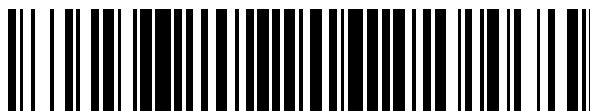


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 175**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 471/08** (2006.01)  
**C07D 487/08** (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/US2013/053416**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14022767**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2013 E 13747625 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2880026**

54 Título: **Dihidropiridona P1 como inhibidores del factor XIA**

30 Prioridad:

**03.08.2012 US 201261679197 P**  
**15.03.2013 US 201361787081 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.07.2017**

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.;**  
**DILGER, ANDREW, K.;**  
**WANG, YUFENG;**  
**FANG, TIANAN;**  
**PABBISSETTY, KUMAR, B. y**  
**SMITH II, LEON, M.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 623 175 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 P1 como inhibidores del factor XIA

5 **Campo de la invención**

En general, la presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos novedosos y a análogos de estos, que son inhibidores del factor Xla y/o de la calicreína plasmática, a composiciones que los contienen y estos compuestos para su uso, 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 e inhibidores plaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina inhibe la maduración posterior a la traducción de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina, y se demostró su eficacia en la trombosis venosa y arterial. Sin embargo, su uso se encuentra limitado debido al escaso índice terapéutico, al lento inicio del efecto terapéutico, a las numerosas interacciones dietarias y farmacológicas, y a la necesidad de control y ajuste de la dosis. Por ello, cada vez resulta más importante el descubrimiento y el desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de un amplio rango de trastornos tromboembólicos.

Un enfoque consiste en inhibir de la generación de trombina dirigiendo la inhibición al factor de coagulación Xla (FXIa). El factor Xla 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 Xla cumple una función fundamental en la propagación de este bucle de amplificación y, por ende, 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 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 bradiginina; 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 bradiginina, 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.

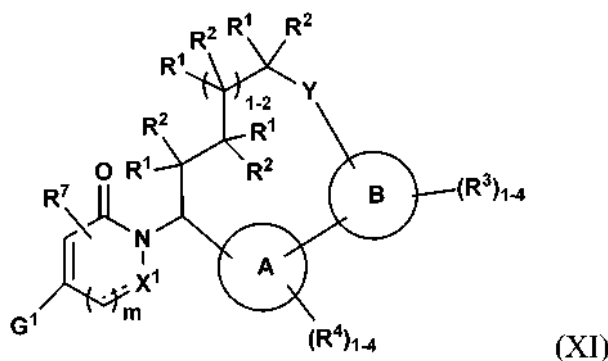
**Sumario de la invención**

- 5 La presente invención proporciona compuestos macrocíclicos novedosos, análogos de estos, incluidos los estereoisómeros, los tautómeros, las sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de estos, 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 farmacéuticamente aceptables o solvatos de este.
- Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos tromboembólicos.
- 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.
- 20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en terapia.
- 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.
- 25 Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con los otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente dos, de otros agentes.
- Se expondrán en forma amplia estas y otras características de la invención en toda la descripción.

**Descripción detallada de la invención**

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



- 40 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de estos, en la que:
- el anillo A se selecciona independientemente de un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho arilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R<sup>4</sup>;
- el anillo B se selecciona independientemente entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dicho arilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R<sup>3</sup>;
- 45 G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un carbociclo C<sub>3-10</sub> y un heterociclo de 5 a 10 miembros en el que dichos carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R<sup>6</sup>;
- X<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre CR<sup>7</sup> y N;
- - - es un enlace opcional;
- Y se selecciona independientemente entre -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;
- 50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), y cicloalquilo C<sub>3-5</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;
- R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alquino C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(N-

CN)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(NH)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>9</sup>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>.

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y heterociclo 5 a 6 miembros, donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; como alternativa, R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>.

