

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 824**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/18 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2013 PCT/US2013/053414**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14022766**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2013 E 13747624 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2882734**

54 Título: **Dihidropiridona como inhibidores del factor Xla**

30 Prioridad:

03.08.2012 US 201261679197 P

15.03.2013 US 201361786992 P

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

16.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YANG, WU;
CORTE, JAMES R.;
GILLIGAN, PAUL J.;
PINTO, DONALD J.P. PINTO;
EWING, WILLIAM R. y
WANG, YUFENG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 605 824 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

Dihidropiridona como inhibidores del factor XIa

5 **Campo de la invención**

En general, la presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos novedosos, que son inhibidores del factor XIa y/o de la calicreína plasmática, a composiciones que los contienen y a estos compuestos y composiciones para su uso en métodos, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético.

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), pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina, inhibe la maduración post-traducciona de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina, y ha demostrado su eficacia tanto en la trombosis venosa como la arterial. Sin embargo, su uso se encuentra limitado debido al escaso índice terapéutico, al lento inicio del efecto terapéutico, a las numerosas interacciones dietarias y farmacológicas, y a la necesidad de control y ajuste de la dosis. Por ello, cada vez resulta más importante el descubrimiento y el desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de un amplio intervalo de trastornos tromboembólicos.

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

La precalicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en el plasma de 35 a 50 µg/ml. La estructura genética es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de calicreína plasmática presenta un 58 % de homología con respecto al factor XI. Se cree que la calicreína plasmática cumple una función en varios trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de serpina esterasa C1. Los pacientes con deficiencia genética en el inhibidor de esterasa C1 padecen angioedema hereditario (HAE), lo cual provoca hinchazón intermitente de rostro, manos, garganta, tubo gastrointestinal y genitales. Las ampollas que se forman durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática que escinde el cininógeno de alto peso molecular y libera bradicinina; esto provoca una mayor permeabilidad vascular. Se ha demostrado que un inhibidor de calicreína plasmática de proteína grande es eficaz para el tratamiento de HAE al evitar la liberación de bradicinina, que causa una mayor permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).

El sistema calicreína-cinina plasmática es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente, se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinarias en las ratas diabéticas (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, p1590-98). Además, la administración del inhibidor de calicreína plasmática ASP-440 mejora la permeabilidad vascular retinaria y las anomalías del flujo sanguíneo retiniano en las ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de calicreína plasmática sería de utilidad en el tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético. También se pueden considerar otras complicaciones de la diabetes, tales como hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía y neuropatía, todas las cuales están asociadas a la calicreína plasmática, como dianas para el inhibidor de calicreína plasmática.

Hasta el momento, no se ha aprobado ningún inhibidor de calicreína plasmática sintético de molécula pequeña para uso médico. Los inhibidores de calicreína plasmática de proteína grande conllevan riesgos de reacciones anafilácticas, como se informó para el caso de Ecallantide. Por ello, aún es necesario hallar compuestos que inhiban la calicreína plasmática, que no induzcan la anafilaxia y que estén disponibles por vía oral. Además, las moléculas del estado de la técnica presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar y ionizable. Se sabe que estas funcionalidades pueden ser limitantes para la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, para la disponibilidad

oral.

Sumario de la invención

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

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

15 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 o solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables.

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

20 Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético.

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

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

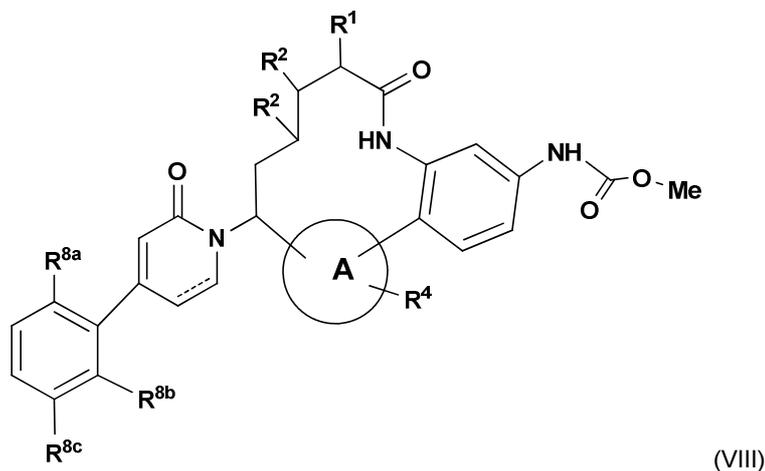
Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente de una a dos de agentes.

30 Estas y otras características de la invención se explicarán a continuación en forma extendida en la divulgación.

Descripción detallada de la invención

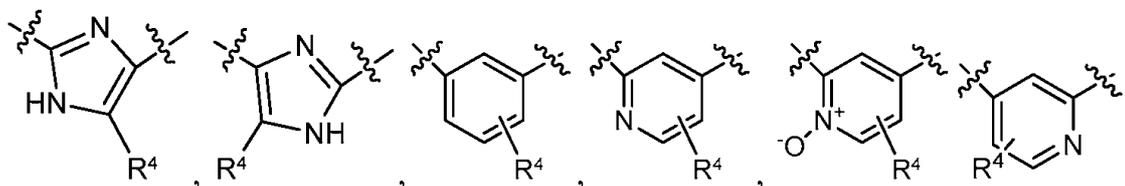
I. Compuestos de la invención

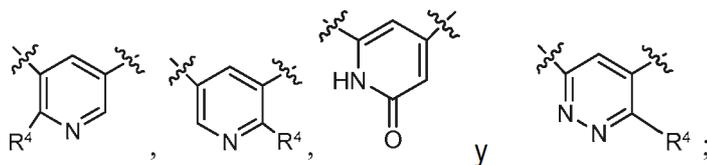
35 En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de la Fórmula (VIII):



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

el anillo A se selecciona independientemente entre





--- es un enlace opcional;

R¹ se selecciona independientemente entre H, hidroxilo y alquilo C₁₋₄;

R², en cada caso, se selecciona independientemente entre H e hidroxilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, O-alquilo C₁₋₄ y CN;

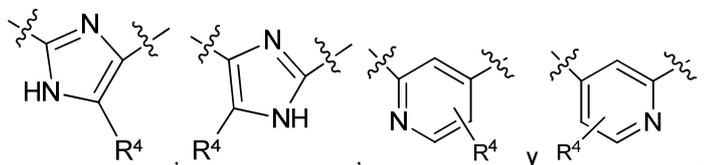
R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl y Br;

R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F; y

R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F y Cl.

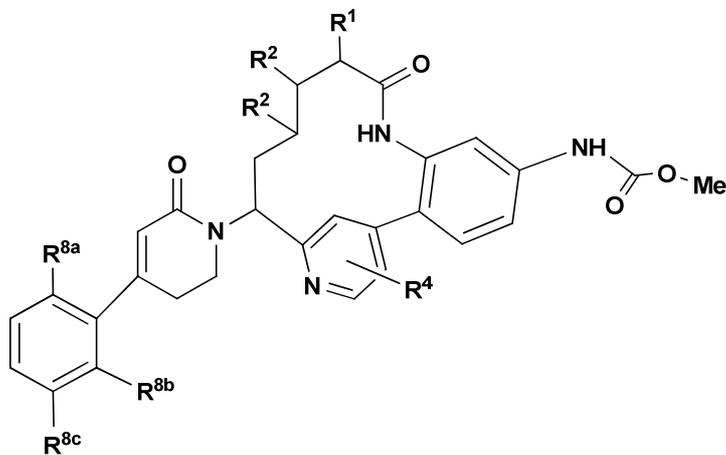
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (VIII) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

el anillo A se selecciona independientemente entre



otras variables son como se han definido anteriormente en la Fórmula (VIII).

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



(IX)

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

R¹ se selecciona independientemente entre H y metilo;

R², en cada caso, se selecciona independientemente entre H e hidroxilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, O-alquilo C₁₋₄ y CN;

R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl y Br;

R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F; y

R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F y Cl.

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

R⁴ es H;

R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F y Br;

R^{8b} es F;

R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F y Cl; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IX).

En otra forma de realización, R^{8a} se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl y Br.

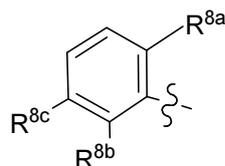
5 En otra forma de realización, R^{8b} se selecciona entre el grupo que consiste en H, F y Cl.

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

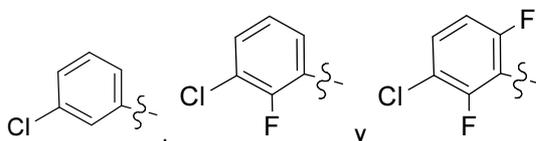
En otra forma de realización, R^{8c} es Cl.

10

En otra forma de realización,

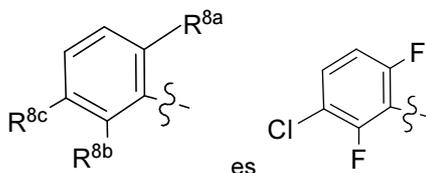


15 se selecciona entre el grupo que consiste en



En otra forma de realización,

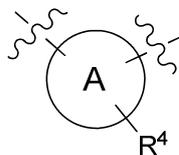
20



En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (VIII) y (IX) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en las que el anillo A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en imidazol, piridina, piridinona y piridazina.

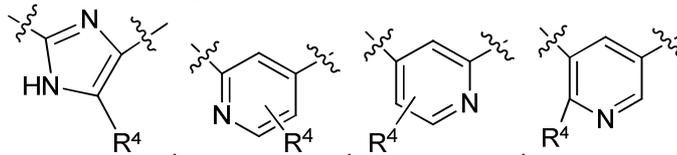
25

En otra forma de realización,



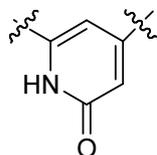
30

se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

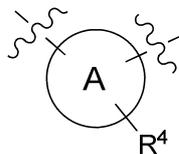


y

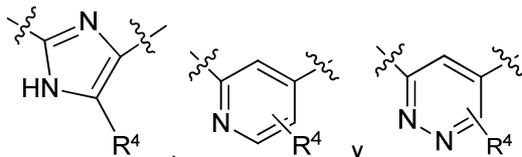
35



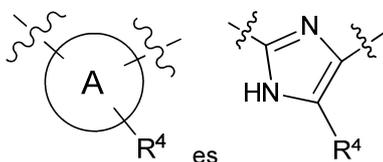
Aun en otra forma de realización,



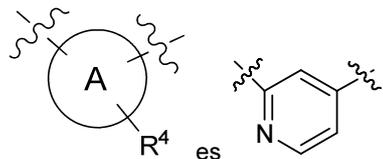
5 se selecciona entre el grupo que consiste en



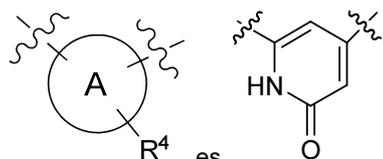
10 En otra forma de realización,



En otra forma de realización,



15 En otra forma de realización,



20 En otra forma de realización, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxilo y alquilo C₁₋₄.

En otra forma de realización, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo.

25 En una forma de realización, R² se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H e hidroxilo.

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

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 35 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
- N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
- N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo.
- 40 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
- N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,17,18-

- triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca- 1(18),2,4,6,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
 5 *N*-[(14*S*)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo.
 10 *N*-[(10*S*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, TFA
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
 15 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
 20 *N*-[(10*R*,14*R*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca- 1(18),2(7),3,5,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
 25 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca- 1(18),2(7),3,5,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*S*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
 30 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
 (10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-16-io-16-olato.
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
 35 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-11-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
 40 *N*-[(10*S*,14*R*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*R*,14*R*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
 45 *N*-[(14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-fluoro-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.

50 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $K_{i\leq}$ del factor X1a o calicreína plasmática de 10 μ M.

55 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $K_{i\leq}$ del factor X1a o calicreína plasmática de 1 μ M.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $K_{i\leq}$ del factor X1a o calicreína plasmática de 0,5 μ M.

60 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $K_{i\leq}$ del factor X1a o calicreína plasmática de 0,11 μ M.

II. Otras formas de realización de la invención

65 En otra forma de 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 del mismo.

5 En otra forma de 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 un solvato de los mismos.

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

15 En otra forma de realización, la presente invención describe un intermedio para fabricar un compuesto de la presente invención.

20 En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende un agente o agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o los agentes terapéuticos adicionales son un inhibidor plaquetario o en una combinación de estos. Preferentemente, el agente o los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

25 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento y/o profilaxis 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.

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

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

En otra forma de 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.

40 En otra forma de realización, la presente invención desvela un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, 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 de aquel, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de un inhibidor del factor Xa, tal como apixaban, rivaroxaban, betrixaban, edoxaban, un agente anticoagulante, un agente plaquetario, un agente inhibidor de trombina, tal como dabigatran, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es, al menos, un agente seleccionado de warfarina, heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, pentasacáridos sintéticos, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxen, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfínpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, desulfatohirudin, activador plasminógeno tisular, activador plasminógeno tisular modificado, anistreplase, uroquinasa y estreptoquinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es, al menos, un inhibidor plaquetario. Preferentemente, el agente o los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de estos.

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

65 En otra forma de realización, la presente invención desvela un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno inflamatorio que comprende: administrar a un paciente que necesita tal tratamiento y/o profilaxis 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 del mismo. Los ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, entre otros, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

5 En otra forma de realización, la presente invención desvela un método para la profilaxis de una enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento y/o la profilaxis 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 del mismo.

10 La enfermedad o la afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática incluyen, entre otras, agudeza visual disminuida, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria adulta, coagulación intravascular diseminada y cirugía de *bypass* (derivación) cardiopulmonar.

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

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

25 La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que todas las formas de realización de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra forma de realización, a fin de describir formas de realización adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las formas de realización es su propia forma de realización independiente. Asimismo, cualquier elemento de una forma de realización tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las formas de realización para describir una forma de realización adicional.

35 III. Química

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

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

65 Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de los átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento la presente para indicar

configuraciones atómicas con respecto a una molécula nuclear, y se pretende usarlos como se define en la literatura (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

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

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

20 Los términos "alquenilo" o "alquenileno" se pretenden que incluyan cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono y uno o más, preferentemente, uno o dos, enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆ alquenilo" (o alquenileno) incluyen grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitarse 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-metilo-2-propenilo y 4-metilo-3-pentenilo.

25 Los términos "alquinilo" o "alquinileno" se pretende que incluyan cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferentemente, de uno a tres, enlaces triples de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno) incluyen grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

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

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

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

El término "alquilcarbonilo" se refiere a un alquilo o alquilo sustituido ligado a un carbonilo.

55 El término "carbonilo" se refiere a C(=O).

Los términos "hidroxi" o "hidroxilo" se refieren a OH.

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

65 Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" significan cualquier anillo de hidrocarburo mono o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros; y cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los

ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3,3.0]bicyclooctano, [4,3.0]bicyclononano, [4,4.0]bicyclodecano (decalin), [2,2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralin). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende que incluya "arilo". Un anillo en puente ocurre cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en la que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en el que el grupo fenilo se puede sustituir opcionalmente con 1 a 5 grupos, preferentemente, de 1 a 3 grupos.

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

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitarse a, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, 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, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitarse 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, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitarse 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 compuestos espiró y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

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

El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento se puede sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

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

Como se usan en el presente documento, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitaciones, 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 el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

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

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

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

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

Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir a N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de

hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

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

10 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual el sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula determinada, dicho sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo en ese sustituyente. Las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se admiten solo si las combinaciones dan como resultado en compuestos estables.

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

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

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

40 Además, los compuestos de la Fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la presente divulgación. En la técnica, se conocen bien varias formas de profármacos. Para obtener ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- 50 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
- 55 e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

60 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que funcionan como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para obtener los compuestos de la Fórmula I por sí mismos. Preferentemente, tales profármacos se administran de manera oral, dado que la hidrólisis ocurre en muchos casos principalmente con la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse cuando el éster *per se* está activo, o cuando la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la Fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxycarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables conocidos que se usan, por ejemplo, con la penicilina y cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica.

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

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A fin de brindar ejemplos generales y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Por lo general, los compuestos de la invención rotulados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado rotulado de manera isotópica en lugar de un reactivo no rotulado. Estos compuestos tienen varios usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad que tiene un posible compuesto farmacéutico de ligarse a proteínas o receptores diana o de formar imágenes de los compuestos de la presente invención ligados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" se refieren a un compuesto que es lo suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $\text{S(O)}_2\text{H}$ ni S(O)H .

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la unión al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas disolventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas disolventes 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 disolventes. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en el estado de 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, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "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, "RBF" para matraz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "esp. de masa" para espectrometría de masa, "IEN" para espectroscopia de masa por ionización de electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa de alta resolución, "CLEM" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa delgada, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efecto nuclear Overhauser, " ^1H " para protón, " δ " para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuarteto, "m" para multiplete, "a" para amplio, "Hz" para hertz, y " α ", " β ", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones esteroquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>tert</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbocenciloxi

CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benicyodioxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
cADN	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benzeno
EDC	<i>N</i> -(3-dimtilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimtilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminetetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(1,5-ciclooctadien)rodio(I)
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	dietiléter
EtOH	etanol
Microfibra de vidrio	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(fenilmetilen)(triiciclohexilfosfina)rutenio de (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilouronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperaxin-1-etansulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, 2 M
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
K ₂ HPO ₄	fosfato de potasio dibásico
KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo de salida
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NH ₄ COOH	formiato de amonio
OTf	triflato o trifluorometansulfonato

Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCL ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido del ácido propanfosónico
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
pTsOH	ácido p-toluensulfónico

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de maneras conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica.

5 IV. Biología

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

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

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

35

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

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

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

Una forma alternativa de inicio de la coagulación es conveniente cuando la sangre está expuesta a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular extracorpórea, injertos de vasos, sepsis bacteriana), en superficies celulares, receptores celulares, residuos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación de contacto. La absorción de superficie del factor XII produce un cambio de la conformación en la molécula del factor XII, lo que facilita la activación de las moléculas del factor XII activas proteolíticas (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) presenta una cantidad de proteínas diana, incluidas precalicreína plasmática y factor XI. La calicreína plasmática activa también el factor XII, lo que produce una amplificación de la activación de contacto. De manera alternativa, la serina proteasa proilcarboxipeptidasa puede activar la calicreína plasmática en complejo con quinínogeno de alto peso molecular en un complejo multiproteico formado en la superficie de las células y matrices (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie responsable, en parte, de la regulación de la trombosis y la inflamación, y está mediada, al menos en parte, por vías fibrinolíticas, de complemento, de quinínogeno/quinina y otras vías humorales y celulares (para una reseña, consulte 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 de contacto para enfermedades tromboembólicas está respaldada por el fenotipo de ratones con insuficiencia de factor XII. Más específicamente, los ratones con insuficiencia de factor XII recibieron protección contra la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis y de ictus, y el fenotipo de ratones con insuficiencia de XII era idéntico al de los ratones con insuficiencia de XI (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre corriente abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de ratones con insuficiencia de XII y XI sugiere que el sistema de activación de contacto podría cumplir una función importante en la activación del factor XI in vivo.

