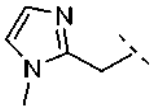
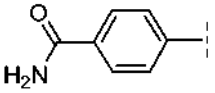
,

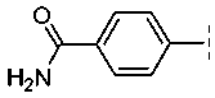
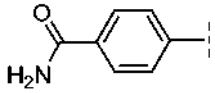
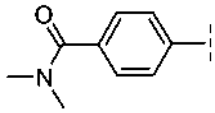
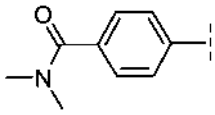
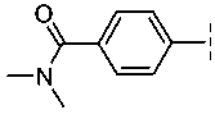
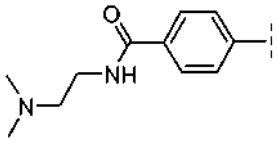
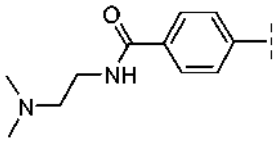
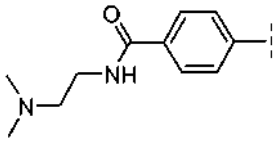
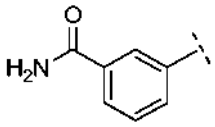
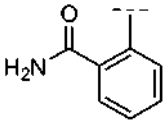
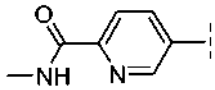


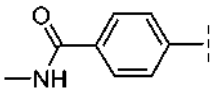
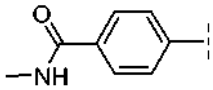
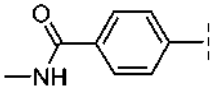
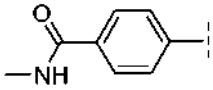
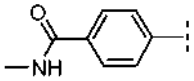
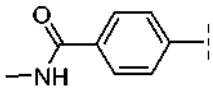
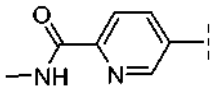
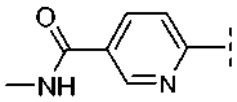
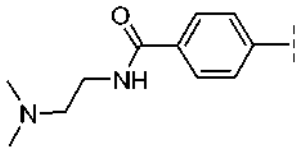
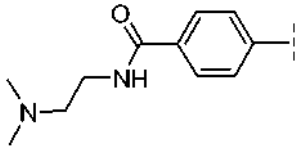
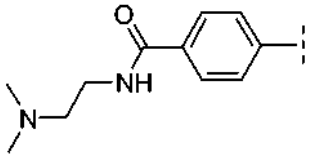
,

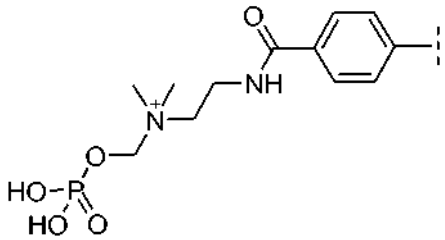
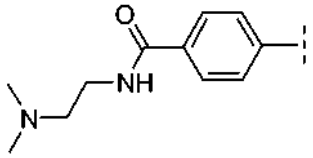
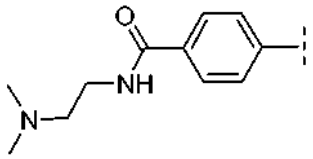
en las que R y R' son como sigue

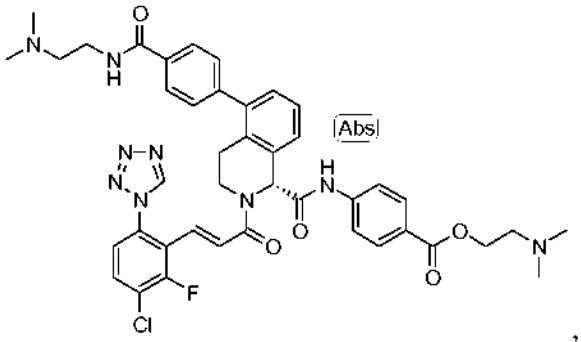
R	R'
 	4-PhCO$_2$H 
	

	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	4-$PhCO_2H$

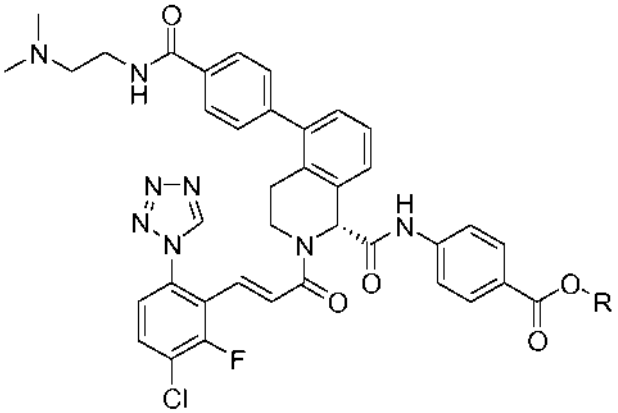
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H
	4-PhCO$_2$H

	6-indazolilo
	6-indazolilo
	6-indazolilo
	4-PhF
	4-PhCN
	4-PhNHCO$_2$Me
	4-PhCN
	4-PhCN
	4-PhCO$_2$tBu
	4-PhCO$_2$tBu
	4-PhCO$_2$tBu

	4-PhCO$_2$H
	4-PhF
	4-PhNHCO$_2$Me

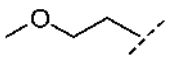


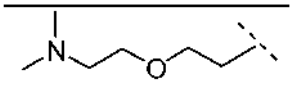
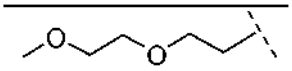
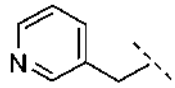
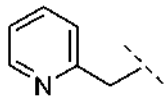
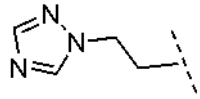
,



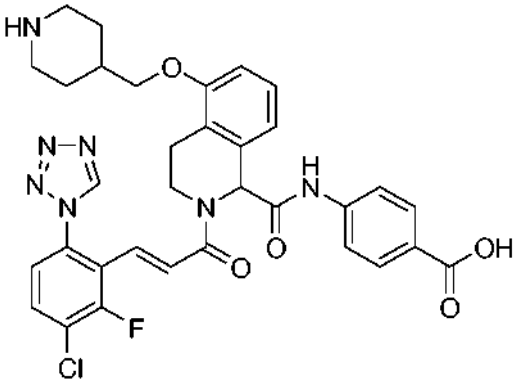
,

en las que R es como sigue:

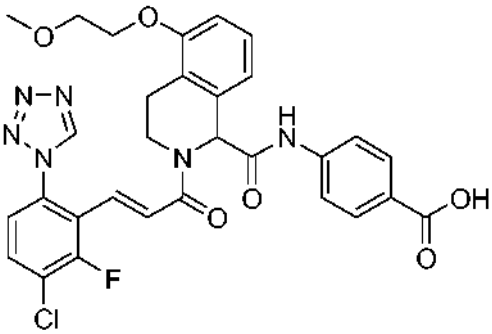
R


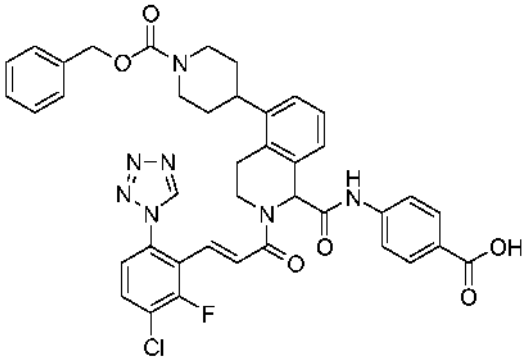
,



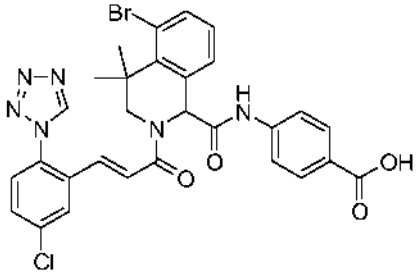
,



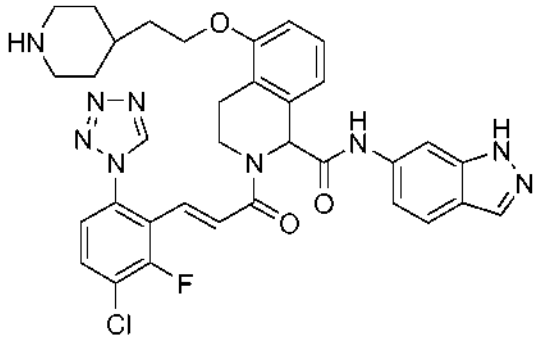
,

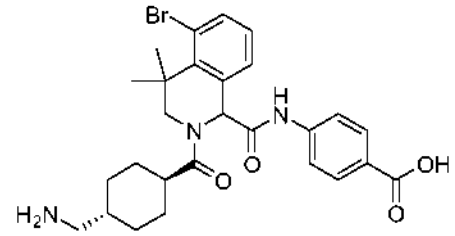


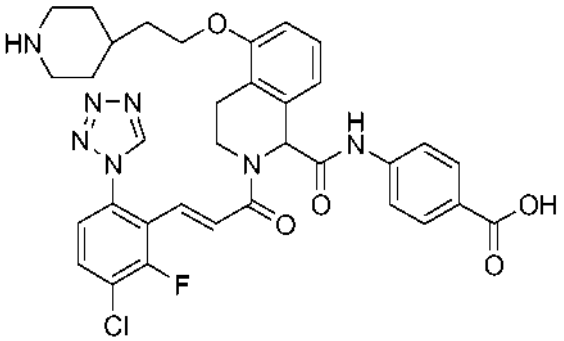
,

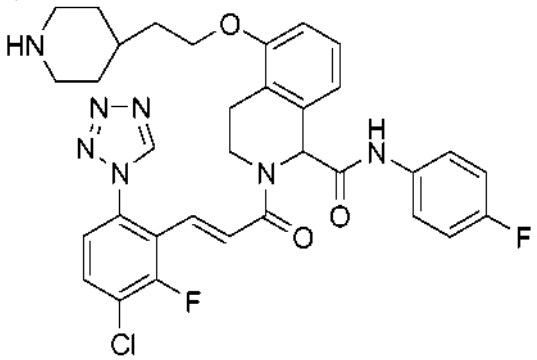


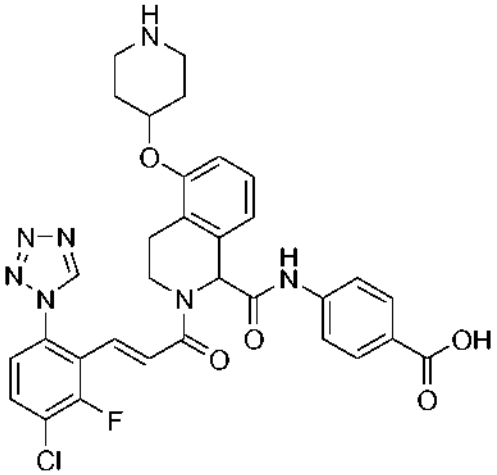
,

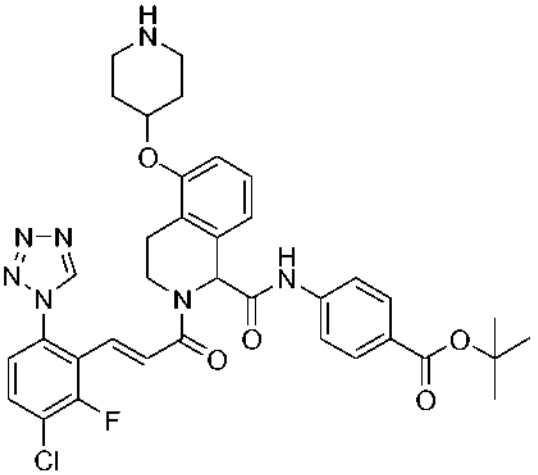


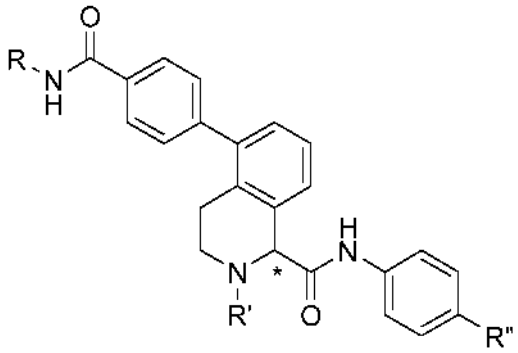




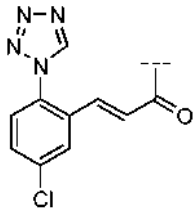
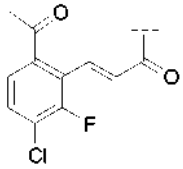
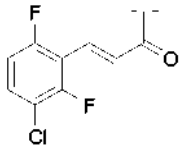
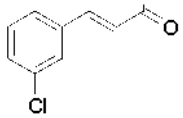
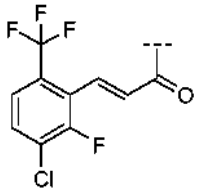
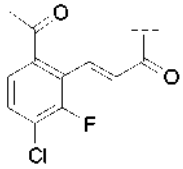
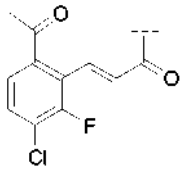
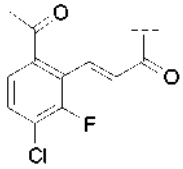