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, metilo, etilo e isopropilo;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4-6 miembros; opcionalmente, dos grupos R<sup>8</sup> adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>), F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>11</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

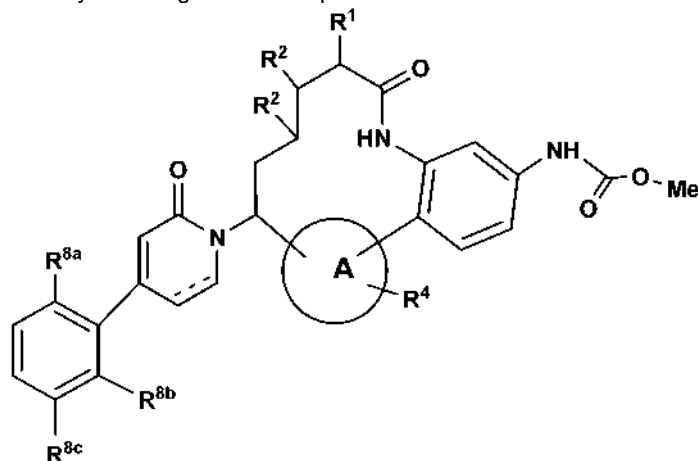
R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>;

m es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y 1;

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;

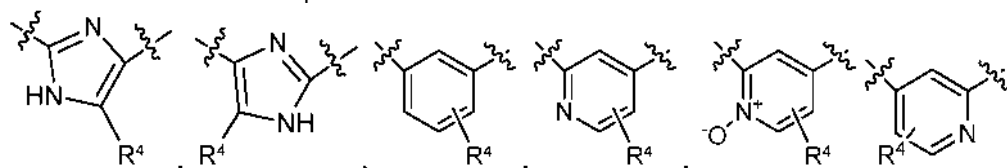
p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

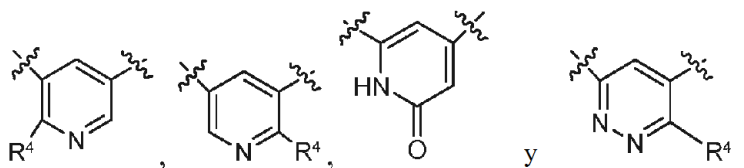
con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



(VIII)

en la que el anillo A se selecciona independientemente entre





--- es un enlace opcional;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre H, hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H e hidroxilo;

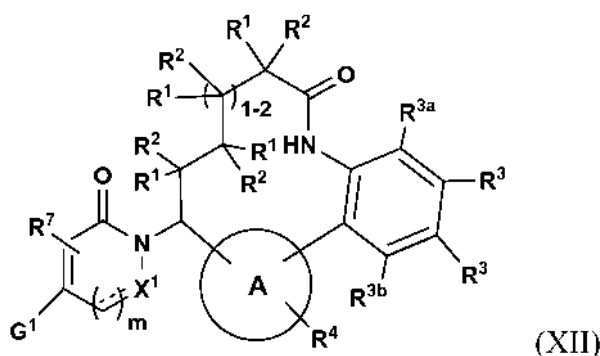
5 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Oalquilo C<sub>1-4</sub> y CN;

R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl y Br;

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y F; y

R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, F y Cl.

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



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

15 el anillo A se selecciona independientemente entre fenilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros;  
G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y un heterociclo de 5 a 6 miembros en el que dicho arilo, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> e hidroxilo;

20 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(N-CN)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(NH)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CHNR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHS(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHS(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente entre H y halógeno;

R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno y CN;

30 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

35 R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, =O, NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en el que dicho cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

Opcionalmente, dos grupos R<sup>8</sup> adyacentes se toman juntos para formar un carbociclo o heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>), O y S(O)<sub>p</sub>, en el que dicho carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con OH, NH<sub>2</sub>, halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

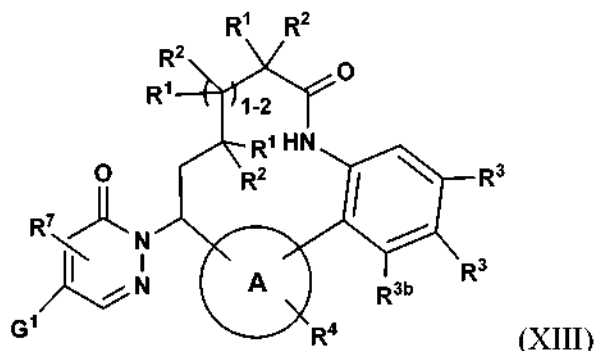
45 m es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y 1;

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2;

p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; y

otras variables son como se definen en la Fórmula (XI) anterior.