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

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

La evidencia adicional de los efectos antritromboembólicos resultantes de dirigirse al factor XI deriva de ratones con insuficiencia de factor XI. Se ha demostrado que la carencia total de fXI protege a los ratones de la trombosis arterial carótica inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Asimismo, la insuficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de la

carencia total de proteína C (Chan et al., Amer. J. Pathology, 158:469-479 (2001)). Asimismo, los anticuerpos que bloquean la función de reactividad cruzada en babuinos con respecto al factor XI humano brindan protección contra la trombosis por derivación arterial-venosa en babuinos (Gruber et al., Blood, 102:953-955 (2003)). La evidencia de un efecto antitrombótico de los inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa también se desvela en la publicación de la patente estadounidense n.º 2004/0180855 A1. Estos estudios sugieren, en conjunto, que dirigirse al factor XI reducirá la propensión de enfermedades tromboticas y tromboembolicas.

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

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

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

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

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

Los estudios preclínicos demostraron importantes efectos antitrombóticos de inhibidores del factor XIa de moléculas pequeñas en modelos de conejos y ratas de trombosis arterial, a dosis que preservan la hemostasis. (Wong P.C. et al., American Heart Association Scientific Sessions, Resumen n.º 6118, 12-15 de noviembre de 2006; Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3 (Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., European Journal of Pharmacology, 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* del aPTT mediante inhibidores XIa específicos es un buen indicio de eficacia en nuestros modelos de trombosis. Por ello, la prueba de aPTT *in vitro* se puede usar como un sustituto para la eficacia *in vivo*.

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

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

enfermedad.

Como se usan en el presente documento, los términos "profilaxis" o "prevención" abarcan el tratamiento preventivo de un estado de enfermedad subclínico en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca un estado de enfermedad clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir un estado de enfermedad 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 presentó un estado de enfermedad clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda ocurrencia del mismo estado de enfermedad o de uno similar.

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

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

El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (trombos, en plural); coagulación en un vaso sanguíneo, que puede provocar isquemia o infarto de tejidos suministrados por el vaso. Como se usa en el presente documento, el término "embolia" se refiere a un bloqueo repentino de una arteria mediante un coágulo o material extraño que fue transportado hasta el sitio de incrustación por el torrente sanguíneo. Como se usa en el presente documento, el término "tromboembolia" se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el flujo sanguíneo desde el sitio de origen para tapar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" implica trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

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

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

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

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

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

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

Frecuentemente, los trastornos tromboembólicos se asocian a pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen, entre otros, el género masculino, la edad, la hipertensión, los trastornos lipídicos y la diabetes mellitus. Los factores de riesgo de la aterosclerosis son, al mismo tiempo, factores de riesgo de complicaciones de aterosclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

De manera similar, la fibrilación arterial generalmente se asocia a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación y los trastornos tromboembólicos posteriores incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y varias anomalías cardíacas misceláneas, así como tirotoxicosis.

Con frecuencia, la diabetes mellitus se asocia a la aterosclerosis y a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la del tipo 2 más común incluyen, entre otros, antecedentes familiares, obesidad, inactividad física, raza/etnia, prueba previa de tolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas deficiente, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o de haber dado a luz a un "bebé grande", hipertensión, colesterol HDL bajo y síndrome del ovario poliquístico.

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

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

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

A. Ensayos *In Vitro*

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

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

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

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

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

Las determinaciones del factor XIIa se realizaron en amortiguador HEPES 0,05 M a pH 7,4 que contenía NaCl 0,145 M, KCl 0,005 M y 0,1 % de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando factor XIIa humano purificado a una concentración de 4 nM (American Diagnostica), y el sustrato sintético SPECTROZYME® #312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) a una concentración de 0,00015 M.

Las determinaciones de calicreína plasmática se realizaron en fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,1-0,2 M y 0,5 % de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando calicreína plasmática humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200 pM, y el sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a una concentración de 0,00008-0,0004 M.

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

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

$$(V_{\max} \cdot S) / (K_m + S);$$

$$(v_0 - v_s) / v_s = 1 / (K_i (1 + S / K_m)) \text{ para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o}$$

$$v_s / v_0 = A + ((B - A) / (1 + ((C / I_{50}) / (I / I_n))));$$

y

$$K_i = Cl_{50}/(1 + S/K_m) \text{ para un inhibidor competitivo}$$

5 en el que:

v_o es la velocidad del control en ausencia del inhibidor;

v_s es la velocidad en presencia del inhibidor;

$V_{m\acute{a}x}$ es la velocidad de reacción máxima;

10 I es la concentración del inhibidor;

A es la actividad mínima restante (en general, bloqueada en cero);

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

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

Cl_{50} es la concentración de inhibidor que produce 50 % de inhibición en condiciones de ensayo;

15 K_i es la constante de disociación del complejo enzima:inhibidor;

S es la concentración de sustrato; y

K_m es la constante de Michaelis del sustrato.

20 La selectividad de un compuesto se puede evaluar tomando la relación del valor de K_i para una proteasa determinada con el valor de K_i para la proteasa de interés (es decir, selectividad de FXIa versus proteasa P = K_i para proteasa P/ K_i para FXIa). Los compuestos con relaciones de selectividad > 20 se consideran selectivos.

25 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación se puede determinar usando un ensayo de coagulación estándar o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmático en presencia del inhibidor es indicativo de la anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido por el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este ensayo se pueden expresar como IC1,5x o IC2x, la concentración de inhibidor necesaria para aumentar el tiempo de coagulación en 50 o 100 %, respectivamente. Se descubren IC1,5x o IC2x mediante interpolación lineal del tiempo de coagulación relativo versus las estructuras de concentración de inhibidor usando
30 concentraciones de inhibidor que extienden IC1,5x o IC2x.

Los tiempos de coagulación se determinaron usando plasma humano normal citratado y plasma obtenido de una cantidad de especies animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Un compuesto se diluye en plasma empezando con una solución de reserva de 10 mM de DMSO. La concentración final de DMSO es de menos de
35 2 %. Los ensayos de coagulación del plasma se llevan a cabo en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). De manera similar, los tiempos de coagulación se pueden determinar de especies de animales o seres humanos que reciben dosis de compuestos de la invención.

40 El tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) se determina usando ALEXIN® (Trinity Biotech, Irlanda) o ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) de acuerdo con las instrucciones del prospecto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade ALEXIN® o ACTIN® (0,05 ml) al plasma y se incuba durante 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.

45 El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (Thromboplastin C Plus o Innovin®, Dade-Behring, Illinois) de acuerdo con las instrucciones del prospecto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se 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 tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

50 Los ejemplos ejemplificados desvelados a continuación se evaluaron en el ensayo del factor XIa descrito anteriormente y se descubrió que tienen actividad inhibitoria del factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibitoria del factor XIa (valores de K_i) de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM). La Tabla 1 a continuación enumera valores K_i del factor XIa medidos a 37 °C para los siguientes ejemplos.

55

Tabla 1

Ejemplo n.º	K_i del factor XIa (nM)
1	0,25
2	0,08
3	1,05
4	0,36
5	5,30
6	0,42
7	0,79

8	0,97
9	2,77
10	43,82
11	1,58
12	2,67
13	0,50
14	0,40
15	226,90
16	0,38
17	0,30
18	1,09
19	4,18
20	0,11
21	1,17
22	5,55
23	43,84
24	1,35
25	>413,10
26	187,70
27	1,08
28	0,98
29	1,02

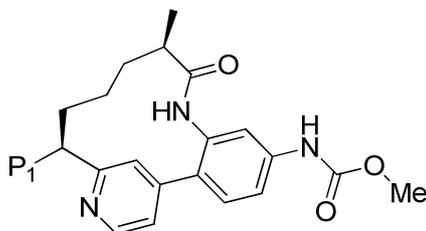
Los ejemplos ejemplificados desvelados a continuación se evaluaron en el ensayo de caliceína plasmática descrito anteriormente, y se descubrió que tienen actividad inhibidora de caliceína plasmática. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de caliceína plasmática (valores de Ki) de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM). La Tabla 2 a continuación enumera valores Ki de caliceína plasmática medidos a 37 °C o 25 °C para los siguientes ejemplos.

Tabla 2

Ejemplo n.º	Ki de caliceína plasmática (nM)
1	0,7 ^a
2	3 ^a
3	3 ^a
4	0,5 ^a
5	12 ^a
6	0,9 ^a
7	5 ^a
8	0,8 ^a
9	2 ^a
10	9 ^a
11	0,8 ^a
12	3 ^a
13	0,6 ^a
14	0,6 ^a
15	n/a
16	4 ^a
17	n/a
18	17 ^a
19	9 ^b
20	1 ^b
21	6 ^b

22	13 ^b
23	39 ^a
24	n/a
25	2160 ^b
26	151,6 ^b
27	2,18 ^b
28	2,39 ^b
29	6,16 ^b
^a : evaluado a 25 °C	
^b : evaluado a 37 °C	

5 La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos también se evalúa para determinar su estabilidad metabólica con ensayos microsómicos hepáticos *in vitro*. En comparación con los compuestos de tetrahidropiridona P1, los compuestos de dihidropiridona P1 de la presente solicitud exhibieron una estabilidad metabólica sorprendente. Como se indica en la Tabla 3, el compuesto de dihidropiridona P1 (Ejemplo 1) tenía una vida media mucho más prolongada en microsomas de hígado de seres humanos, *Macaca fascicularis*, perros y ratas, que contenían enzimas del citocromo P450, en comparación con el compuesto de tetrahidropiridona P1.



10

Tabla 3

P1	Estabilidad metabólica (seres humanos, <i>Macaca fascicularis</i> , perros, ratas) (min)
	103, 64, 67, 60
	8, 3, 13, 15.

15 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, incluidos los modelos de trombosis de la arteria carótida inducidos eléctricamente *In Vivo* y los modelos de trombosis de derivaciones arterio-venosas en conejos *In Vivo*.

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

El modelo ECAT en conejos, descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos macho Nueva Zelanda recibieron anestesia con quetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estas anestesias se suplementaron según fue necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnética en un segmento de una arteria carótida aislada para controlar el flujo de

25

sangre. Los agentes o vehículos de prueba se administrarán (i.v., i.p., s.c., o de manera oral) antes o después del inicio de trombosis. El tratamiento farmacológico antes del inicio de la trombosis se usa para establecer un modelo de la capacidad de los agentes de prueba y reducir el riesgo de formación de trombosis, mientras que la administración de la dosis después del inicio se usa para establecer un modelo de la capacidad de tratar la enfermedad trombótica existente. La formación de trombos se induce mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar de acero inoxidable externo. El flujo de sangre de la carótida se mide continuamente durante un período de 90 min, a fin de controlar la oclusión inducida por trombos. El flujo de sangre de la carótida total durante 90 min se calcula mediante la regla trapezoidal. El flujo de la carótida promedio durante 90 min, después, se determina convirtiendo el flujo total de sangre de la carótida durante 90 min al porcentaje de flujo de sangre de la carótida de control total, que resultaría si el flujo de sangre de control se hubiese mantenido continuamente durante 90 min. Las ED₅₀ (dosis que aumentó el flujo de sangre de la carótida promedio durante 90 min a 50 % del control) de los compuestos se estiman mediante un programa de regresión de cuadrados mínimos no lineales usando la ecuación E_{máx} sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

El modelo de derivaciones AV en conejos, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos macho Nueva Zelanda recibieron anestesia con quetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estas anestesias se suplementaron según fue necesario. La arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral se aíslan y se cateterizan. Un dispositivo de derivación AV relleno con solución salina se conecta entre la arteria femoral y las cánulas venosas femorales. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza externa de tubo de Tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y en una pieza interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un hilo de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través de la derivación AV en la vena femoral. La exposición de la sangre que fluye a un hilo de seda induce la formación de un trombo importante. Cuarenta minutos después, la derivación se desconecta, y el hilo de seda cubierto con el trombo se pesa. Los agentes o vehículos de prueba se administrarán (i.v., i.p., s.c., o de manera oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores ID₅₀ (dosis que produce el 50 % de la inhibición de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión de cuadrados mínimos no lineales usando la ecuación E_{máx} sigmoide de Hill (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 con insuficiencia del inhibidor C1-esterasa. En este modelo, los ratones recibieron dosis de un compuesto de la presente invención, el colorante azul de Evans se inyecta mediante la vena de la cola, y la extravasación del colorante azul se determina a través de medios espectrofotométricos de los extractos tisulares.

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

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, en particular, trombina humana, calicreína plasmática humana y plasmina humana. Dada su reacción inhibidora, estos compuestos se indican para usar en la prevención o el tratamiento de reacciones fisiológicas, incluida la coagulación de sangre, fibrinólisis, inflamación y regulación de la presión arterial, y cicatrización de heridas catalizadas por la clase de enzimas antes mencionada. Específicamente, los compuestos son útiles como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de la elevada actividad de trombina de las serinas proteasas antes mencionadas, tales como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el proceso de sangre a plasma para el diagnóstico y otros fines comerciales.

55 V. Composiciones, formulaciones y combinaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de dosis oral, por ejemplo, comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye formulaciones de liberación retardada o sostenida), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas las cuales usan formas de dosis conocidas por los expertos en la materia del ámbito farmacéutico. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en el estado de la técnica para la administración de agentes activos desde el punto de vista biológico a animales, en particular, mamíferos, incluidos, entre otros, adyuvantes, excipientes o

5 vehículos, tales como diluyentes, agentes conservantes, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes de suspensión, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y dispensantes, en función de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de

10 los expertos en la materia. Estos incluyen, entre otros, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la

15 formulación por varios motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a edición (1990).

20 El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, naturalmente, según ciertos factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y recetar la cantidad eficaz del fármaco necesario para evitar, contrarrestar o detener el avance del trastorno tromboembólico.

25

A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día y, con máxima preferencia, de alrededor de 0,1 a alrededor de

30 20 mg/kg/día. Las dosis intravenosas más preferidas variarán de alrededor de 0,001 a alrededor de 10 mg/kg/minuto durante una infusión constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar de manera parenteral (por ejemplo, de manera intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea). Cuando se administran de manera intravenosa o

35 intraarterial, la dosis se puede aplicar de manera continua o intermitente. Además, la formulación se puede desarrollar para que el suministro intramuscular y subcutáneo garantice una liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo. Los compuestos de esta invención se pueden administrar de manera intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas, usando parches transdérmicos para la

40 piel. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de las dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

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

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la

50 administración oral en forma líquida, el fármaco oral se puede combinar con cualquier vehículo inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Asimismo, cuando sea conveniente o necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como

55 glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, entre otros, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

60

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar con varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

65 Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a polímeros solubles, como vehículos de fármacos dirigibles. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-

fenol, polihidroxiethylaspartamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Las dispersiones sólidas también se denominan dispersiones en estado sólido. En algunas formas de realización, cualquier compuesto descrito en el presente documento se formula como una dispersión secada por aspersion (SDD). Una SDD es una dispersión molecular amorfa de fase única de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida que se prepara disolviendo el fármaco y un polímero en un disolvente (por ejemplo, acetona, metanol o similares) y secando por aspersion la solución. El disolvente se evapora rápidamente de gotitas que solidifican con rapidez el polímero y la mezcla farmacológica atrapando al fármaco en forma amorfa como una dispersión molecular amorfa.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de alrededor de 1 miligramo a alrededor de 1000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo está presente en una cantidad de alrededor de 0,1-95 % en peso en función del 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 fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para disimular el sabor desagradable y protegerlo de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de manera entérica para la desintegración selectiva en el tubo gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes, a fin de aumentar la aceptación por parte del paciente.

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

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

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

A modo orientativo, cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor plaquetario, una dosis diaria generalmente puede ser de alrededor de 0,01 a alrededor de 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de alrededor de 50 a alrededor de 150 miligramos del inhibidor plaquetario, preferentemente, de alrededor de 0,1 a alrededor de 1 miligramo del compuesto de la presente invención y de alrededor de 1 a alrededor de 3 miligramos de inhibidores plaquetarios por kilogramo del peso corporal del paciente.

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

En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera tal que, si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes

activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que afecte la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y, además, minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también se puede recubrir de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca en el intestino. Otro enfoque involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional que evita a interacción con el otro componente.

Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosificación o en formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para los expertos en la materia, una vez que lea la presente descripción.

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

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

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

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas del receptor de beta-adrenérgico, antagonistas del receptor de ETA, antagonistas del receptor dual de ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskiren) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de trombina, activadores contra la trombina III, activadores del cofactor de heparina II, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidor del factor IXa e inhibidor del factor Xa, o un inhibidor plaquetario seleccionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, bloqueadores de GP Ib/IX, antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1), antagonistas del receptor activado por proteasa 4 (PAR-4), antagonistas del receptor de EP3 de prostaglandina E2, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor de P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa 1, aspirina o una combinación de estos.

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

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

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

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

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "agentes antiplaquetarios" (o agentes inhibidores plaquetarios) significa agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la acumulación, adhesión o secreción del contenido granular de las plaquetas. Estos agentes incluyen, entre otros, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroides conocidos (NSAID), tales como acetaminofen, aspirina, codeína, diclofenac, droxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, mefenamato, morfina, naproxen, fenacetina, piroxicam, sufentanil, sulfpirazona, sulindac y las sales o los profármacos de estos farmacéuticamente aceptables. De los NSAID, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros inhibidores plaquetarios adecuados incluyen antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatide, abciximab e integrelín), antagonistas del receptor de tromboxano A₂ (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de tromboxano-A-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamole, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tal como sildenafil), antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y las sales o los profármacos de estos farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "agentes trombolíticos" (o agentes fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos) indica agentes que lisan los coágulos sanguíneos (trombosis). Estos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas de este, anistreplase, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplase (TNK), lanoteplase (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores del inhibidor del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador de estroptoquinasa de plasminógeno anisoilado, que incluye sales o profármacos de estos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el término "anistreplase" se refiere a un complejo activador de estroptoquinasa de plasminógeno anisoilado como se describe, por ejemplo, en la solicitud de

patente europea n.º 028,489, cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia. Como se usa en el presente documento, el término "uroquinasa" indica una uroquinasa de cadena tanto doble como simple; esta última también se denomina en el presente documento como prouroquinasa.