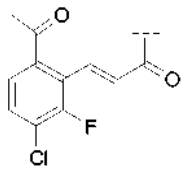
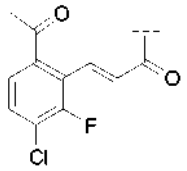
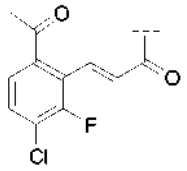
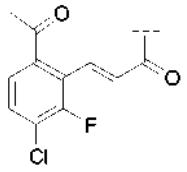
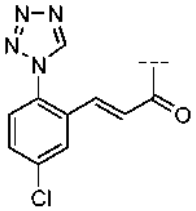


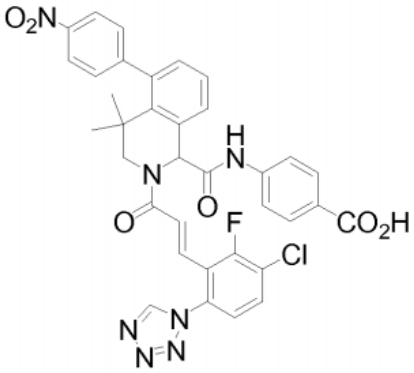
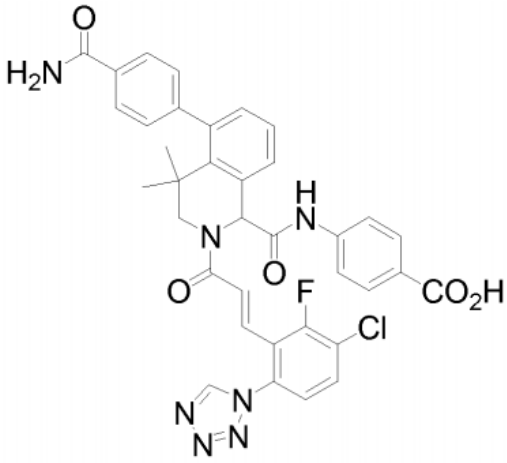


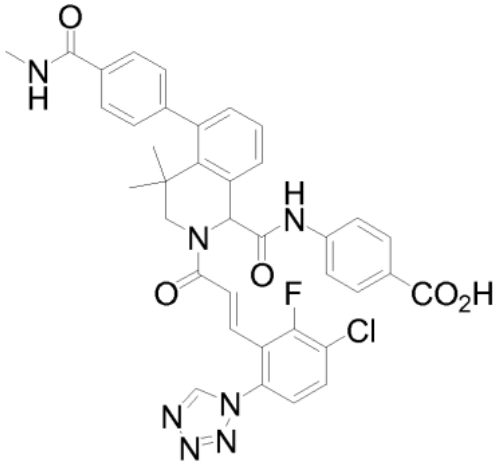


en las que R, R' y R" son como sigue:

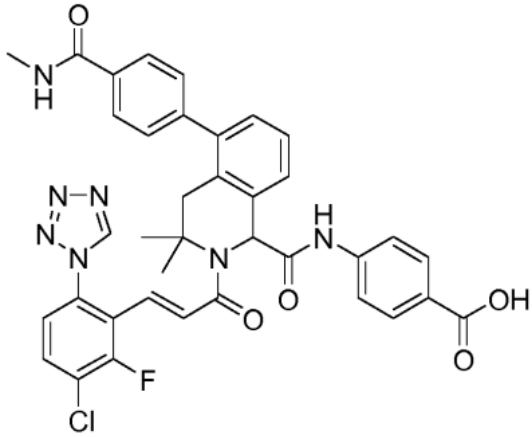
R	R'	R''
$-CH_3$		CO_2H
$-CH_3$		CO_2H
$-CH_3$		CO_2H
$-CH_3$		CO_2H
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2H
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2Et
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2Et
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2Et

$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CN
-H		CO_2H
-H		CO_2H
-H		CO_2H
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$		CO_2H

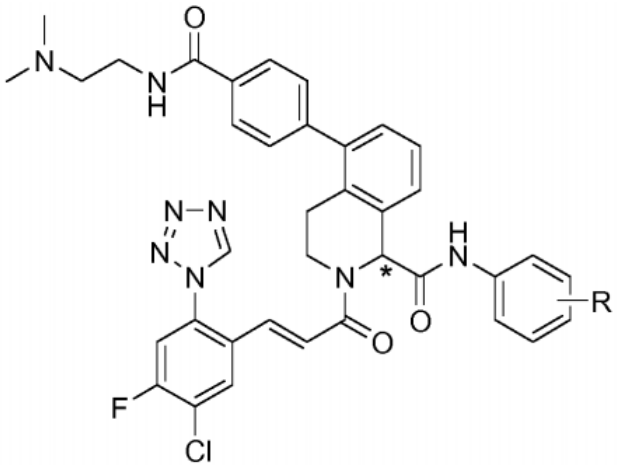

,

,



,

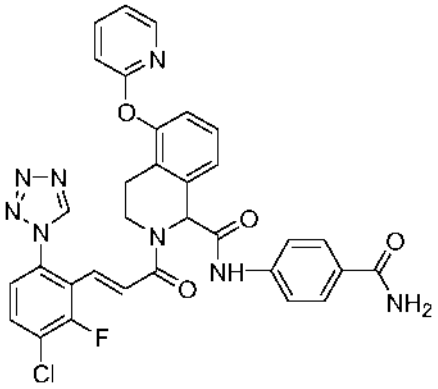


,

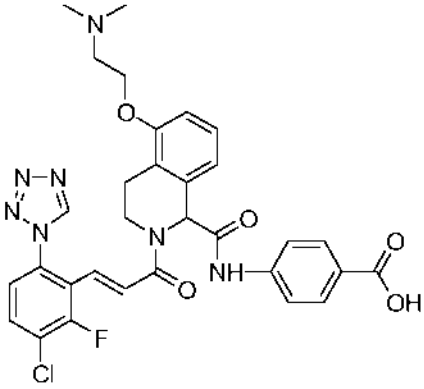


en las que R es como sigue:

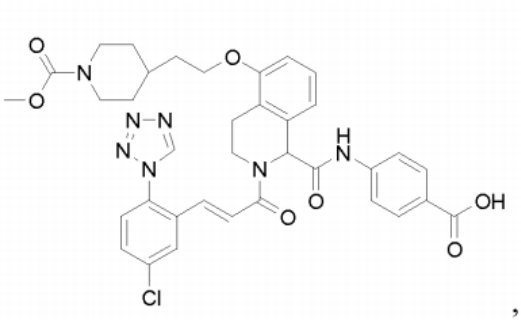
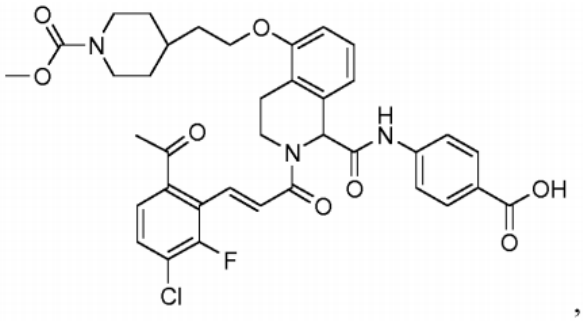
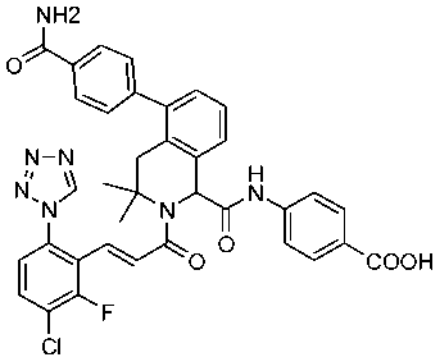
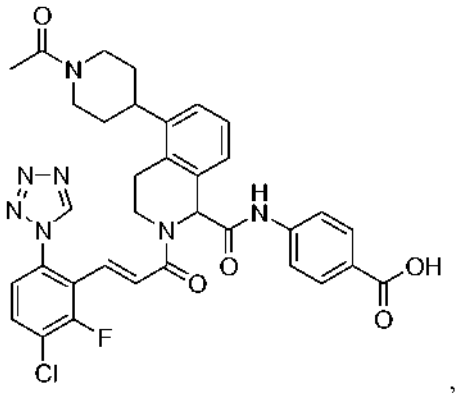
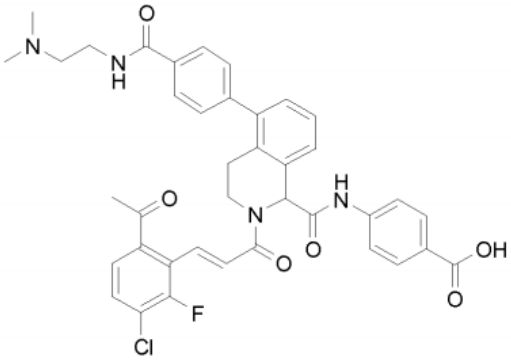
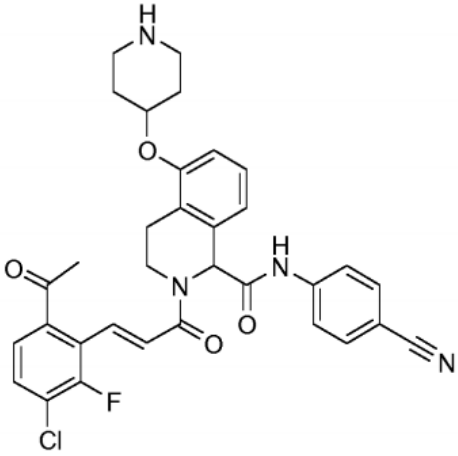
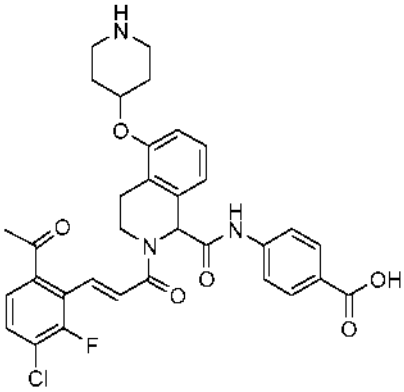
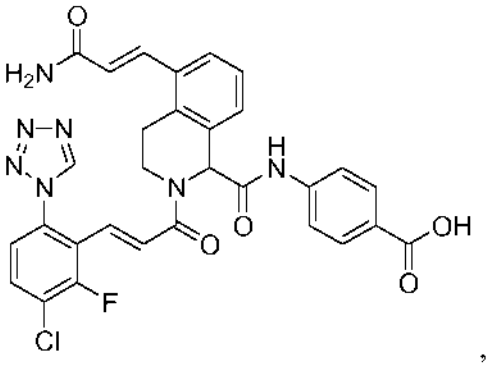
R
4-COOH
4-CN
4-F
4-NHCOOMe

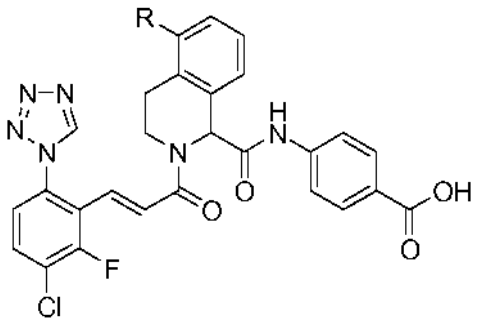


,

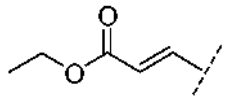
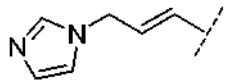
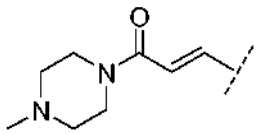
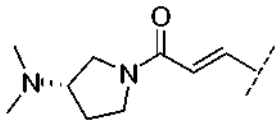
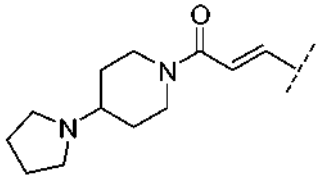