- 5 Los ejemplos de agentes reductores de lípidos/colesterol adecuados y las terapias del perfil lipídico para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin y otras estatinas), moduladores de la actividad de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (por ejemplo, inhibidores de HOE-402, PCSK9), fijadores del ácido biliar (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o sus derivados (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados del ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrate) y otros moduladores alfa de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR), moduladores de PPAR delta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPAR gamma (por ejemplo, rosiglitazone), compuestos que tienen múltiple funcionalidad para modular la actividad de varias combinaciones de PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta, probucol o sus derivados (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción del colesterol y/o inhibidores del transvehículo Niemann-Pick tipo C1 (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia de los ésteres del colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de escualeno sintasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o mezclas de estos, inhibidores de coenzima de acilo A: colestiril aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores de ACAT1/2 dual, inhibidores del transporte del ácido biliar del íleo (o inhibidores del transporte del ácido biliar codependiente de sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, moduladores alfa del receptor hepático X (LXR), moduladores beta de LXR, moduladores duales alfa/beta de LXR, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles de plantas y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles de plantas (por ejemplo, éster de sitostanol que se usa en la margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte inverso del colesterol (por ejemplo, derivados de apoA1 o miméticos peptídicos de apoA1).

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

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

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

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación pretende incluir, entre otros, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en la que la composición comprende un primer agente terapéutico que comprende un compuesto de la presente invención o una sal de este farmacéuticamente aceptable; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (como se definió previamente). En otra forma de realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en 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. La expresión "que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el ítem dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente

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

- 5 El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, entre otros, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsos (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante una cinta, pegamento, una grapa u otro método de unión, o se puede encontrar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. De manera alternativa, el
10 prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. De manera alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

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

- Otras características de la invención serán evidentes al analizar la siguiente descripción de las formas de realización ilustrativas que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitarla. Los siguientes ejemplos se
25 prepararon, aislaron y caracterizaron con los métodos descritos en el presente documento.

VI. esquemas de síntesis general

- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante muchos métodos disponibles para las para los expertos en la materia de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas de síntesis general para preparar los compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que puede usar un experto en la materia para preparar los compuestos desvelados 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
35 de las síntesis se pueden realizar en secuencias alternas para dar el compuesto o compuestos deseados.

- Los ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados con los métodos descritos en los esquemas generales se proporcionan en la sección de intermedios y ejemplos que se indica más adelante. La preparación de ejemplos homóquiales se puede realizar mediante las técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo,
40 los compuestos homóquiales se pueden preparar mediante la separación de productos racémicos por medio de HPLC preparativa de fase quiral. De manera alternativa, los compuestos de ejemplo se pueden preparar con los métodos conocidos para obtener productos enriquecidos en forma enantiomérica. Estos incluyen, entre otros, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, lo cual proporciona productos enriquecidos en forma enantiomérica
45 después de la escisión del auxiliar quiral.

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de maneras conocidas para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el campo de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por la persona experta en la materia. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o en una mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Un experto en la materia de síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el
50 orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

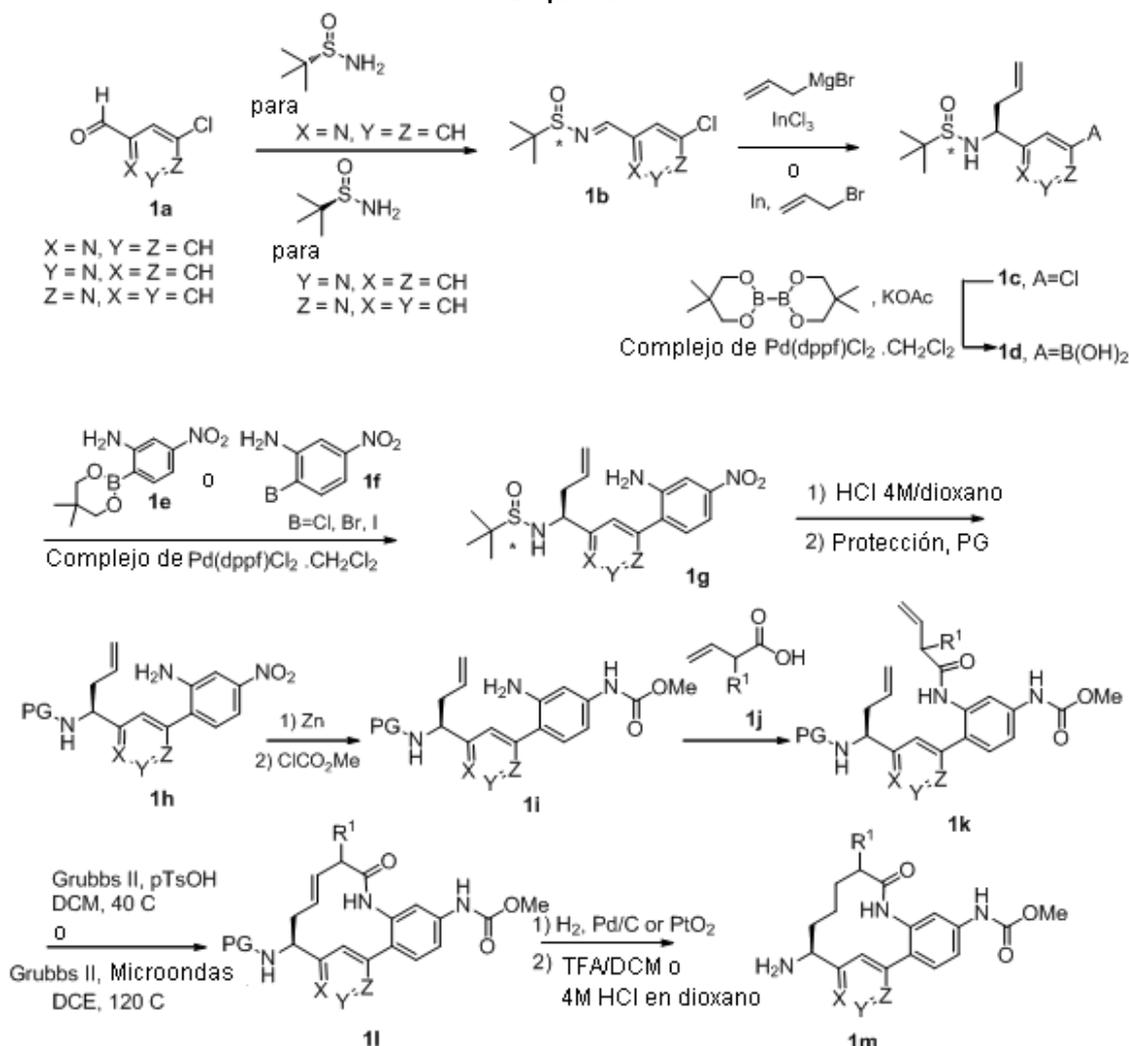
- Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una explicación con autoridad que describe muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.^a edición, Wiley-Interscience (2006)).
60

- Los compuestos representativos de la presente invención, en la que el anillo A es un heterociclo de 6 miembros (por ejemplo, piridina), se pueden obtenerse a partir de los intermedios 1I, cuya síntesis se describe en el Esquema 1. La condensación del aldehído 1a (X = N), preparado de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (*Synthesis*, 991 (1996)), con (S)-2-metilpropan-2-sulfonamida en presencia de sulfato de cobre anhidro en un
65

disolvente, tal como DCM, produce la sulfonimina **1b** (Ellman, J., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999)). Mediante un procedimiento modificado descrito por Kuduk (*Tetrahedron Letters*, 45:6641 (2004)), se pueden añadir reactivos de Grignard sustituidos de manera adecuada, por ejemplo bromuro de alilmagnesio, a la sulfonimina **1b** para obtener una sulfonamida **1c**, como una mezcla diastereomérica que se puede separar en varias etapas de la secuencia. La diastereoselectividad para la adición de bromuro de alilmagnesio a sulfonimina **1b** se puede mejorar usando cloruro de indio (III) de acuerdo con un procedimiento modificado de Xu (Xu, M-H, *Organic Letters*, 2008, 10 (6), 1259). El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina **1c** y un ácido o éster aril o heteroarilborónico sustituidos de manera adecuada **1e** en presencia de una base, tal como fosfato de potasio, en una mezcla de disolventes, tal como DMSO y H₂O, o DMF, usando un precatalizador, tal como el complejo de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, produce **1g**. De manera alternativa, se puede usar el acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el ácido borónico **1d** y un haluro de arilo o heteroarilo sustituido de manera adecuada **1f** para preparar **1g**. La interconversión del grupo protector se puede lograr en dos etapas para obtener **1h**. De manera alternativa, al principio se puede producir la interconversión del grupo protector en **1c** y después el acoplamiento de Suzuki Miyaura. La reducción del grupo nitro en **1h** en un grupo amino se puede lograr con un agente reductor (por ejemplo, Zn-NH₄Cl) en un disolvente inerte (por ejemplo, MeOH) para obtener un intermedio de anilina, y la anilina resultante se puede convertir en carbamato de metilo **1i** haciendo reaccionar con cloroformiato de metilo. La anilina **1i** se puede acoplar con un ácido carboxílico sustituido de manera adecuada **1j** usando T3P y una base, tal como piridina, para obtener la amida **1k**. Mediante un procedimiento modificado descrito por Lovely (*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003)), después del pretratamiento con ácido *p*-toluensulfónico para formar el ión de piridinio, **1k** se puede ciclar mediante metátesis con cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un disolvente adecuado, tal como DCM, DCE o tolueno, a temperatura elevada, para obtener el macrociclo que contiene piridina **1l**. El alqueno se puede reducir con hidrógeno en paladio sobre carbono u óxido de platino y, posteriormente, desproteger con TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano para obtener la amina **1m**. Los compuestos de las Fórmulas **1m** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con el Esquema 6.

25

Esquema 1

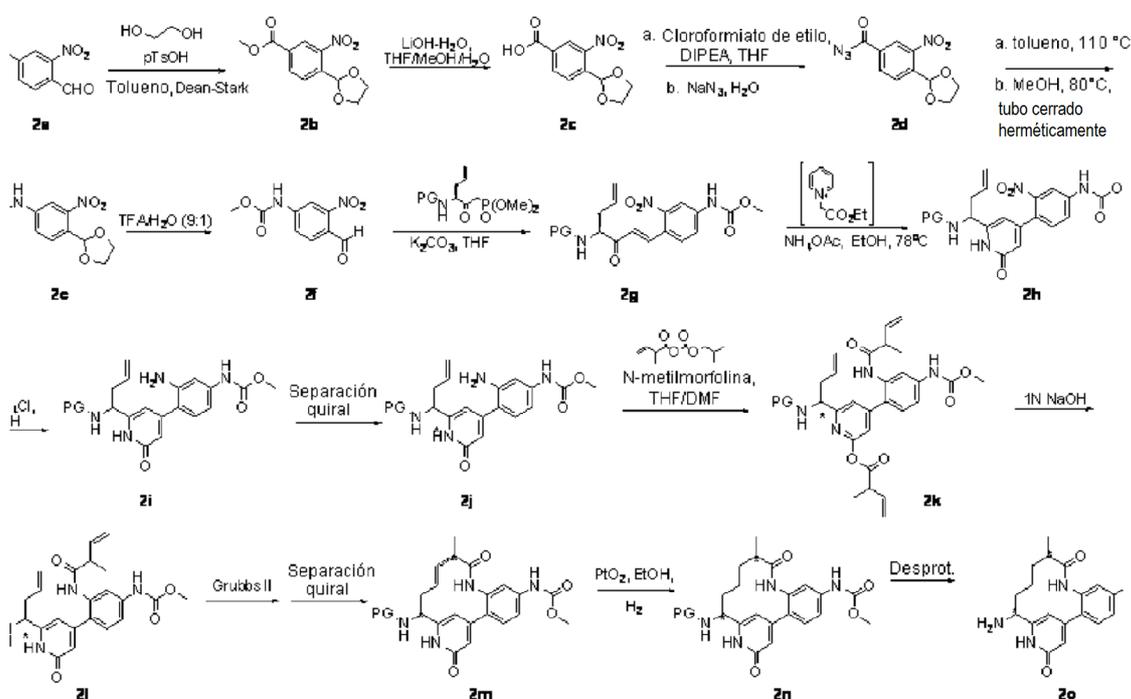


Los macrociclos que contienen piridina adicional útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención

también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1. Cuando el núcleo de piridina es 4-piridina (Z = N) en vez de 2-piridina (X = N), la conversión de **1 h** en **1 k** se puede lograr fácilmente usando un cloruro ácido de **1 j** y después la reducción y formación de metilcarbamato.

- 5 La síntesis representativa de los compuestos de la presente invención, en la que el anillo A es piridona, se describe en el Esquema 2. La protección con acetal de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo **2a** y la posterior hidrólisis del éster produjeron el intermedio de ácido benzoico **2c**. El intermedio de metilcarbamato **2e** se obtuvo mediante la formación de azida de acilo de **2c** y la posterior redistribución de Curtius en presencia de MeOH. Una vez que se llevó a cabo el tratamiento con TFA acuoso, el grupo acetal se convirtió en benzaldehído **2f** que se usó en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con (1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo para obtener **2g**. La enona **2g** se convirtió en el intermedio clave **2i** mediante el tratamiento con NH₄OAc y el éster de piridinio seguido de la reducción del grupo nitro. La separación quiral de **2i** fue necesaria debido a la racemización parcial durante la formación del anillo de piridona. La reacción de la anilina **2j** con el anhídrido mezclado de ácido 2-metilbut-3-enoico dio como resultado el producto bis-acilado **2k** que, después del tratamiento con una solución acuosa de NaOH, produjo el precursor de RCM **2l**. Después de la metátesis con cierre de anillo, la olefina macrocíclica se convirtió en **2n** mediante hidrogenación. La desprotección de **2n** con HCl produjo el intermedio clave **2o** que se puede acoplar con varios ácidos para obtener compuestos de esta invención, como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 2



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

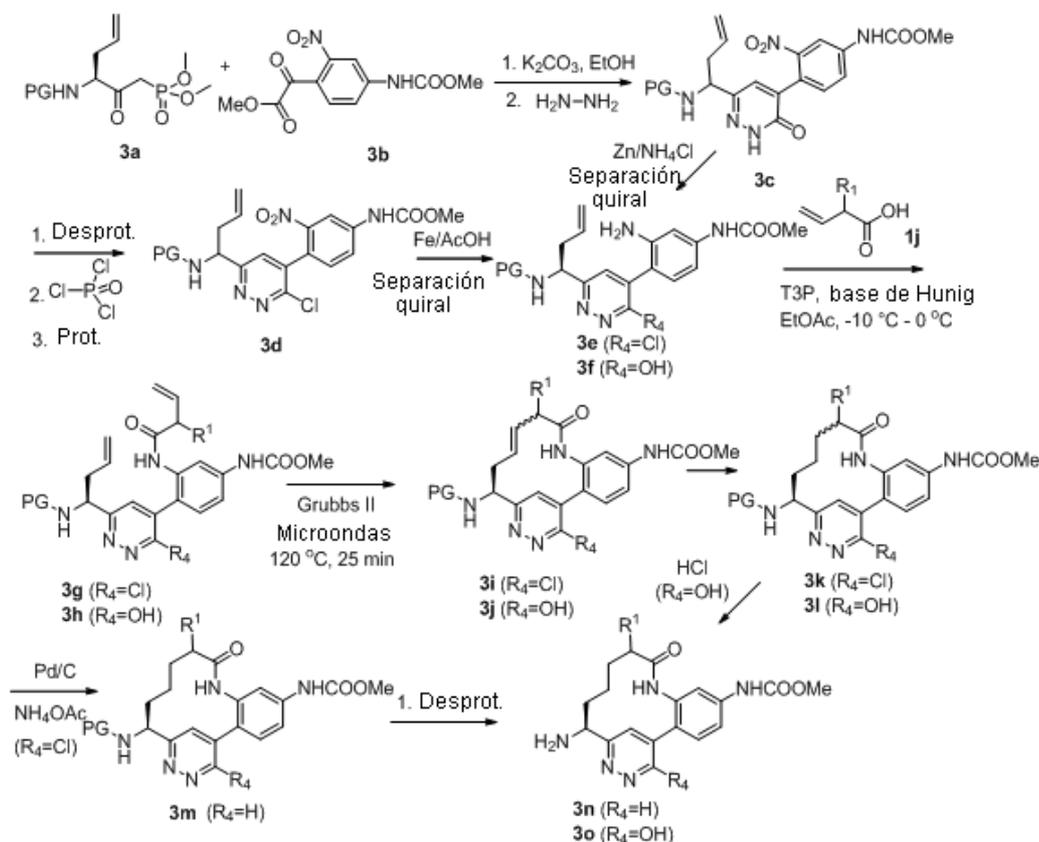
- 30 En aquellos casos en los que los ácidos borónicos sustituidos de manera adecuada no se encuentren disponibles en el mercado, se puede modificar este enfoque por lo que un haluro de arilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro, tal como diboro de bis(pinacolato) o bis(neopentil glicolato)diboro, para obtener los correspondientes intermedios 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano o 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborolano mediante el método de Ishiyama, T. et al. (*J. Org. Chem.*, 60(23):7508-7510 (1995)). De manera alternativa, este mismo intermedio se puede preparar mediante la reacción del intermedio haluro con el correspondiente dialcoxihidrobora como se describe en Murata et al. (*J. Org. Chem.*, 62(19):6458-6459 (1997)). Los intermedios de pinacolato de boro se pueden usar en lugar de los ácidos borónicos para el acoplamiento con los haluros o triflatos de arilo/heteroarilo, o el intermedio de pinacolato de boro se puede convertir en los ácidos borónicos. De manera alternativa, los ácidos borónicos correspondientes se pueden preparar mediante el intercambio de metal-halógeno del haluro de arilo/heteroarilo, la inactivación con un reactivo de trialcoxiborato y una preparación acuosa para obtener los ácidos borónicos (Miyaura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995)).

También se observa que el alcance de la síntesis de los intermedios se puede extender más allá del uso de la metodología de acoplamiento de Suzuki-Miyaura ya que los precursores de los haluros o triflatos de arilo antes descritos también son precursores de las metodologías de acoplamiento cruzado de Stille, Negishi, Hiyama y Kumada (Tsuji, J., *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1996)).