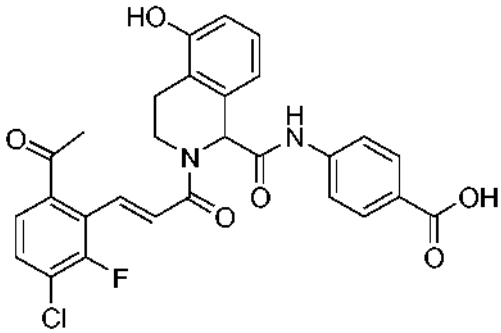
,


,

,

,

,

,

,

,

,

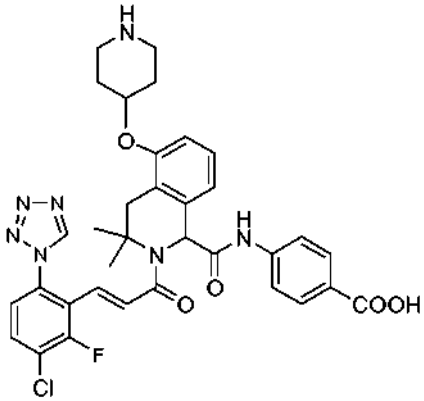


en las que R es como sigue:

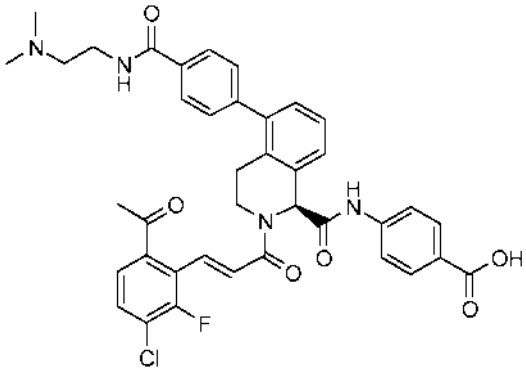
R







HO
O
N
H
N
O
O
OH
O
F
Cl

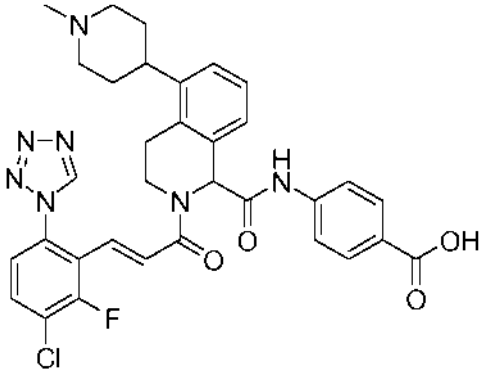
,


H
N
O
N–N
N
N
N
H
N
O
O
COOH
F
Cl

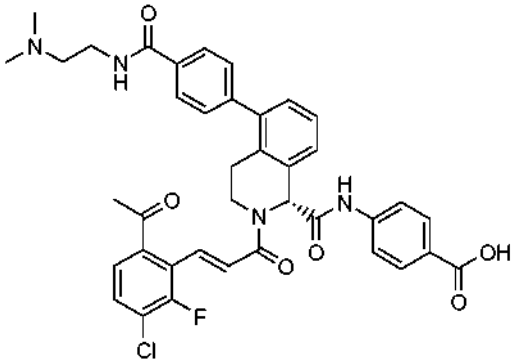
,


N
N
H
O
O
N
H
N
O
O
OH
O
F
Cl

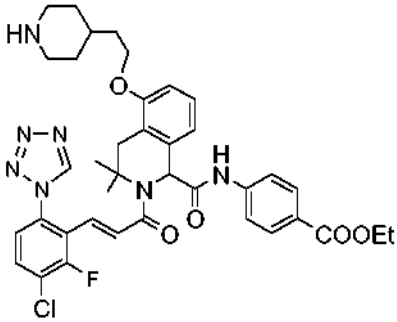
,


N
N–N
N
N
N
H
N
O
O
OH
O
F
Cl

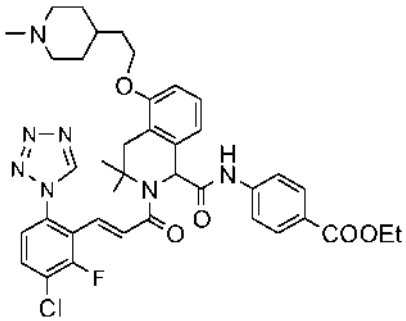
,


N
N
H
O
O
N
H
N
O
O
OH
O
F
Cl

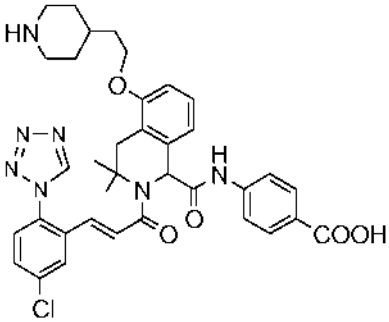
,


HN
O
N–N
N
N
N
H
N
O
O
COOEt
F
Cl

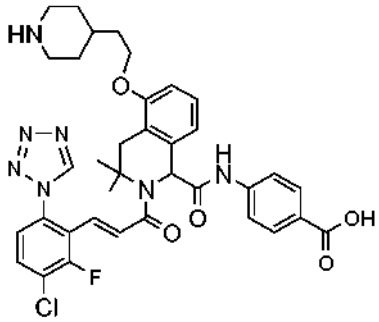
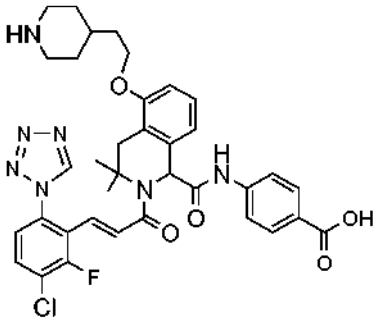
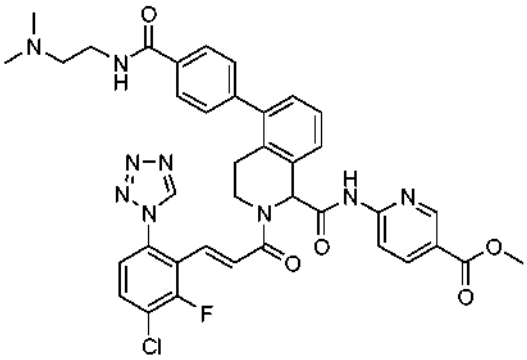
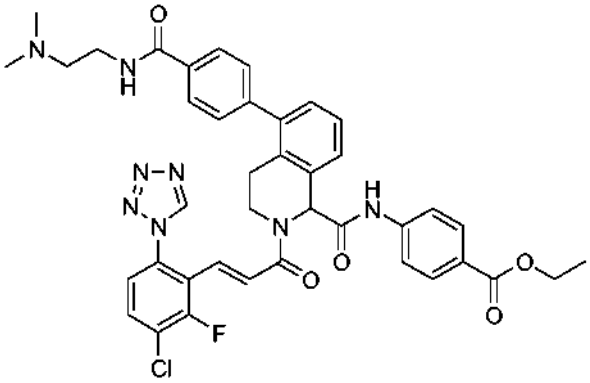
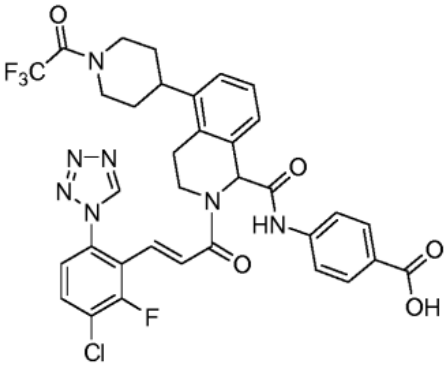
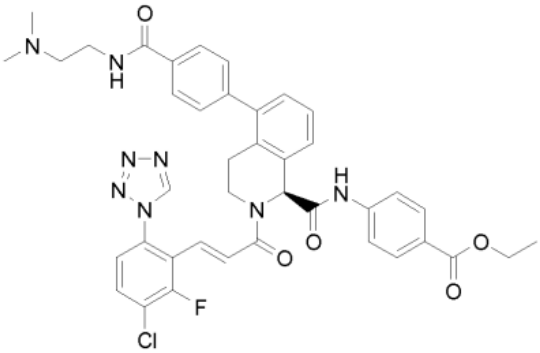
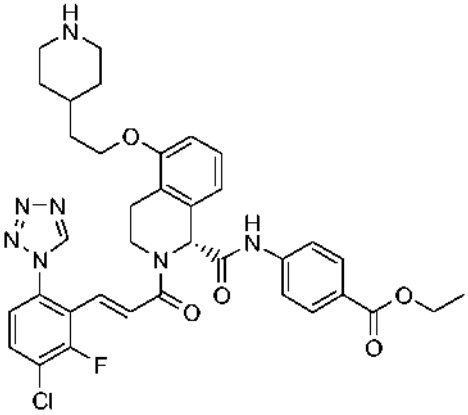
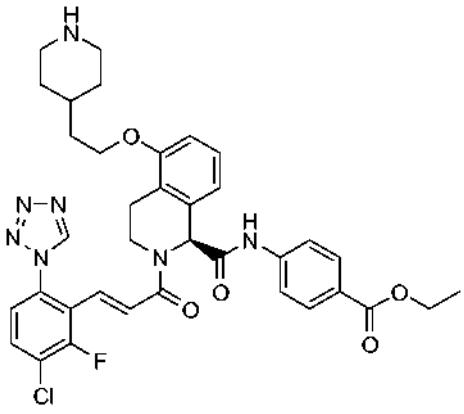
,