Otros macrociclos que contienen piridazina y piridazinona se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3. La condensación de la sal de potasio de **3a** con un α -cetoéster sustituido de manera adecuada **3b**, que se encuentra disponible en el comercio o se puede preparar mediante un procedimiento modificado descrito por Domagala (*Tetrahedron Lett.*, 21:4997-5000) en un disolvente, tal como THF, genera el derivado de cetona α,β insaturado que se puede condensar con un derivado de hidrazina sustituido de manera adecuada para obtener piridazinona **3c**. El grupo nitro se puede reducir en la anilina **3f** con cinc y NH_4Cl en metanol. La piridazinona **3c** se puede convertir a cloro-piridazina **3d** mediante la desprotección del grupo protector de amina, seguido del tratamiento con POCl_3 y la posterior reprotección. El grupo nitro se puede reducir en la anilina **3e** con hierro y AcOH . Las anilinas **3e** y **3f** se pueden acoplar con un ácido carboxílico sustituido de manera adecuada **1g** usando T3P para obtener la amida **3g** ($\text{R}^4 = \text{Cl}$) y **3h** ($\text{R}^4 = \text{OH}$), respectivamente. Después, **3g** y **3h** se pueden ciclar mediante metátesis con cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un disolvente adecuado, tal como DCM, DCE o tolueno a temperatura elevada, para obtener el macrociclo **3i** ($\text{R}^4 = \text{Cl}$) y **3j** ($\text{R}^4 = \text{OH}$), respectivamente. Los alquenos resultantes se pueden reducir con hidrógeno en paladio sobre carbono o en óxido de platino para obtener **3k** y **3l**. **3k** se puede reducir con acetato de amonio y paladio sobre carbono para reducir el cloro, a fin de obtener **3m**. La posterior desprotección de **3m** y **3l** produce aminas **3n** ($\text{R}^4 = \text{H}$) y **3o** ($\text{R}^4 = \text{OH}$). Los compuestos de las Fórmulas **3n** y **3o** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con el Esquema 6.

25

Esquema 3

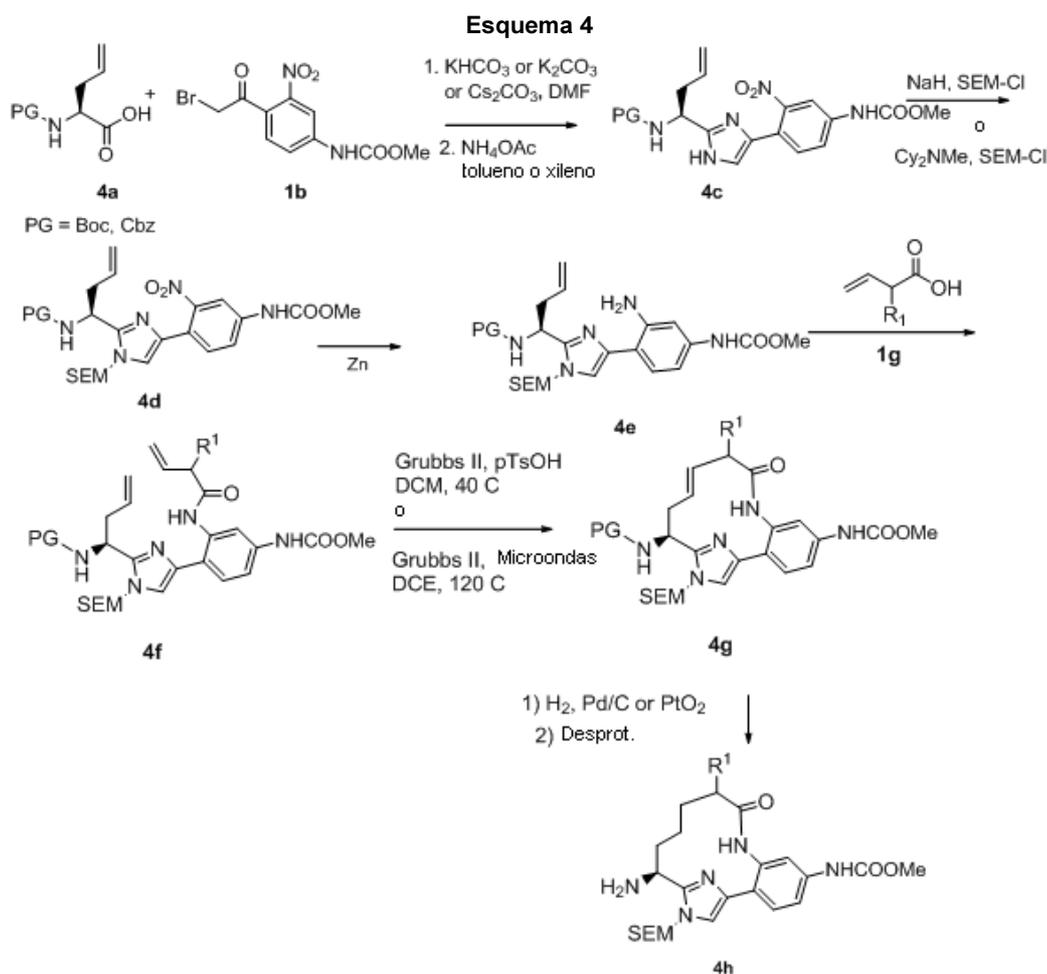


30

Los intermedios para la preparación de los compuestos de la presente invención, en la que el anillo A es un anillo de imidazol, se pueden preparar de una alilglicina protegida adecuadamente por N **4a** de acuerdo con el método general indicado en el Esquema 4 (Contour-Galcerá et al., *Med. Chem. Lett.*, 11(5):741-745 (2001)). La condensación de **4a** con una bromoacetofenona sustituida de manera adecuada **4b** en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato de potasio, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , en un disolvente adecuado, tal como DMF, proporciona un intermedio de cetoéster que se puede ciclar para obtener un imidazol **4c** calentándolo en presencia de acetato de amonio en exceso en un disolvente, tal como tolueno o xileno. Esta última transformación se puede

realizar convenientemente a pequeña escala a 160 °C en un reactor de microondas o a gran escala sometiendo la mezcla a reflujo mientras se elimina agua con una trampa Dean-Stark. El intermedio de imidazol resultante **4c** después se protege mediante el tratamiento con SEM-Cl en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o dicitohexilmetilamina, en un disolvente, tal como THF o DCM. El intermedio nitro **4d** después se convierte en la anilina correspondiente **4e** usando la reducción mediada por Zn. La acilación de **4e** con el ácido alquenoico adecuado y un agente de acoplamiento, tal como el reactivo BOP o T3P, o de manera alternativa, mediante el tratamiento con un cloruro de ácido alquenoico en presencia de una base, tal como TEA o DIEA, proporciona el dieno **4f**, que se somete a metátesis con cierre de anillo calentándolo en una solución diluida en presencia de ácido p-toluensulfónico y catalizador de Grubbs II en un disolvente adecuado, tal como DCM o DCE, para obtener el macrociclo correspondiente **4g** (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)). El alqueno **4g** se puede reducir con hidrógeno en paladio sobre carbono o en óxido de platino y, posteriormente, desproteger con TFA en DCM para obtener la amina **4h**. Los compuestos de la Fórmula **4h** se pueden convertir en los compuestos en la presente invención de acuerdo con el Esquema 6.

15

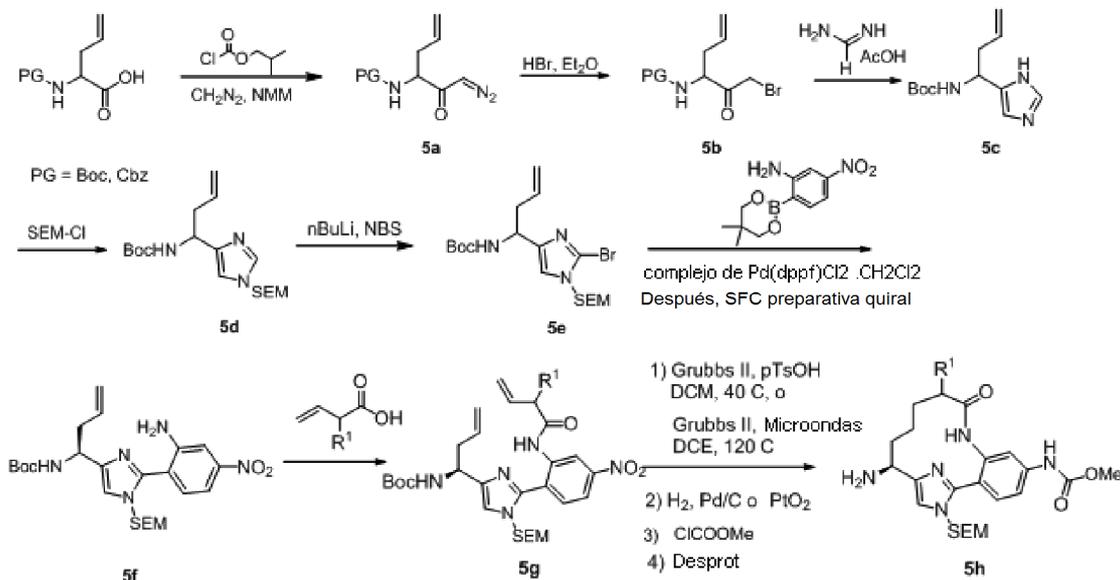


Los intermedios representativos macrocíclicos de amida que contienen imidazol regioisomérico útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención se describen el Esquema 5. Una aliglicina protegida de manera adecuada con N se puede convertir en bromocetona **5b** en dos etapas. La condensación de **5b** con formamida a temperatura elevada genera el imidazol **5c**. El imidazol **5c** se puede proteger con SEM-Cl; después, la desprotonación con $n\text{BuLi}$ y la posterior inactivación con NBS proporcionan el bromoimidazol **5e**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre bromoimidazol **5e** y un ácido o éster aril o heteroarilborónico sustituidos de manera adecuada en presencia de una base, tal como K_3PO_4 , usando un precatalizador, tal como el complejo $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ produce, después de la separación de los enantiómeros, la anilina **5f**. La anilina **5f** se puede convertir en **5h** de acuerdo con el Esquema 4. Los compuestos de las Fórmulas **5h** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con el Esquema 6.

20

25

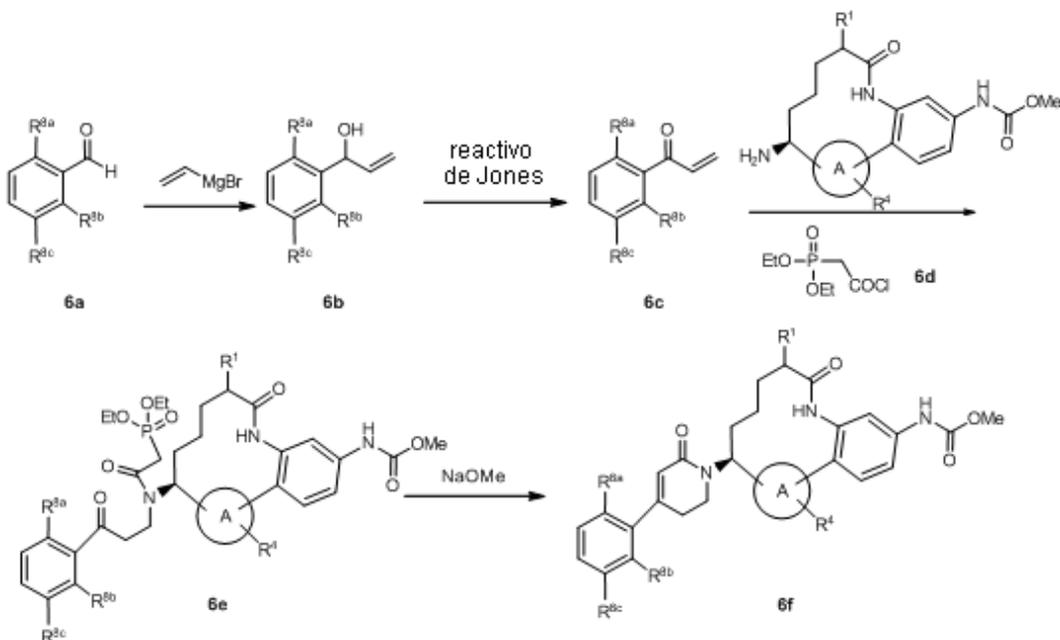
Esquema 5



Los compuestos representativos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. Si se comienza del aldehído **6a**, la adición de Grignard de vinilo y la posterior oxidación producen vinilcetona **6c**. La adición de Michael de las aminas de los Esquemas 1-5 y la posterior acilación con **6d** producen los compuestos **6e** que, después de la ciclación con una base, producen dihidropiridona **6f**. Cuando un anillo A es un anillo de imidazol, se necesita una etapa adicional de desprotección mediante el uso de TFA o HCl para eliminar el grupo protector de SEM, a fin de preparar los compuestos de esta invención que contienen imidazol.

10

Esquema 6



15

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

20

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

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

Método B: La minoría de las ejecuciones de la HPLC analítica fueron: Zorbax (4,6 x 75 mm) (gradiente de 8 - 10:90 de MeOH / H₂O a 90:10 de MeOH / H₂O, 0,2 % de H₃PO₄).

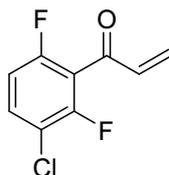
Método C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después 0,75 minutos de retención a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min.

Método D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de TFA; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después 0,75 minutos de retención a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min

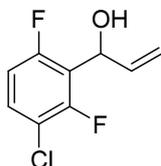
La mayoría de las ejecuciones de espectros de masa fueron: LCMS (IEN) m/z: [M+H]⁺ Phenomenex Luna C18 (2 x 30 mm) (gradiente de 2 min de 90 % de H₂O / 10 % de MeOH / 0,1 % de TFA a 90 % de MeOH / 10 % de H₂O / 0,1 % de TFA) (o) BEH C18 2,1 x 50 mm, gradiente de 2 min de 0-100 % de B. (A: 90/10/0,1 de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

Intermedio 1

1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona



Intermedio 1A. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol

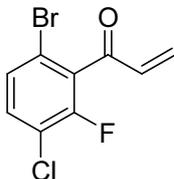


A un matraz de fondo redondo seco de 100 ml que contenía bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (24 ml, 24,00 mmol) en Ar a 0 °C, se le añadió gota a gota 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (3,2 g, 18,13 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó durante 1 h y se inactivó con HCl 1 N a pH 2. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el producto deseado (3,71 g, 100 %) como un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (ddd, J = 8,9, 8,1, 5,8 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,23 (dddt, J = 17,2, 10,4, 5,8, 1,2 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 7,6, 6,7 Hz, 1H), 5,40 - 5,31 (m, 1H), 5,28 (dt, J = 10,2, 1,2 Hz, 1H), 2,38 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H).

Intermedio 1. A una solución de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol (3,7 g, 18,08 mmol) en acetona (90 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota reactivo de Jones (8,77 ml, 23,51 mmol). Después de finalizar la adición del reactivo de Jones, la reacción se inactivó con isopropanol. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el producto deseado como un aceite de color amarillo (3,45 g, 94 %) que se solidificó en el congelador. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (ddd, J = 9,0, 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 1H), 6,70 (ddt, J = 17,5, 10,5, 1,1 Hz, 1H), 6,29 - 6,11 (m, 2H).

Intermedio 2

1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.



5

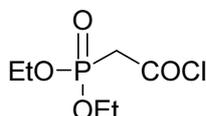
1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona se preparó usando un procedimiento análogo al del intermedio 1, excepto que 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído se reemplazó por 6-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,41 (m, 2H), 6,64 (dd, *J* = 17,6, 10,2 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H).

10

Intermedio 3

(2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo.

15

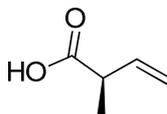


A una solución de ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,1 ml, 0,622 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml), se le añadió dicloruro de oxalilo (2 M en DCM) (0,622 ml, 1,244 mmol) y después una gota de DMF. La reacción se agitó a ta durante 2,5 h y se concentró al vacío para producir el producto deseado como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,24 (dq, *J* = 8,4, 7,1 Hz, 4H), 3,55 - 3,47 (d, *J* = 21,46 Hz, 2H), 1,42 - 1,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

20

Intermedio 4

25 Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico



Intermedio 4A. (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona: A la solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (5,59 g, 55,9 mmol) y N-metilmorfolina (6,14 ml, 55,9 mmol) en THF (62 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (6,87 ml, 55,9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se agitó durante ~2 h. En un matraz diferente: A la solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (8,25 g, 46,6 mmol) en THF (126 ml) a -78 °C, se le añadió gota a gota N-butilitio (2,5 M en hexano) (20,49 ml, 51,2 mmol). Después de 35 min, esta reacción se transfirió mediante una cánula a la primera reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, después se retiró el baño frío, y la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo (15 g). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado (6,59 g, 55 %) como un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 282,1 (M+Na)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,19 (m, 5H), 6,03 - 5,93 (m, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,29 (dd, *J* = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). El otro diastereómero (R)-4-bencil-3-((S)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (4,6 g, 38 %) también se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 260,1 (M+H)⁺.

30

35

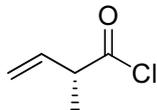
40

Intermedio 4. Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico: A una solución incolora transparente del Intermedio 4A (6,05 g, 23,33 mmol) en THF (146 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (9,53 ml, 93 mmol) (acuoso al 30 %) seguido de hidróxido de litio 2 N (23,33 ml, 46,7 mmol). Después de 30 min, la reacción se detuvo con 25 ml de Na₂SO₃ sat. y 25 ml de NaHCO₃ sat. La reacción después se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CHCl₃ (3x). La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado a un pH~3 y después se extrajo con EtOAc (3x). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (2,15 g, 92 %) como un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s a, 1H), 5,94 (ddd, *J* = 17,4, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

45

50

Intermedio 5

Cloruro de (*R*)-2-metilbut-3-enoilo

5

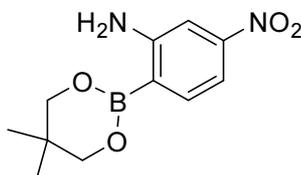
Intermedio 5. A una solución enfriada (0 °C) de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,450 g, 4,49 mmol) en DCM, se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,393 ml, 4,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó agitado a ta durante 1,3 h. La solución resultante de cloruro de (*R*)-2-metilbut-3-enoilo se usó directamente.

10

Intermedio 6

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

15



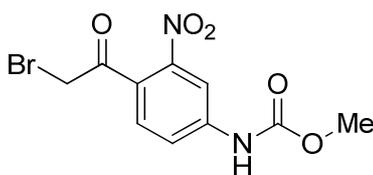
A un matraz secado al fuego, equipado con un condensador de reflujo, que contenía 2-bromo-5-nitroanilina (10,0 g, 46,1 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (13,01 g, 57,6 mmol), acetato de potasio (13,57 g, 138 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,941 g, 1,152 mmol), se le añadió DMSO (132 ml). La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

20

25

Intermedio 7

30 4-(2-bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo



Intermedio 7A. 4-yodo-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A una suspensión de color amarillo enfriada (0 °C) de 4-yodo-3-nitroanilina (8,46 g, 32,0 mmol) en DCM (320 ml) y piridina (2,85 ml, 35,2 mmol), se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (2,61 ml, 33,6 mmol). La mezcla de reacción se convirtió en una solución de color amarillo claro, y la agitación continuó durante 1,5 h. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo. El residuo se disolvió en DCM (~100 ml), y después se añadió hexano (600 ml) para dar una suspensión de color amarillo. La suspensión de color amarillo se filtró, y el sólido filtrado se enjuagó con hexano y se secó al aire para obtener el producto deseado como un sólido de color amarillo (10,3 g, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 321,3 (M-H)⁺.

35

40

Intermedio 7B. 4-(1-etoxivinil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Una solución del intermedio 7A (1 g, 3,11 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (1,574 ml, 4,66 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,109 g, 0,155 mmol) en tolueno (6,21 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h. Después de 2 h, la reacción se enfrió a ta, se filtró a través de 0,45 μm de un filtro de GMF y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 9B como un sólido de color pardo (0,56 g, 68 %). EM (IEN) *m/z*: 267,3 (M+H)⁺.

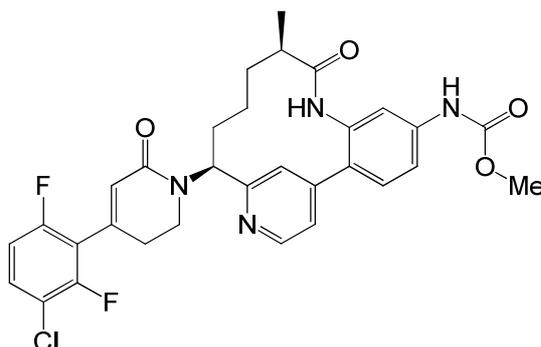
50

Intermedio 7. 4-(2-bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo:

(Referencia: J. Med. Chem., 45:2127-2130 (2002)) A una solución del Intermedio alternativo 7B (0,56 g, 2,103 mmol) en THF (3,12 ml) y agua (1,091 ml), se le añadió NBS (0,374 g, 2,103 mmol). Después de agitar a ta durante 20 min, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el producto deseado como un aceite de color amarillo (0,667 g, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 317,2 (M+H)⁺, 319,2 (M+2H)⁺.

Ejemplo 1

N-[[10*R*,14*S*]-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA:



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

1B. (S)-*N*-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una mezcla enfriada (0-5 °C) de cloruro de indio (III) (13,56 g, 61,3 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml), se le añadió gota a gota bromuro de alilmagnesio (1 M en dietiléter) (62 ml, 61,3 mmol) durante 30 min. La reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h a ta, se añadió una solución de 1A (10 g, 40,9 mmol) en etanol (170 ml). Después de 2-3 h, la reacción se concentró al vacío a 50-55 °C. El material en bruto se dividió en acetato de etilo (200 ml) y agua (1 x 50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo entre acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 1B (13,5 g, 106 %) como un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 287,2 (M+H)⁺. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

1C. 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*tert*-butilo: 1B (75 g, 261 mmol) se disolvió en metanol (1500 ml). Se añadió ácido clorhídrico (6 N) (750 ml, 4,5 mol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (2 l) y se lavó con acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa se basificó con solución de carbonato de sodio saturado y se extrajo en acetato de etilo (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 1 l) y salmuera (1 x 1 l), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío a 50-55 °C para obtener el producto en bruto (43 g, 90 %). EM (IEN) *m/z*: 183,2 (M+H)⁺. El producto en bruto (42 g, 230 mmol) se disolvió en diclorometano (420 ml), se añadió Et₃N (32,1 ml, 230 mmol) y después se añadió gota a gota BOC₂O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h. La reacción se diluyó con exceso de DCM (1 l), y se lavó con agua (1 x 500 ml) y salmuera (1 x 500 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Después el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 1C (61 g, 86 %) como un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 283,2 (M+H)⁺.

1D. 1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*tert*-butilo: A un RBF, se le añadieron 1C (3,33 g, 11,78 mmol), el intermedio 6 (5,89 g, 23,55 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,962 g, 1,178 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5,00 g, 23,55 mmol). El RBF se equipó con un condensador de reflujo, y después el aparato se purgó con argón durante varios minutos. Después, se añadió DMSO desgasificado (volumen: 58,9 ml) y seguido de agua desgasificada (1,061 ml, 58,9 mmol). La suspensión de color naranja brillante se calentó a 90 °C durante 6 h, después se enfrió a ta y se agitó durante la noche. La reacción se filtró a través de un embudo de Büchner, enjuagándola con EtOAc para retirar el sólido. Después el filtrado se dividió en EtOAc y agua, lo que produjo una emulsión. Se añadió salmuera para romper la emulsión, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite de color negro espeso que pesaba 10,2 g. La

purificación mediante cromatografía de columna produjo 1D como una espuma de color naranja (2,90 g, 64 %). EM (IEN) 385,1 (M+H)⁺.

1E. 1-(4-(2,4-diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: A una solución de color naranja transparente de 1D (2,9 g, 7,54 mmol) en metanol (75 ml), se le añadieron secuencialmente polvo de cinc (4,93 g, 75 mmol) y cloruro de amonio (4,04 g, 75 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 4 h. La reacción fue un filtrado de color amarillo. La concentración del filtrado produjo un residuo de color amarillo-negro. El residuo se dividió entre EtOAc y HCl 0,25 M (50 ml), y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con HCl 0,25 M (1 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se basificaron con K₂HPO₄ 1,5 M y después se extrajeron con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 1E (2,63 g, 98 %) como una espuma de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 355,2 (M+H)⁺.

1F. Metiléster del ácido {3-amino-4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-piridin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución de color pardo transparente enfriada (-78 °C) de 1E (2,63 g, 7,42 mmol) y piridina (0,600 ml, 7,42 mmol) en diclorometano (74,2 ml), se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,516 ml, 6,68 mmol) durante 30 min. La reacción se agitó a -78 °C. Después de 1,5 h, la reacción se detuvo con NH₄Cl saturado, y la reacción se dejó calentar a ta. La reacción se diluyó con DCM y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (~10 ml), y después se añadió hexano (~300 ml) para una suspensión de color pardo marrón con una sustancia de color pardo pegajosa y gomosa en el fondo. La mezcla se sometió a ultrasonido para obtener una solución prácticamente transparente con la sustancia de color pardo en el fondo. La solución se decantó, y la sustancia del fondo se enjuagó con hexano, se secó para dar 1F (2,7 g, 88 %) como una espuma de color ligeramente pardo. EM (IEN) *m/z*: 413,2 (M+H)⁺.

1G. N-(4-{2-[(1S)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il]piridin-4-il}-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil)carbamato de metilo: El intermedio 4 (1,201 g, 12,00 mmol), 1F (3,3 g, 8,00 mmol) y piridina (1,937 ml, 24,00 mmol) en EtOAc (40,0 ml) se enfriaron a -10 °C en Ar, se añadió gota a gota T3P (50 % en peso en EtOAc) (9,52 ml, 16,00 mmol), se agitó a -10 °C y después se calentó gradualmente a ta durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso concentrado dos veces, y la capa acuosa combinada se volvió a extraer con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 1G (4,06 g, 97 %) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (500MHz, METANOL-d₄) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,87 - 5,73 (m, 2H), 5,16 - 5,02 (m, 4H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 495,1 (M+H)⁺.

1H. N-[(10R,11E,14S)-14-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo: A un RBF, se le añadieron 1G (0,5 g, 1,011 mmol), monohidrato de pTsOH (0,212 g, 1,112 mmol) y diclorometano (84 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo, y la solución de color amarillo transparente se desgasificó con argón durante 30 min. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después se añadió gota a gota una solución de Grubbs II (0,172 g, 0,202 mmol) en DCM (2 ml) a la mezcla de reacción. Después de 4 h a reflujo, la reacción se enfrió a ta, se lavó con Na₂CO₃ saturado y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo. Después el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 1H (0,336 g, 71,2 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500MHz, METANOL-d₄) δ 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 4,60 (dd, *J* = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 15,1, 9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,30 (s a, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 467,2 (M+H)⁺.

1I. N-[(10R,14S)-14-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: 1H se disolvió en 200 ml de MeOH, se sometió al vacío y se volvió a llenar con Ar, se añadió Pd/C (10 % en peso) (0,684 g, 0,643 mmol), se sometió al vacío y se volvió a llenar con Ar; después se sometió al vacío y se volvió a llenar con H₂ tres veces y se agitó a ta a 0,38 Mpa (55 psi) de H₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró del sólido a través de un lecho de celite en N₂, se lavó con una abundante cantidad de MeOH, y el filtrado de color negro resultante se volvió a filtrar a través de 6x whatman autovials y 6x filtros de jeringa target2 nylon 0,2 µm en N₂ para producir una solución transparente incolora, que se concentró al vacío para proporcionar 1I (3 g, 6,4 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,60 (s a, 1H), 1,84 - 1,55 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,21 - 1,06 (m, 2H), 0,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,11 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z*: 469,0 (M+H)⁺.

1J. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A 1I (3 g, 6,40 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml), se le añadió TFA (14,80 ml, 192 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 1J como un sólido de color amarillo (3,8 g, 6,4 mmol). EM (IEN) *m/z*: 369,0 (M+H)⁺.

1J. (Alternativa, 2HCl): N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2HCl: A un matraz que contenía 1I (0,880 g, 1,878 mmol), se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (21,13 ml, 85 mmol). La suspensión resultante se sometió a ultrasonido para

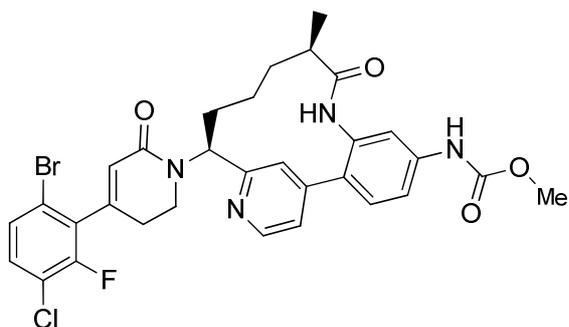
dar una solución de color amarillo transparente. Después de 5 a 10 min, se formó un precipitado. Después de 1 h, la reacción se detuvo, y el precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido se enjuagó con dioxano y se secó al aire para dar un sólido de color amarillo, higroscópico. El sólido se disolvió en metanol, se concentró y se liofilizó para dar 1J (Alternativa, 2HCl) (0,7171 g, 87 %) como un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 369,3 (M+H)⁺.

5 1K. *N*-[(10*R*,14*S*)-14-{*N*-[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A 1J (3,82 g, 6,4 mmol) en CH₂Cl₂ (160 ml), se le añadió DIEA (6,71 ml, 38,4 mmol), y se sometió a ultrasonido minuciosamente. La reacción se agitó a ta durante 30 min más, se añadió el intermedio 1 (1,3 g, 6,4 mmol) y se agitó a ta. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en N₂, y se añadió gota a gota el intermedio 3 (3,02 g, 14,08 mmol) en 5 ml de DCM. Después de 15 min, se añadió NH₄Cl acuoso concentrado para detener la reacción. Se separó la fase de DCM y se lavó con 100 ml x 10 de NaHCO₃ acuoso, después con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir un producto en bruto sólido de color amarillo pálido. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 1K como un sólido de color blanquecino (3,84 g, 4,87 mmol, 76 %). EM (IEN) m/z : 749,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1. *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Se enfrió 1K (3,36 g, 4,49 mmol) en MeOH (74,8 ml) a 0 °C en N₂. Se añadió gota a gota metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH) (3,88 g, 17,94 mmol) diluido en 10 ml de MeOH a través de una bomba de jeringa. Después de 10 min, la mezcla de reacción se inactivó con HCl (1 N en ac.) (13,46 ml, 13,46 mmol) a 0 °C, después se concentró al vacío para retirar MeOH para producir una solución en suspensión de color blanco, a la que se añadieron 450 ml de DCM. La mezcla se dividió. La fase de DCM se lavó adicionalmente con 4 x 75 ml de NaHCO₃ acuoso concentrado, después con salmuera; la fase de DCM se separó. Se concentró al vacío hasta un volumen pequeño, se filtró, y el sólido de color blanco se enjuagó con 5 ml de una mezcla de MeOH y DCM. El sólido de color blanco recolectado se secó al vacío. El filtrado se concentró al vacío, se filtró y se enjuagó con MeOH y DCM. La secuencia se repitió dos veces para recolectar el Ejemplo 1 (2,4 g, 4 mmol, 88 %) como un producto sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,60 (dd, *J* = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 4H), 2,67 - 2,54 (m, 3H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,92 (s a, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 1,31 - 1,16 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,54 (s a, 1H). EM (IEN) m/z : 595,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 7,3 min, pureza = 99 %.

Ejemplo 2

35 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.

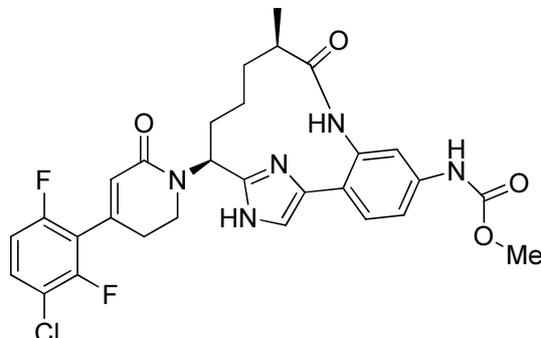


40 El Ejemplo 2 se preparó usando un procedimiento análogo al del ejemplo 1, excepto que el intermedio 1 se reemplazó por el intermedio 2. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 8,56 - 8,68 (m, 1H), 7,34 - 7,67 (m, 8H), 5,92 (s a, 1H), 5,57 - 5,71 (m, 1H), 3,89 - 4,01 (m, 1H), 3,71 - 3,84 (m, 4H), 2,51 - 2,68 (m, 3H), 2,10 - 2,29 (m, 1H), 1,80 - 2,01 (m, 2H), 1,48 - 1,63 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,86 - 0,94 (m, 2H). EM (IEN) m/z : 657,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 8,1 min, pureza = 98 %.

Ejemplo 3

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

5



3A. 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (*S*)-2-(4-(metoxicarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo: A una solución incolora transparente de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico (2,91 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml), se le añadió hidrogenocarbonato de potasio (1,622 g, 16,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a ta y después se enfrió a 0 °C. A la mezcla anterior se le añadió después gota a gota una solución del intermedio 7 (4,28 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml), la reacción se dejó calentar a ta, y se continuó la agitación a ta durante la noche. Después de 18 h, la reacción se detuvo y se enfrió a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo una espuma de color amarillo como 3A (6,09 g, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 450,5 (M-H)⁺.

10

15

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

20

25

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

30

35

40

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

45

3E. *N*-[[(1*S*)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: A una solución de color naranja amarillento transparente enfriada (0 °C) de 135D (4,83 g, 9,08 mmol) en acetato de etilo (91 ml), se le añadieron el Intermedio 4 (1,0 g, 9,99 mmol) y base de Hunig (6,34 ml, 36,3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico (T3P) (50 % en EtOAc) (13,38 ml, 22,70 mmol) durante 20 min, y la reacción se agitó a 0 °C. Después de 3 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se

50

extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color naranja. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 6E (4,53 g, 81 % de rendimiento) como una espuma blanca. La RMN de protón indicó una mezcla diastereomérica de 3:1. EM (IEN) m/z : 614,4 (M+H)⁺.

3E. N-[(10R,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero A) y 6F. N-[(10S,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B): A una solución de 3D (4,40 g, 7,17 mmol) en diclorometano (717 ml), se le añadió pTsOH monohidrato (1,523 g, 7,89 mmol), y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 min. Después, el matraz se equipó con un condensador de reflujo, y la reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. A continuación, se añadió gota a gota una solución color burdeos de Grubbs II (2,440 g, 2,87 mmol) en 20 ml de DCM (desgasificado con argón) mediante una jeringa durante 35 a 40 min. Después de 21,5 h, la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para dar una espuma de color pardo. La purificación mediante cromatografía de fase normal dio 3E, Diastereómero A (1,71 g, 40,7 % de rendimiento) como un sólido de color blanquecino y una mezcla de 3E (Diastereómero A) y 3F (Diastereómero B) (1,4 g). EM (IEN) m/z : 586,3 (M+H)⁺.

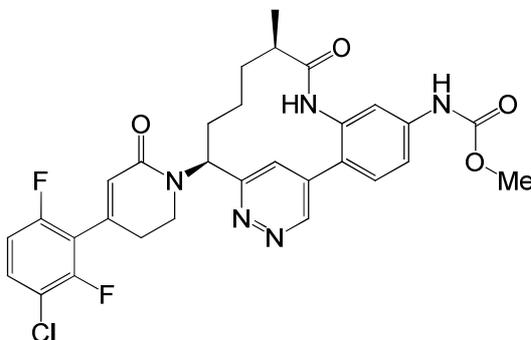
3G. N-[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: Una solución de color pardo oscuro de 3E (1,71 g, 2,92 mmol) en EtOAc (97 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió óxido de platino (IV) (0,066 g, 0,292 mmol), y se hizo burbujear gas hidrógeno de un globo a través de la mezcla de reacción durante varios minutos. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 24 h, se añadió una cantidad adicional de óxido de platino (IV) (0,192 g, 0,876 mmol), y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 21 h, la reacción se detuvo. El recipiente se purgó con vacío/argón tres veces, después se añadió Celite® y la reacción se filtró mientras se enjuagaba con EtOAc. El filtrado resultante de color pardo amarillento transparente se concentró para obtener un sólido de color blanquecino que pesaba 1,66 g. La recristalización de metanol (30 ml) dio 3G (0,575 g, 33,5 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 588,4 (M+H)⁺.

3H. N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: 3H se preparó de manera similar al Ejemplo 1, excepto que 1I se reemplazó por 3G.

Ejemplo 3. En un vial de 1 dram, se cerró herméticamente 3H (6,5 mg, 9,10 μmol) en HCl (4 M en dioxano) (0,3 ml, 1,200 mmol) y se calentó a 75 °C. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se concentró al vacío para retirar el disolvente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el ejemplo 6 como un producto sólido de color amarillo pálido (4,57 mg, 68 %). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,64 - 7,51 (m, 4H), 7,46 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,47 (dd, J = 11,4, 6,2 Hz, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,05 - 2,93 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,80 (s a, 1H). EM (IEN) m/z : 584,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,3 min, pureza = 95 %.

Ejemplo 4

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



4A. 1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: A una solución de metilfosfonato de dimetilo (15,85 ml, 148 mmol) en THF (99 ml) a -78 °C, se le añadió lentamente *n*-butillitio (93 ml, 148 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió lentamente una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-metilo (6,8 g, 29,7 mmol) en THF (15 ml). La agitación continuó durante otros 40 min a -78 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite transparente. Después, el producto en bruto se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado (9,3 g, 98 %) como un aceite incoloro. EM (IEN) m/z : 599,0 (M+Na)⁺.