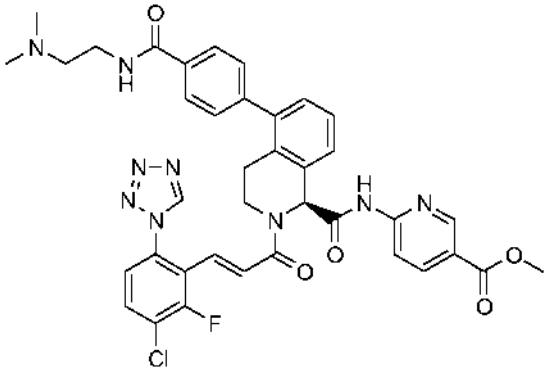

N
O
N–N
N
N
N
H
N
O
O
COOEt
F
Cl

,

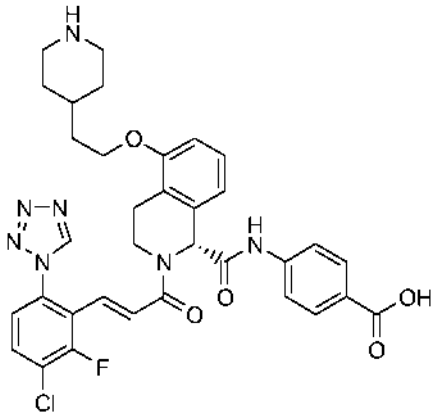

HN
O
N–N
N
N
N
H
N
O
O
COOH
Cl

,

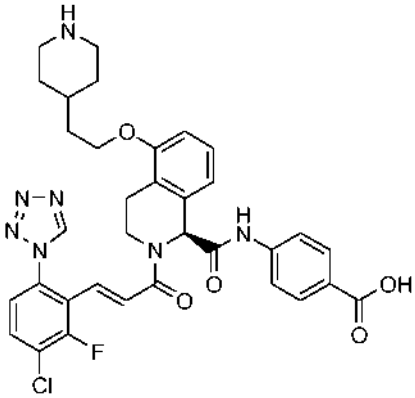

,

,

,

,

,

,

,

,



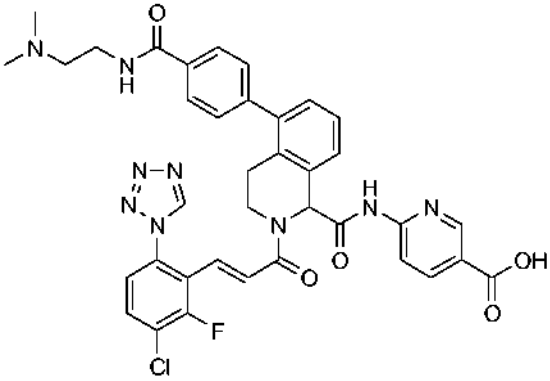
,



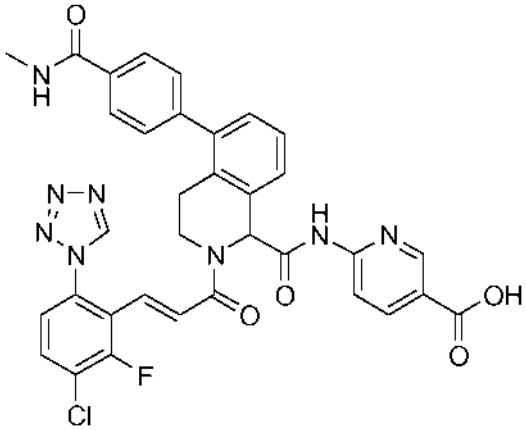
,



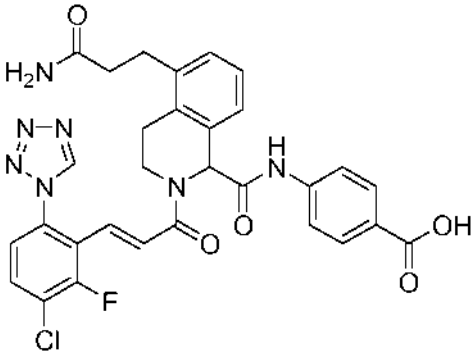
,



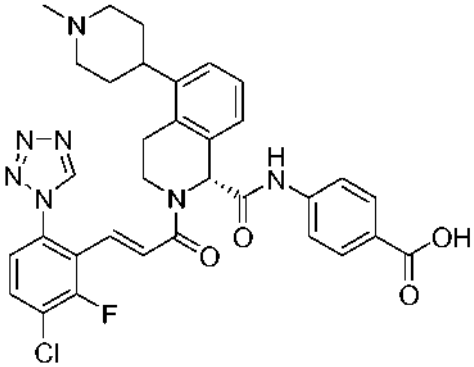