4B. 4-yodo-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A una solución de 4-yodo-3-nitroanilina (1,320 g, 5 mmol) en DCM (50 ml) y piridina (0,445 ml, 5,50 mmol) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,407 ml, 5,25 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 3 h, el análisis de HPLC mostró que la reacción estaba completa. Después, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera y se secó en MgSO₄ para producir el producto en bruto. Después, el producto en bruto se disolvió en DCM mínimo (~20 ml), y se añadió hexano (200 ml) para dar una suspensión de color amarillo. La suspensión se filtró, y el sólido recolectado se enjuagó con hexano y se secó al aire para obtener un sólido de color amarillo 4B (1,51 g, 94 %). EM (IEN) m/z : 322,9 (M+H)⁺.

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

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

4E. 2-(4-((metoxicarbonil)amino)-2-nitrofenil)-2-oxoacetato de metilo: A un aceite de color rojo de 4D (11,8 g, 38,3 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C, se le añadió TEA (7,47 ml, 53,6 mmol), y la mezcla se sometió a ultrasonido hasta disolverse en una solución completa. A la mezcla anterior se le añadió gota a gota carbonoclorhidrato de metilo (4,15 ml, 53,6 mmol) a 0 °C. Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color rojo. Después, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 4E (8,6 g, 80 %) como un polvo de color grisáceo claro. EM (IEN) m/z : 283,0 (M+H)⁺.

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

4G. (4-(6-(1-aminobut-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de (S)-metilo: A una solución de 4F (2,2 g, 4,79 mmol) en MeOH (23,94 ml), se le añadió HCl (4 M en dioxano) (5,186 ml, 20,74 mmol) y se agitó a ta durante 6 h. Después la mezcla de reacción se concentró para producir un sólido de color parduzco. Después, al sólido de color parduzco se le añadieron CH₃CN (23,94 ml) y tricloruro de fosforilo (13,39 ml, 144 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío durante la noche. La mezcla en bruto se enfrió a 0 °C y después, la reacción se detuvo mediante la adición de HCl 1 N (20 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera y se secaron en MgSO₄ para dar un sólido de color parduzco 4G (1,03 g, 57 %). EM (IEN) m/z : 377,9 (M+H)⁺.

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

4I. (3-amino-4-(6-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A una mezcla de 4H (472 mg, 0,988 mmol) y polvo de hierro (276 mg, 4,94 mmol) en ácido acético (7,407 ml), se le añadió agua (2,469 ml) y se calentó a 70 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se neutralizó con NaOH 10 N (acuoso). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x), y las capas combinadas de EtOAc también se lavaron con salmuera y se secaron en MgSO₄ para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El producto purificado se sometió a separación mediante HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD y una mezcla de isopropanol al 40 %/heptano al 60 % como fase móvil. Se observó la elución de dos picos, y el pico que se eluyó en segundo lugar se recolectó y se concentró para producir una espuma de color amarillo como 4I (144 mg, 32 %). El primer

pico de la columna quiral fue el isómero no deseado. EM (IEN) m/z : 447,8 (M+H)⁺.

4J. N-(4-{6-[(1S)-1-[(tet-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}-3-cloropiridazin-4-il)-3-(2-metilbut-3-enoico racémico y 1F por 4I. EM (IEN) m/z : 530,0 (M+H)⁺.

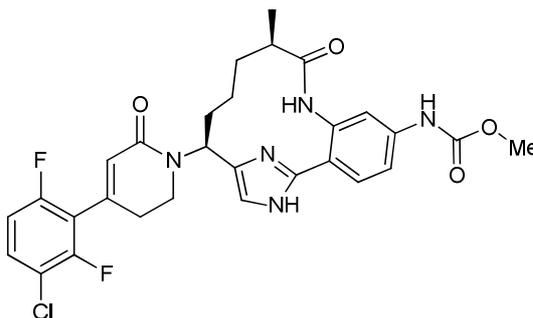
4K. N-[(11E,14S)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-18-cloro-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo: 4K se preparó de manera similar al Ejemplo 1H reemplazando 1G por 4J. EM (IEN) m/z : 502,0 (M+H)⁺.

4L. N-[(10R,14S)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A una solución de 4K (43 mg, 0,086 mmol) en etanol (3427 μ l), se le añadieron formiato de amonio (108 mg, 1,713 mmol) y Pd/C (18,23 mg, 0,017 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Se añadieron 18 mg de Pd y 54 mg de NH₄CO₂H, y el calentamiento a 70 °C continuó durante 3 días. La reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se enjuagó el Celite con DCM, EtOAc, MeOH, y las capas orgánicas recolectadas se concentraron. Las fracciones que se eluyeron primero a partir de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida seguido de HPLC de fase inversa proporcionaron 4L (17,8 mg, 44 %). EM (IEN) m/z : 470,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4. El Ejemplo 4 se preparó de manera similar al Ejemplo 1, reemplazando 1I por 4L. RMN ¹H (500MHz, METANOL-d₄) δ 9,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 3H), 7,10 (td, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 3,89 - 3,98 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,72 - 2,88 (m, 2H), 2,62 - 2,70 (m, 1H), 2,23 - 2,32 (m, 1H), 1,86 - 2,03 (m, 2H), 1,49 - 1,59 (m, 1H), 1,34 - 1,46 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,64 - 0,79 (m, 1H). EM (IEN) m/z : 595,9 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 8,2 min, pureza = 99 %.

Ejemplo 5

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



5A. N-(1-diazo-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo: A una solución enfriada (-40 °C) de ácido 2-((*t*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (15 g, 69,7 mmol) en THF (250 ml) se le añadió N-metilmorfolina (9,19 ml, 84 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de isobutilo (10,98 ml, 84 mmol). La reacción se agitó a -40 °C durante 20 min, en cuyo momento se filtró para retirar las sales. El filtrado se añadió a una solución de diazometano (4,39 g, 105 mmol) en Et₂O (500 ml) [generado de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina]. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 3 h, y después, la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, la reacción se purgó con nitrógeno durante 30 minutos para retirar el exceso de diazometano. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 100 ml), agua (2 x 50 ml) y solución de salmuera (1 x 80 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo (16 g). La purificación mediante cromatografía de fase normal proporcionó 5A (12,5 g, 75 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,66 - 5,83 (m, 1 H), 5,48 (s a, 1 H), 5,19 (dd, J =3,21, 1,79 Hz, 1 H), 5,03 - 5,16 (m, 2 H), 4,24 (s a, 1 H), 2,35 - 2,62 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H).

5B. N-(1-bromo-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo: A una suspensión enfriada (-15 °C) de 5A (15 g, 62,7 mmol) en dietiléter (500 ml), se añadió gota a gota HBr (~ 47 % en agua) (18,11 ml, 157 mmol). Después de 15 min, la reacción se calentó lentamente a 0 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con dietiléter (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), solución saturada de NaHCO₃ (1 x 80 ml) y solución de salmuera (1 x 80 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 5B (17 g, 93 %) como un líquido de color amarillo viscoso que se solidificó en el refrigerador. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,62 - 5,76 (m, 1 H), 5,12 - 5,21 (m, 2 H), 5,08 (s a, 1 H), 4,57 (d, J =6,00 Hz, 1 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 2,38 - 2,67 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H).

5C. N-[1-(1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: Un tubo de presión que contenía una solución de 5B (28 g, 96 mmol), acetato de formamida (19,95 g, 192 mmol) y K₂CO₃ (53,0 g, 383 mmol) en DMF (200 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo se dividió en agua (200 ml) y acetato de etilo (500 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 5C (25,5 g, 84 %) como un sólido gomoso de color

pardo. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (IEN) m/z: 238,2 (M+H)⁺.

5D. N-[1-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (0 °C) de 5C (25,5 g, 107 mmol) en THF (260 ml), se le añadió hidruro de sodio (4,73 g, 118 mmol). Después de la adición, la reacción se calentó a ta. Después 30 min, la reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota SEM-Cl (19,06 ml, 107 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido gomoso de color pardo. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 5D (11,5 gm, 70 %) como un sólido gomoso de color pardo. EM (IEN) m/z: 368,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,51 (d, J=1,25 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 5,71 (dd, J=17,13, 10,13 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,99 - 5,10 (m, 3 H), 4,73 (dd, J=13,88, 6,38 Hz, 1 H), 3,43 - 3,48 (m, 2 H), 2,55 - 2,63 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 0,86 - 0,91 (m, 2 H), 0,02 - 0,03 (m, 9 H).

5E. N-[1-(2-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (-78 °C) de 5D (5,0 g, 13,60 mmol) en THF (100 ml), se le añadió gota a gota nBuLi (1,6 M en hexanos) (25,5 ml, 40,8 mmol). Después de 2 h, se añadió N-bromosuccinimida (2,421 g, 13,60 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido gomoso de color amarillo. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 5E (2,0 g, 26,5 %) como un sólido gomoso de color pardo. EM (IEN) m/z: 446,0(M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,95 (s, 1 H), 5,63 - 5,78 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 5,02 - 5,14 (m, 3 H), 4,64 - 4,74 (m, 1 H), 3,50 - 3,57 (m, 2 H), 2,58 (t, J=6,61 Hz, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 0,89 - 0,96 (m, 2 H), 0,01 (s, 9 H).

5F. N-[(1S)-1-[2-(2-amino-4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (Enantiómero I) y 5G. N-[(1R)-1-[2-(2-amino-4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (Enantiómero II): A una solución de 5E (3 g, 6,72 mmol) y el intermedio 6 (5,02 g, 20,16 mmol) en tolueno (40 ml), se añadieron ácido fosfórico, sal de potasio (4,28 g, 20,16 mmol) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min. Después, se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,274 g, 0,336 mmol), y la reacción se calentó a 110 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml), después, se lavó con NaHCO₃ saturado (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un sólido gomoso de color pardo. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo el producto deseado como un sólido gomoso de color pardo. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía preparativa quiral de fluido supercrítico, que dio 5F (enantiómero I, 0,42 g, 12,5 %) y 5G (enantiómero II, 0,545 g, 16 %). 5F(enantiómero I): EM (IEN) m/z: 503,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ con dos gotas de D₂O) δ ppm 7,56 - 7,62 (m, 2 H), 7,39 (dd, J=8,53, 2,51 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 5,65 - 5,75 (m, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,95 - 5,08 (m, 2 H), 4,55 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 3,40 (t, J=8,03 Hz, 2 H), 2,32 - 2,49 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 0,69 - 0,77 (m, 2 H), -0,14 (s, 9 H). [α]^{28,3}_D = -44,80 (c 0,1, MeOH). 5G (enantiómero II): EM (IEN) m/z: 503,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ con dos gotas de D₂O) δ ppm 7,60 - 7,64 (m, 2 H), 7,38 (dd, J=8,78, 2,26 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 5,66 - 5,77 (m, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,95 - 5,09 (m, 2 H), 4,57 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 3,44 (t, J=8,03 Hz, 2 H), 2,32 - 2,48 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 0,73 - 0,80 (m, 2 H), -0,11 (s, 9 H). [α]^{28,1}_D = +36,00 (c 0,1, MeOH).

5H. N-[(1S)-1-(2-{[2(2R)-2-metilbut-3-enamido]-4-nitrofenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (0 °C) de 5F (0,650 g, 1,291 mmol) en DCM (10 ml), se añadió piridina (0,313 ml, 3,87 mmol) y después DMAP (0,015 g, 0,129 mmol). A continuación, se añadió gota a gota cloruro de (*R*)-2-metilbut-3-enoilo recién preparado (0,383 g, 3,23 mmol) en DCM (0,5 ml). Después de 20 min, la reacción se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 5H (0,740 g, 98 %) como un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z: 586,5 (M-H). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,34 (t, J=1,37 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=1,32 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,98 (d, J=8,12 Hz, 1 H), 5,76 - 6,04 (m, 2 H), 5,36 (m, 2 H), 5,04 - 5,26 (m, 4 H), 4,80 (d, J=6,66 Hz, 1 H), 3,65 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 3,25-3,30 (m, 1H), 2,64 - 2,79 (m, 1 H), 2,50 - 2,61 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,32 (d, J=6,9, 3 H), 0,93 (t, J=8,1 Hz, 3 H), 0,01 (s, 9H).

5I. N-[(10R,11E,14S)-10-metil-5-nitro-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2,4,6,11,15-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: Un RBF de tres bocas de 1 l secado al fuego que contenía la solución de 5H (0,42 g, 0,717 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,15 g, 0,789 mmol) en DCM (700 ml) se purgó con argón durante 1 h. A continuación, la reacción se calentó a reflujo. Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de Grubbs II (0,244 g, 0,287 mmol) en DCM (6 ml). La reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 80 ml) y salmuera (1 x 80 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un sólido gomoso de color pardo. La purificación mediante cromatografía de fase normal proporcionó 5I (0,225 gm, 55,9 %) como un sólido de color amarillo gomoso. EM (IEN) m/z: 558,5(M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,80 (s a, 1 H), 9,33 (s a, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 2 H), 6,99 (d, J=8,00 Hz, 1 H), 6,01-5,25 (m, 1 H), 5,19 - 5,27 (m, 4 H), 5,14 (d, J=7,50 Hz, 2 H), 3,64 - 3,73 (m, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 1,54 (s, 9 H), 0,94 - 1,01 (m, 3 H), 0,00 (s, 9 H).

5J. N-[(10R,14S)-5-amino-10-metil-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: Una solución de 5I (0,210 g, 0,377 mmol) en EtOAc (20 ml) se purgó con nitrógeno y se sometió al vacío. Esto se repitió tres veces. Después, se añadió óxido de platino (IV) (0,043 g, 0,188 mmol), y la reacción se purgó con gas de H₂ durante varios minutos (globo relleno con H₂). La reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno. Después de 16 h, la reacción se diluyó con metanol (5 ml), después se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol (2 x 5 ml). El filtrado se concentró para dar 5J (0,200 g, 95 %) como un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 530,2(M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,15 (s a, 1 H), 7,56 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=2,25 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1

H), 6,46 (dd, $J=8,50$, 2,50 Hz, 1 H), 5,09 - 5,18 (m, 3 H), 5,29-5,12 (m, 1 H), 3,90-3,60 (m, 2 H), 3,55 - 3,62 (m, 2 H), 2,45-1,90 (m, 1 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 1,66 - 1,78 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,26 (s, 2 H), 0,92 - 0,98 (m, 3 H), 0,01 (s, 9 H).

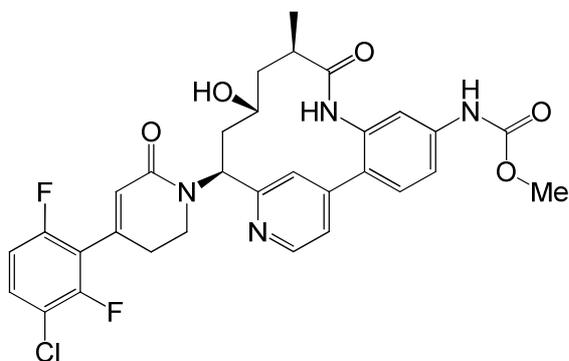
5K. N-[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: A la solución enfriada (0 °C) de 5J (0,195 g, 0,368 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió piridina (0,045 ml, 0,552 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroformato de metilo (0,043 ml, 0,552 mmol). Después de 10 min, la reacción se calentó a t.a. Después de 1 h, la reacción se diluyó con DCM (30 ml), después se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido gomoso de color pardo. La purificación mediante cromatografía de fase normal proporcionó 5K (0,145 g, 67 %) como un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 588,2(M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,71 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,44 (dd, $J=8,28$, 2,26 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 5,19 - 5,27 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,64 - 3,73 (m, 2 H), 2,58 (t, $J=6,27$ Hz, 1 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 1,76 (dt, $J=6,40$, 3,58 Hz, 2 H), 1,52 - 1,62 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,35 - 1,41 (m, 2 H), 1,07 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H), 0,99 (dt, $J=8,91$, 6,59 Hz, 2 H), 0,05 (s, 9 H).

15 5L. N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2,4,6,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo: El compuesto 5L (0,04 g, 74,8 %, sólido de color blanquecino) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 reemplazando 1I por 5K. EM (IEN) m/z: 714,2(M+H)⁺.

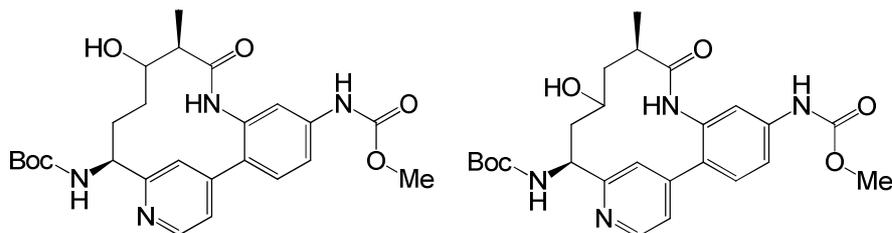
20 Ejemplo 5. A una solución de color pardo de 5L (0,040 g, 0,056 mmol) en DCM (4 ml), se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). Después de 4 h, se añadió TFA adicional (0,5 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se lavó con éter de petróleo (2 x 5 ml) y dietiléter (3 x 5 ml), y después se secó en alto vacío para obtener un sólido gomoso de color pardo. La purificación mediante cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 5 (0,015 g, 38,1 %) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,62 - 7,72 (m, 3 H), 7,58 (td, $J=8,66$, 5,77 Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J=8,53$, 2,01 Hz, 1 H), 7,14 (td, $J=9,29$, 1,51 Hz, 1 H), 6,14 (s a, 1 H), 5,86 (dd, $J=10,79$, 5,77 Hz, 1 H), 3,81 - 3,91 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,74 - 3,78 (m, 1 H), 2,84 (t, $J=6,53$ Hz, 2 H), 2,67 - 2,77 (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 1,94 - 2,06 (m, 1 H), 1,64 - 1,90 (m, 2 H), 1,53 (s a, 1 H), 1,22 - 1,35 (m, 1 H), 1,08 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H). EM (IEN) m/z: 584,2(M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 5,8 min, pureza = 96 %.

30 Ejemplo 6

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA.



35 6A. N-[(10R,14S)-11-hidroxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y 6B. N-[(10R,14S)-12-hidroxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (mezcla)

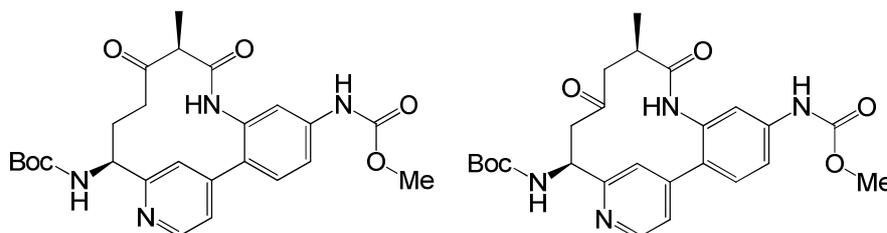


45 A una solución de N-[(10R,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,11,15(19),16-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (634 mg, 1,36 mmol) 1H en THF (13,6 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano (4,08 ml, 4,08 mmol). La reacción se

calentó a ta y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota acetato de sodio (9,06 ml, 27,2 mmol) y después peróxido de hidrógeno (4,16 ml, 40,8 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 8 h. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) para producir una mezcla de dos productos 6A y 6B (323 mg, 49 %) como un sólido de color gris claro. EM (IEN) *m/z*: 485,1 (M+H)⁺.

6C. *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9,11-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y 6D

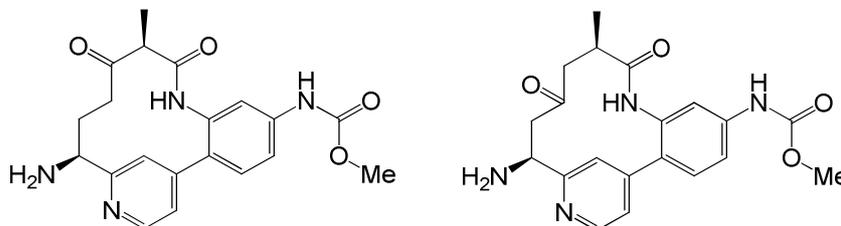
N-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9,12-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



La mezcla de 6A y 6B (116 mg, 0,239 mmol) en DCM (2,4 ml), se añadió reactivo de Martin (132 mg, 0,311 mmol) a ta. La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con H₂O y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/hexanos) para producir una mezcla 1:1 de 6C y 6D (78 mg, 68 %) como un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 483,1 (M+H)⁺.

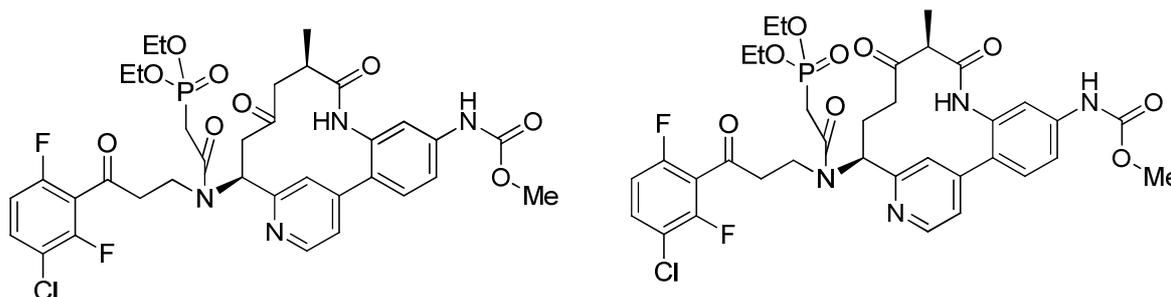
6E. *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9,11-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo y 6F *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9,12-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo

(mezcla)



La mezcla de 6C y 6D (78 mg, 0,162 mmol) se suspendió en DCM (3 ml), y se añadió TFA (0,623 ml, 8,08 mmol). La reacción se tornó una solución de color parduzco claro transparente y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró para producir una mezcla de dos regioisómeros 6E y 6F (105 mg, 100 %) como un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 383,1 (M+H)⁺.

6G. *N*-[(10*R*,14*S*)-14-{*N*-[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-10-metil-9,12-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo y 6H. *N*-[(10*R*,14*S*)-14-{*N*-[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-10-metil-9,11-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo.



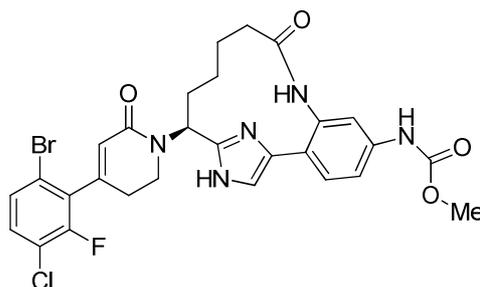
6G y 6H se prepararon usando un procedimiento análogo a 1K, excepto que 1J se reemplazó por una mezcla 1:1 de 6E y 6F. 6G se separó como un regioisómero de movimiento más lento en la HPLC preparativa. 6H se separó como un regioisómero de movimiento más rápido en la HPLC preparativa. EM (IEN) m/z : 763,0 (M+H)⁺.

- 5 6I *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9,12-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: 6I se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto que 1K se reemplazó por 6G. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 3H), 7,53 - 7,61 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,09 (dd, *J* = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 18,1, 12,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3 H), 3,64 - 3,73 (m, 1H), 3,42 - 3,51 (m, 1H), 2,99 - 3,29 (m, 3H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 2,36 - 2,45 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) m/z : 609,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 7,4 min. HPLC analítica (método B): TR = 8,6 min, pureza = 98 %.

15 Ejemplo 6: A una solución de 6I (6,7 mg, 9,27 μmol) en MeOH (0,5 ml) a 0 °C, se le añadió borohidruro de sodio (1,4 mg, 0,04 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La reacción se detuvo con dos gotas de H₂O y HCl en MeOH. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 27 (4 mg, 55 %) como un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,09 - 6,13 (m, 1H), 5,33 (dd, *J* = 11,8, 5,8 Hz, 1H), 4,20 (dt, *J* = 12,5, 6,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,88 - 2,97 (m, 2H), 2,73 - 2,87 (m, 2H), 2,48 - 2,56 (m, 1H), 2,14 - 2,21 (m, 1H), 1,99 - 2,08 (m, 1H), 1,61 - 1,71 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM (IEN) m/z : 611,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,0 min, pureza = 99 %.

Ejemplo 7

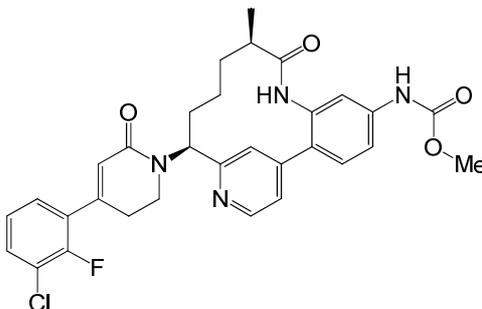
- 25 *N*-[(14*S*)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



- 30 El Ejemplo 7 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 5H), 5,98 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J* = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,47 (ddd, *J* = 13,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,35 - 1,14 (m, 2H). EM (IEN) m/z : 632,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,6 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 8

- 40 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



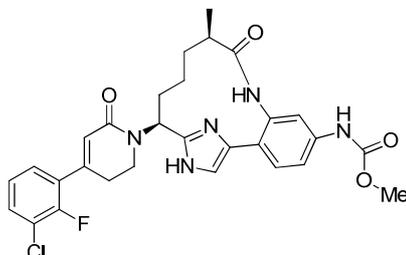
- 45 El Ejemplo 8 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,75 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,41 (ddd, *J* = 8,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 4H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m,

1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,00 - 0,86 (m, 1H). EM (IEN) m/z : 577,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,5 min, pureza = 97 %.

Ejemplo 9

5

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



10

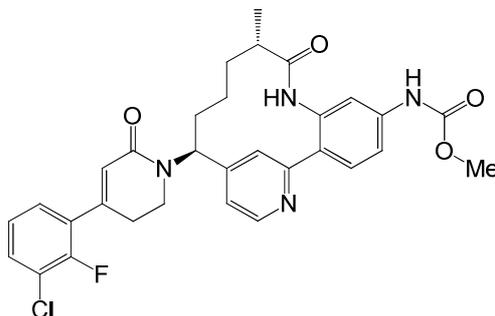
El Ejemplo 9 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,24 (td, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,44 (dd, $J = 11,6, 6,3$ Hz, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 4H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,67 - 1,46 (m, 2H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,75 (s a, 1H). EM (IEN) m/z : 565,9 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,0 min, pureza = 97 %.

15

Ejemplo 10

20

N-[(10*S*, 14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



25

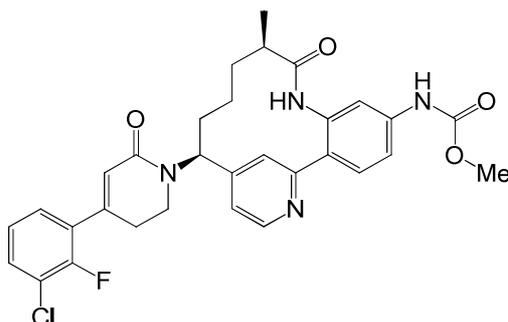
El Ejemplo 10 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 8,58 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,12 (dt, $J = 0,8, 8,0$ Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,38 (dd, $J = 3,9, 11,6$ Hz, 1H), 3,91-4,12 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,54-3,61 (m, 1H), 3,45 (td, $J = 6,3, 12,5$ Hz, 1H), 2,64-2,79 (m, 2H), 2,37-2,45 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,13-1,23 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H). EM (IEN) m/z : 576,9 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,4 min, pureza = 100 %.

30

Ejemplo 11

35

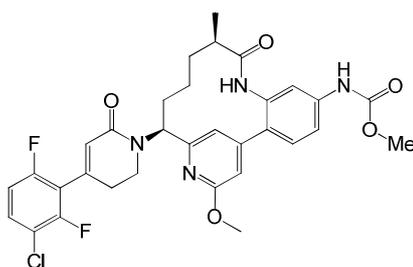
N-[(10*R*, 14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



El Ejemplo 11 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 8,59 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (dtd, *J* = 1,8, 3,4, 8,3 Hz, 2H), 7,36 (dd, *J* = 1,4, 5,5 Hz, 1H), 7,27 (ddd, *J* = 1,7, 6,7, 7,9 Hz, 1H), 7,10 (dt, *J* = 1,1, 8,0 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 4,0, 12,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,46 (td, *J* = 7,2, 12,6 Hz, 1H), 3,29 (td, *J* = 6,3, 12,5 Hz, 1H), 2,61 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,32 (ddd, *J* = 2,9, 6,7, 9,4 Hz, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 577,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,4 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 12

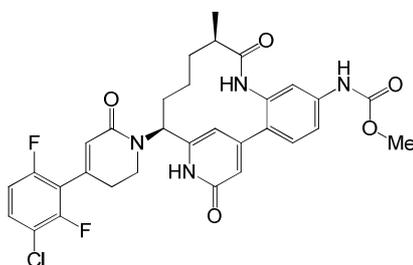
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



El Ejemplo 12 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500MHz, METANOL-d₄) δ 7,56 - 7,42 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,66 (dd, *J* = 12,5, 4,9 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,84 - 2,61 (m, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,58 - 1,35 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,71 (s, 1H). EM (IEN) *m/z*: 624,9 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 5,8 min, pureza = 95 %.

Ejemplo 13

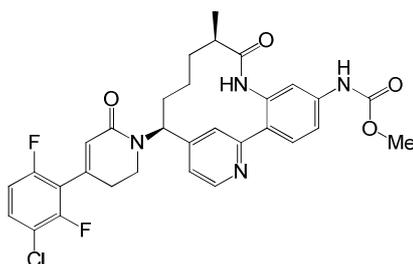
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



El Ejemplo 13 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500MHz, METANOL-d₄) δ 9,53 (s, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 4H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,17 (dd, *J* = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,98 - 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 610,9 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 8,2 min, pureza = 98 %.

Ejemplo 14

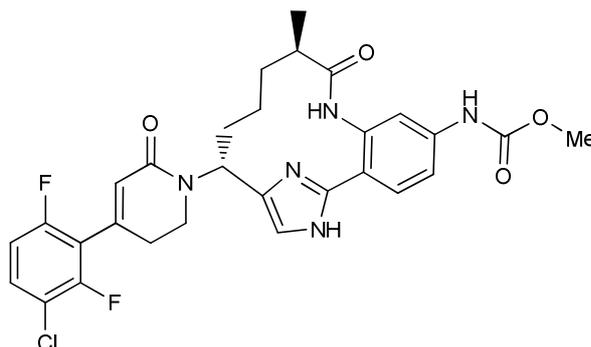
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



El Ejemplo 14 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 8,64 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,7, 5,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 6,96 (dt, J = 1,8, 9,3 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,41 (dd, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,38 (td, J = 6,3, 12,5 Hz, 2H), 2,50-2,61 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,38-1,42 (m, 1H), 1,08-1,22 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 549,9 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,4 min , pureza = 100 %.

Ejemplo 15

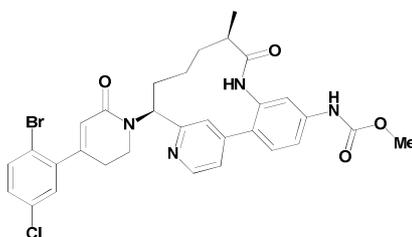
N-[(10R,14R)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



El Ejemplo 15 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5, reemplazando el compuesto 5F en la etapa 5H por el compuesto 5G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,11 (td, J=9,16, 1,76 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,64 (dd, J=12,05, 4,02 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,87 - 2,94 (m, 1 H), 2,65 - 2,75 (m, 2 H), 2,43-2,55 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 4 H), 1,21 (d, J=6,78 Hz, 3 H), 0,98 (d, J=7,53 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z: 584 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 7,0 min , pureza = 85 %.

Ejemplo 16

N-[(10R,14S)-14-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

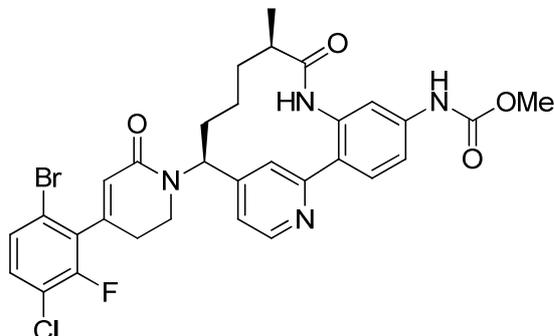


El Ejemplo 16 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,37 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 5,95 - 5,90 (m, 1H), 5,52 (dd, J=12,5, 4,3 Hz, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,81 - 3,77 (m, 4H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,62 (dd, J=14,4, 6,2 Hz, 1H), 1,31 (s a, 1H), 1,10 - 1,04 (m, 3H). EM (IEN) m/z: 636,9 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 7,22 min , pureza = 90 %.

Ejemplo 17

N-[(10R, 14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

5



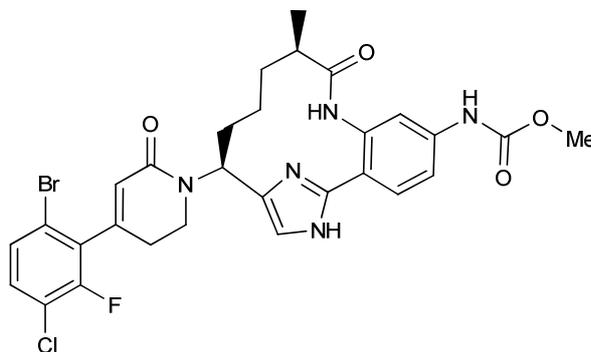
El Ejemplo 17 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 8,57 (d, J=5,23 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,68 (d, J=9,08 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,23 (d, J=4,95 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,46 (dd, J=3,58, 12,38 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,23 (td, J=6,50, 12,59 Hz, 1H), 2,36-2,45 (m, 4H), 1,69-1,73 (m, 3H), 1,31-1,48 (m, 3H), 1,07-1,12 (m, 1H), 0,99 (d, J=6,88 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 657,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,8 min , pureza = 100 %.

10

Ejemplo 18

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

15



20

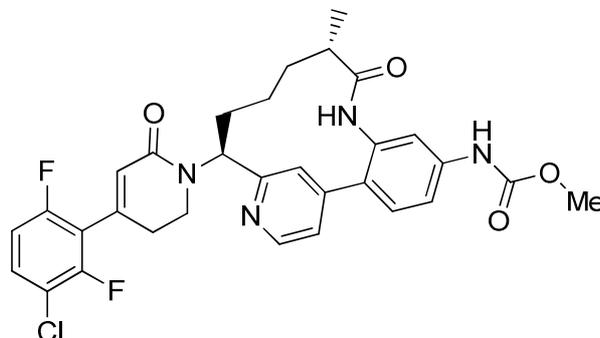
El Ejemplo 18 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5, reemplazando el intermedio 1 por el intermedio 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,69 - 7,73 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 7,54 - 7,58 (m, 1 H), 7,40 - 7,53 (m, 2 H), 5,95 - 6,01 (m, 1 H), 5,88 (dd, J=11,04, 6,02 Hz, 1 H), 3,81 - 3,96 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,77 (t, J=6,27 Hz, 2 H), 2,14 - 2,33 (m, 1 H), 2,01 (dd, J=12,30, 6,27 Hz, 1 H), 1,64 - 1,88 (m, 2 H), 1,53 (s a, 1 H), 1,34-1,27 (m, 2 H), 1,07 - 1,11 (m, 3 H). EM (IEN) m/z: 645,5(M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 7,0 min , pureza = 99 %.

25

Ejemplo 19

N-[(10S, 14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

5



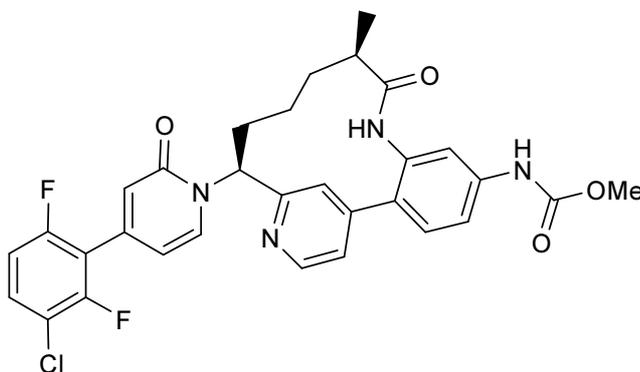
El Ejemplo 19 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,88 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,57 (dd, J=12,5, 4,3 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 1,14 (d, J=7,2 Hz, 3H), 0,71 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 595,2(M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,3 min , pureza = 95 %.