,



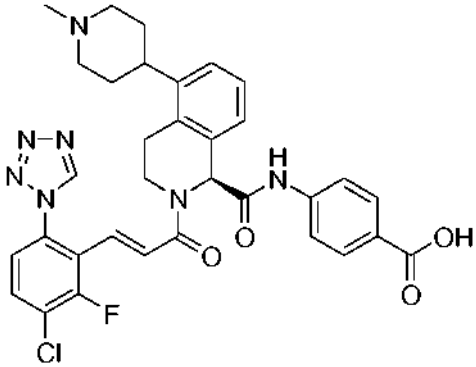
,



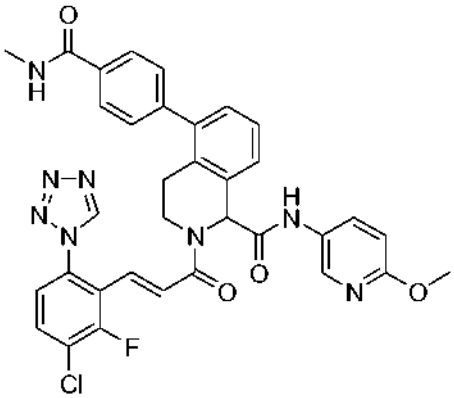
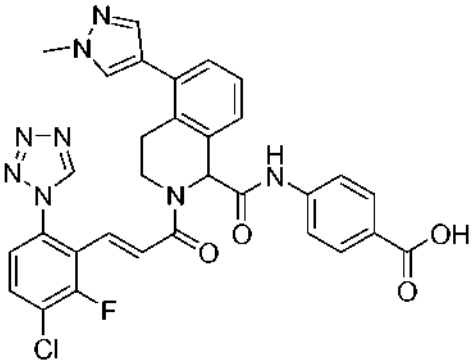
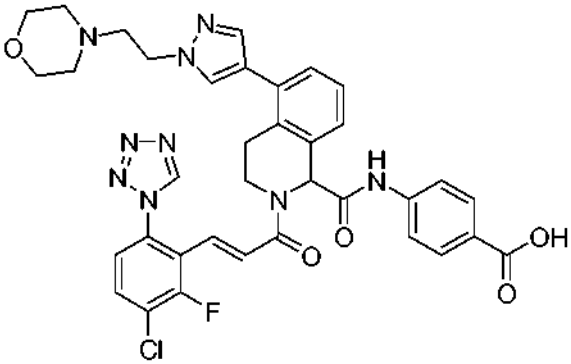
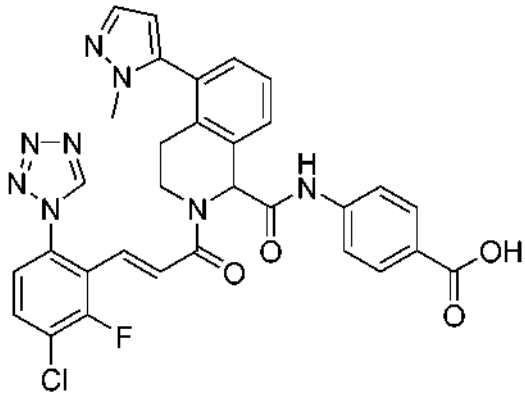
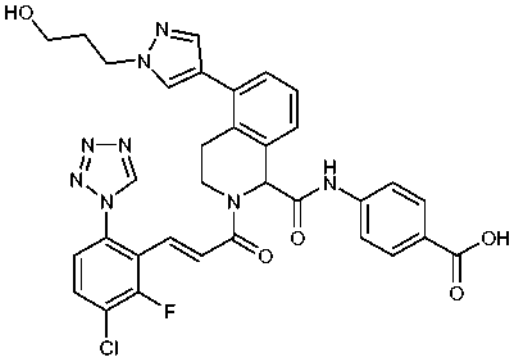
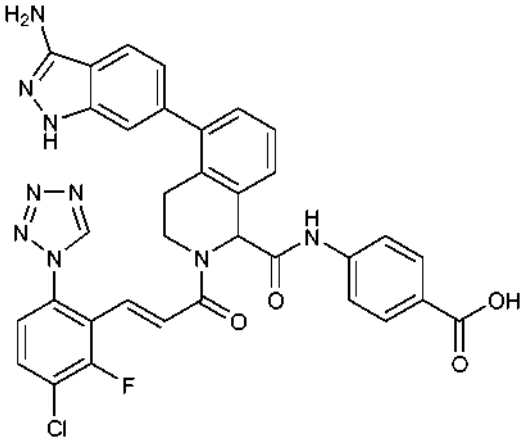
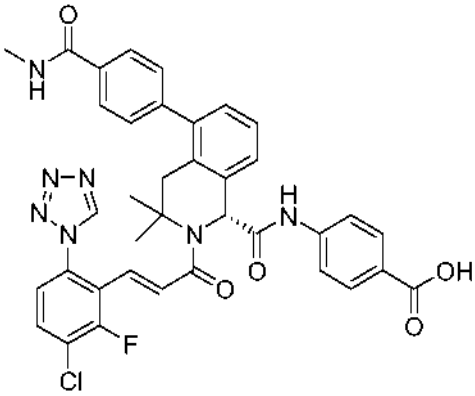
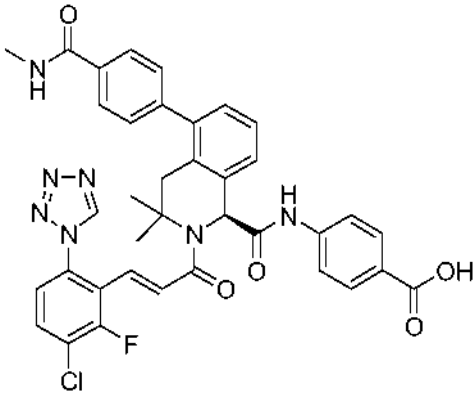
,