10

Ejemplo 20

N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

15



20

Al Ejemplo 1 (54 mg, 0,091 mmol) en DMSO (1 ml), se le añadieron 1-bromo-4-clorobenceno (17,37 mg, 0,091 mmol), NH₄OH (0,016 ml, 0,118 mmol), L-prolina (10,45 mg, 0,091 mmol), yoduro de cobre (I) (17,28 mg, 0,091 mmol) y carbonato de potasio (37,6 mg, 0,272 mmol), se purgó con Ar, se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se retiró por filtración del sólido y se purificó mediante HPLC prep dos veces. La fracción deseada se secó en alto vacío y después se liofilizó para producir el ejemplo 20 como 4,89 mg del sólido esponjoso de color blanquecino. RMN ¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 9,59 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 - 7,47 (m, 5H), 7,16 (td, J=9,1, 1,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,04 (dd, J=12,3, 4,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,73 (d, J=6,6 Hz, 1H), 2,41 (t, J=12,4 Hz, 1H), 2,21 - 1,96 (m, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 2H), 1,01 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,78 (s, 1H). EM (IEN) m/z: 593,1(M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 7,9 min , pureza = 100 %.

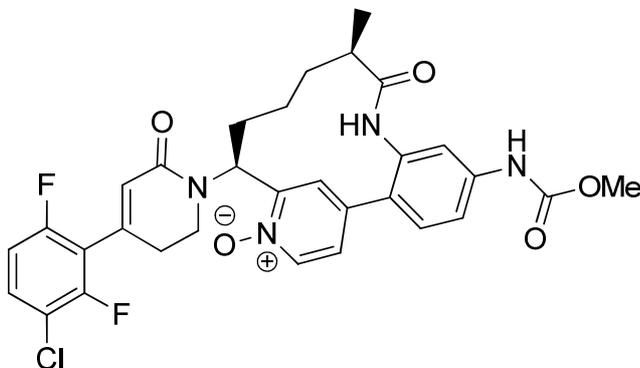
25

30

Ejemplo 21

(10R, 14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-16-ilo-16-olato, sal de TFA

5

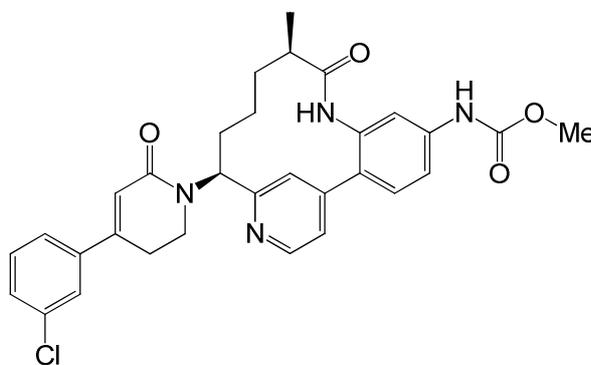


Al ácido 3-clorobenzoperoxiaco (8 mg, 0,036 mmol), el ejemplo 1 (5,6 mg, 9,41 μ mol) en un vial de 1 dram, se le añadió $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0,2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó en MgSO_4 , se filtró el sólido, se concentró y se purificó mediante HPLC prep. La fracción deseada se secó al vacío y se liofilizó adicionalmente para producir el ejemplo 21 como 3 mg de un sólido de color beis. RMN ^1H (400MHz, METANOL- d_4) δ 9,57 (s, 1H), 8,44 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 - 7,49 (m, 5H), 7,11 (td, $J=9,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,59 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 2,81 - 2,62 (m, 2H), 2,57 - 2,26 (m, 2H), 2,18 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,79 - 1,56 (m, 2H), 1,22 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,14 - 0,97 (m, 1H). EM (IEN) m/z : 611,1(M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 7,5 min , pureza = 97 %.

Ejemplo 22

N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

20



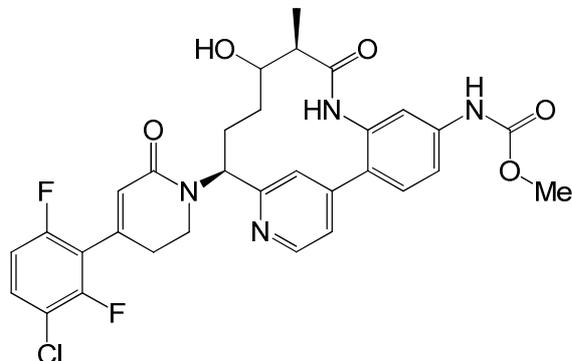
El Ejemplo 22 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN ^1H (400MHz, METANOL- d_4) δ 9,67 (s, 1H), 8,96 - 8,62 (m, 1H), 8,28 - 8,07 (m, 1H), 8,02 - 7,80 (m, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 5H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 6,38 - 6,17 (m, 1H), 5,60 - 5,24 (m, 1H), 4,29 - 4,07 (m, 1H), 3,77 (s, 5H), 2,90 (s a, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 1H), 2,42 - 2,24 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,92 (s a, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 1H), 1,42 - 1,20 (m, 2H), 1,05 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,99 - 0,85 (m, 1H). EM (IEN) m/z : 559,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,3 min, pureza = 97 %.

30

Ejemplo 23

N-[(10*R*, 14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-11-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA.

5

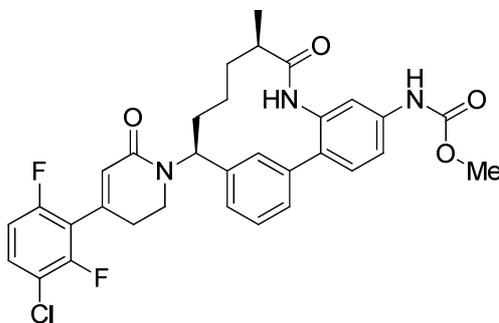


El Ejemplo 23 se preparó siguiendo los procedimientos escritos en el Ejemplo 6, reemplazando 6H por 6F en la etapa 6I. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,60 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 3H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,46 (dd, *J* = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 2H), 3,83 - 3,93 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,83 - 3,00 (m, 2H), 2,73 - 2,83 (m, 1H), 2,15 - 2,29 (m, 2H), 1,39 - 1,50 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,48 - 0,59 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 611,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,1 min, pureza = 99 %.

10

15 Ejemplo 24

N-[(10*R*, 14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo



20

2A (R)-*N*-[(1*E*)-(3-bromofenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida: A una mezcla de (R)-2-metilpropan-2-sulfonamida (2,4326 g, 20,07 mmol) y Cs₂CO₃ (9,81 g, 30,1 mmol) en DCM (50 ml), se le añadió gota a gota una solución de 3-bromobenzaldehído (4,08 g, 22,08 mmol) en DCM (50 ml) durante 10 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el lecho de filtro se lavó con DCM y después con EtOAc. El filtrado se secó en MgSO₄ y se concentró para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 2A (4,7626 g, 16,53 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo tenue. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,05 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,76 (dt, *J*=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,65 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 1,31 - 1,29 (m, 9H).

25

2B (R)-*N*-[(*S*)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida: A un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo, se cargaron 2A (2,4673 g, 8,56 mmol), bromuro de alilo (0,889 ml, 10,27 mmol) y THF (40 ml), a lo cual se le añadió indio (1,180 g, 10,27 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C en nitrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (40 ml), y la mezcla se agitó durante 15 min, se diluyó con EtOAc (30 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color amarillo tenue, que se colocó al vacío durante la noche para obtener 3A (3,18 g, 89 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 5,24 - 5,22 (m, 1H), 5,22 - 5,19 (m, 1H), 4,48 (ddd, *J*=8,1, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,47 (dt, *J*=14,0, 8,4 Hz, 1H), 1,23 (s, 9H).

35

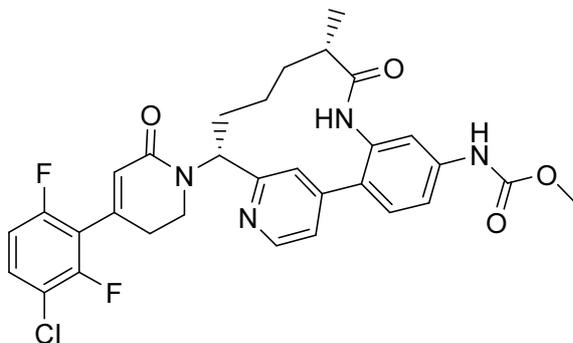
40

El Ejemplo 24 se preparó siguiendo los procedimientos escritos en el Ejemplo 1, reemplazando 1B por 2B en la etapa 1C. RMN ¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 4H), 7,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,96 (td, *J*=9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,52 (dd, *J*=12,9, 3,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H),

3,37 (ddd, $J=12,8, 8,7, 5,4$ Hz, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,08 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,03 - 0,91 (m, 1H). EM (IEN) m/z : 594,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 10,1 min.

5 Ejemplo 25 (isómero 2)

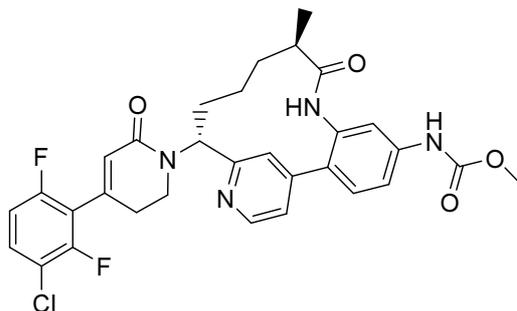
N-[(10S,14R)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.



10

y Ejemplo 26 (isómero 3)

15 N-[(10R,14R)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.



20 25A N-{14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il}carbamato de metilo: 25A se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, reemplazando el intermedio 4 por ácido 2-metilbut-3-enoico.

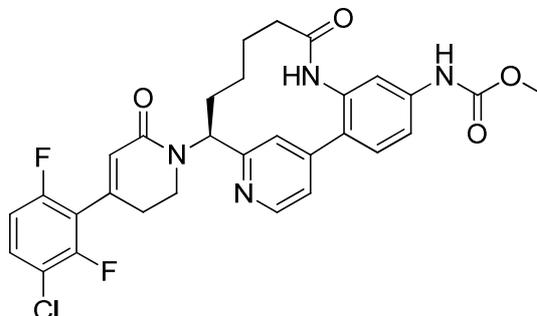
25 El Ejemplo 25 y el Ejemplo 26: 25A (187 mg) se sometieron a separación mediante SFC quiral usando una columna Regis Whelk-O (R,R) de 250 x 30 mm, con una mezcla de 45 % de MeOH-0,1 % de DEA / 55 % de CO₂ con un caudal de 85 ml/min y 15 MPa (150 bar) a 40 °C. Se obtuvieron 4 isómeros. Ejemplo 25 (isómero 2) (95 mg): EM (IEN) m/z : 595,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,37 min, pureza >99 % RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,60 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,68 (td, $J=8,7, 5,6$ Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,60 (dd, $J=12,7, 4,4$ Hz, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,69 (s, 4H), 2,67 - 2,53 (m, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 1,29 - 1,16 (m, 1H), 0,87 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,53 (s a, 1H). Ejemplo 26 (isómero 3) (59 mg). EM (IEN) m/z : 595,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,19 min, pureza > 99 %. RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,59 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,69 (td, $J=8,7, 5,6$ Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,57 (dd, $J=12,4, 4,4$ Hz, 1H), 4,18 (dt, $J=12,9, 6,5$ Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,40 - 1,20 (m, 1H), 1,14 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,71 (m, 1H).

35

Ejemplo 27

N-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

5



El Ejemplo 27 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el intermedio 4 por ácido but-3-enoico en la etapa 1G. RMN ¹H (500MHz, METANOL-d₄) δ 8,71 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (dd, J=5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 3H), 7,10 (td, J=9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,46 (dd, J=12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,96 (dt, J=12,6, 6,2 Hz, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 4H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,47 (ddd, J=13,0, 7,5, 2,9 Hz, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 1H), 1,09 - 0,97 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 581,3 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 6,23 min, pureza = 100 %.

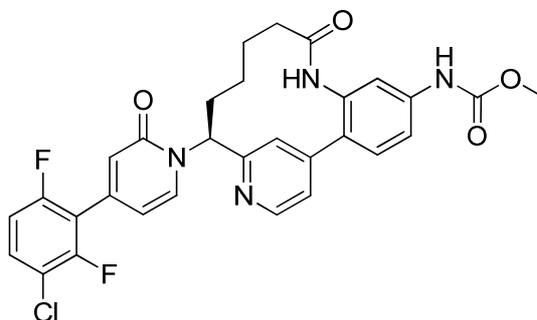
10

15

Ejemplo 28

N-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

20



A un vial cerrable herméticamente que contenía el Ejemplo 27 (0,016 g, 0,023 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,438 mg, 2,302 μmol) en DMSO (1 ml), se añadieron 3-yodopiridina (9,44 mg, 0,046 mmol) y Cs₂CO₃ (0,030 g, 0,092 mmol). El vial se sometió al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces; después el vial se selló y se calentó a 80 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a ta. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 28 (2,1 mg, 12,9 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500MHz, METANOL-d₄) δ 8,64 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (td, J=8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 4H), 7,15 (td, J=9,1, 1,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,56 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,13 (dd, J=12,7, 4,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,52 (dd, J=10,9, 6,7 Hz, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 3H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 0,92 - 0,80 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 579,3 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 7,18 min, pureza = 99,3 %.

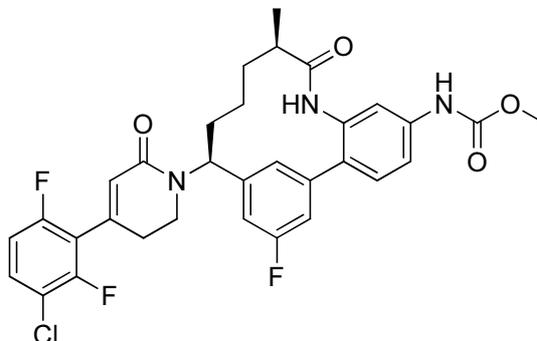
25

30

Ejemplo 29

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-fluoro-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

5

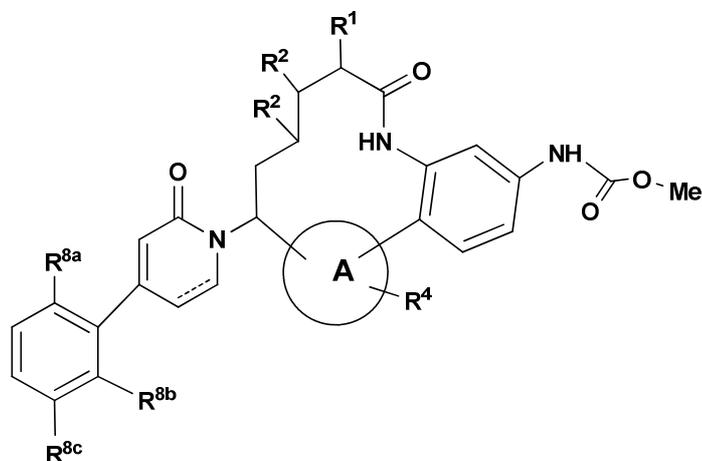


El Ejemplo 29 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24. RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 - 9,82 (m, 1H), 9,64 - 9,60 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 5,50 - 5,43 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 1H)ppm. EM (IEN) *m/z*: 612,3 (M+H)⁺. HPLC analítica (método D): TR = 2,071 min, pureza > 95 %.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII):



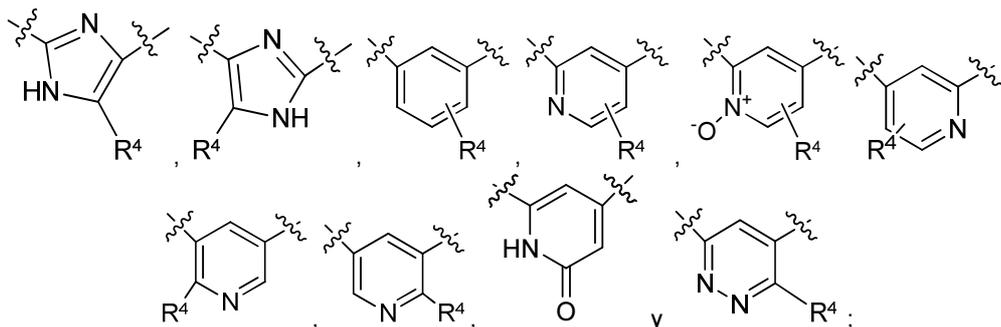
5

(VIII)

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

10

el anillo A se selecciona independientemente entre



15

--- es un enlace opcional;

R¹ se selecciona independientemente entre H, hidroxilo y alquilo C₁₋₄;

R², en cada caso, se selecciona independientemente entre H e hidroxilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, O-alquilo C₁₋₄ y CN;

20

R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl y Br;

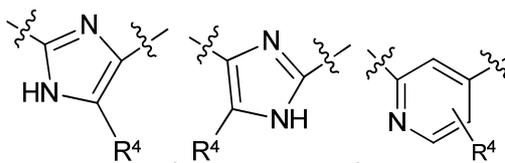
R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F; y

R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F y Cl.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

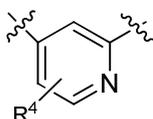
25

el anillo A se selecciona independientemente entre

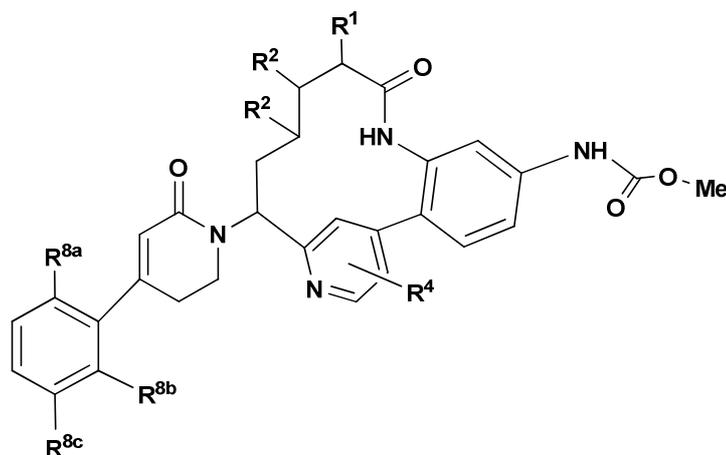


30

y



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (IX):



(IX)

5 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- R¹ se selecciona independientemente entre H y metilo;
 R², en cada caso, se selecciona independientemente entre H e hidroxilo;
 R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, O-alquilo C₁₋₄ y CN;
 10 R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl y Br;
 R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F; y
 R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F y Cl.

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

- 15 R⁴ es H;
 R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F y Br;
 R^{8b} es F; y
 R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F y Cl.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 25 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo;
 30 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2,4,6,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
 35 *N*-[(14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo;
 40 *N*-[(10S,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA;
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, TFA;
 45 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo;
 50 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;

- 5 *N*-[(10R,14R)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
- 10 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo;
- 15 *N*-[(10S,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-16-ium-16-olate;
- 20 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-11-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
- 25 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(10S,14R)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
- 30 *N*-[(10R,14R)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo; y
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-fluoro-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.

6. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

- 35 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso como medicamento.

- 40 8 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

- 45 9. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica.

- 50 10. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.