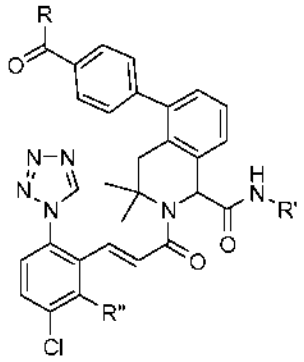


,



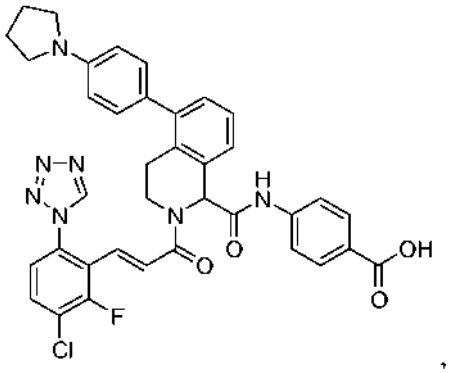
,

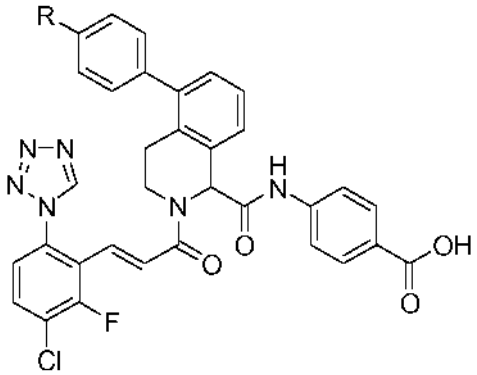

,

,

,

,

,

,

,

,



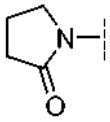
en las que R, R' y R" son como sigue:

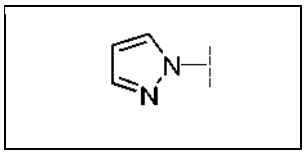
R	R'	R"
$-NHCH_3$	4-PhCN	F
$-NHCH_3$	4-PhCN	F
$-NHCH_3$	4-PhCOOEt	F



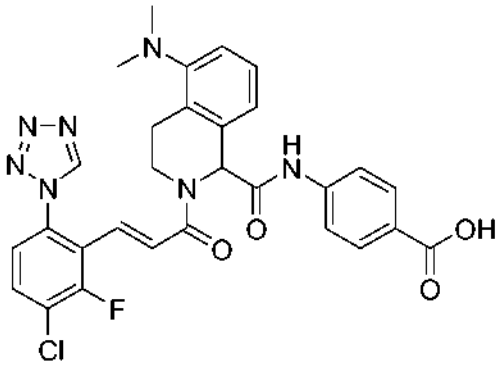


en la que R es como sigue:

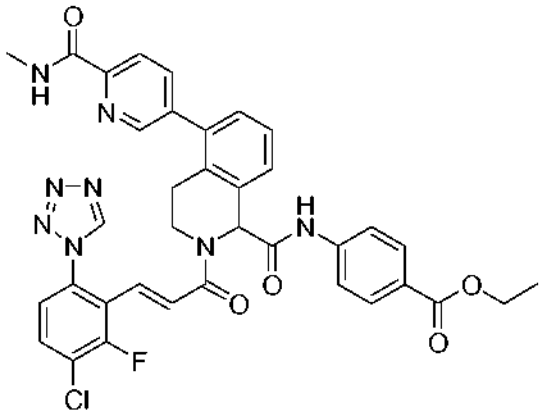
R




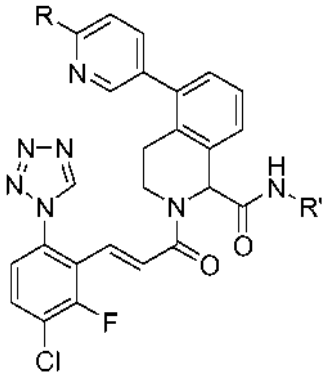
,



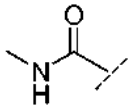
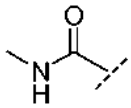
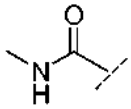
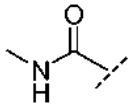
,



,

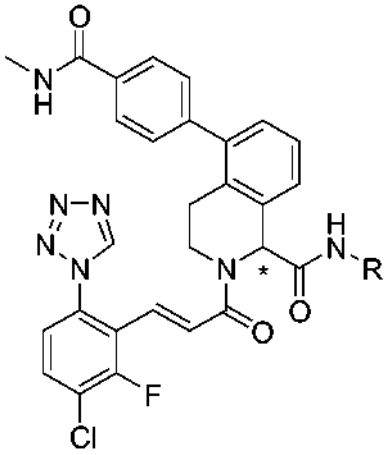


en las que R y R' son como sigue:

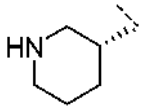
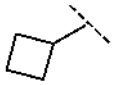
R	R'
	4-PhCOOH
	4-PhCOOH
	4-PhCOOEt
	4-PhCOOEt
$-NH_2$	4-PhCOOH

$-N(CH_3)_2$	4-PhCOOH

,



en la que R es como sigue:

R



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

11. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquier reivindicación anterior.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición de la reivindicación 11, para su uso en terapia.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma de solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma de solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.

15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma de solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque 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 resultante de (a) válvulas prostéticas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) endoprótesis, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis o (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que estimula la trombosis.