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



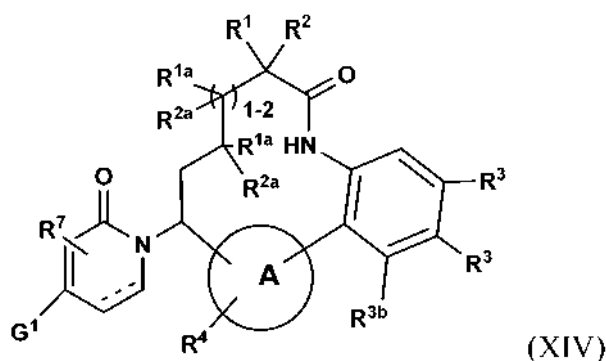
5

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

- el anillo A se selecciona independientemente entre fenilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros;
- 10  $G^1$  se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y un heterociclo de 5 a 6 miembros en el que dicho arilo, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 1-4  $R^8$ ;
- $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre H, halógeno,  $CF_3$ , alquilo  $C_{1-6}$  e hidroxilo;
- $R^3$  se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido con  $R^6$ ), alqueno  $C_{2-4}$  (opcionalmente sustituido con  $R^6$ ), CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_n-OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ,  
 15  $-(CH_2)_n-NHC(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(O)R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$ ,  $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^5C(S)NR^5C(O)R^5$ ,  
 $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NHS(O)_pR^{12}$ ,  $-(CH_2)_n-NHS(O)_pNR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ;
- 20  $R^{3b}$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN,  $C(O)OH$  y  $C(O)O$ alquilo  $C_{1-4}$ ;
- $R^4$  se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $CF_3$ , CN, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ;
- 25  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo),  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ; como alternativa, dos grupos  $R^5$  adyacentes se toman juntos para formar un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con  $R^6$ ;
- $R^7$  se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;
- 30  $R^6$  se selecciona independientemente entre OH,  $NH_2$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)O$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n-O$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $=O$ ,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^{10}$ ;
- $R^8$  se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN,  $NH_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y heterociclo de 4-6 miembros;
- Opcionalmente, dos grupos  $R^8$  adyacentes se toman juntos para formar un carbociclo o heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo  $C_{1-4}$ ), O y  $S(O)_p$ , en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con OH,  $NH_2$ , halógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 35 n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; y  
 p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2;

40 otras variables son como se definen en la Fórmula (XII) anterior.

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



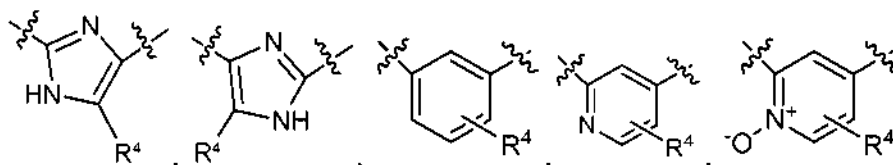
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

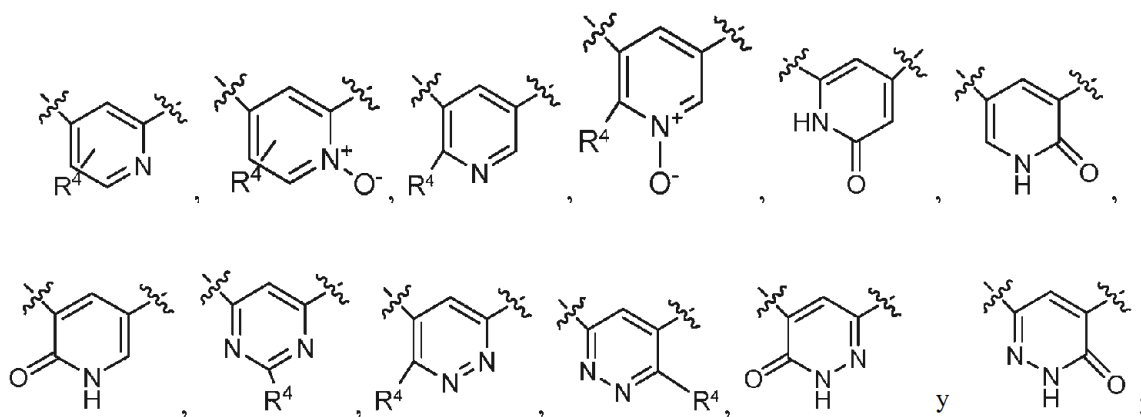
- 5 el anillo A se selecciona entre fenilo, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, piridona y piridazinona;  
 G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirazinilo,  
 pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo,  
 triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo y oxadiazolilo, cada uno sustituido con 1-4 R<sup>8</sup>;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi e hidroxilo;  
 10 R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> se seleccionan independientemente entre H, F e hidroxilo;  
 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con  
 R<sup>6</sup>), alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alquino C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), CN, NO<sub>2</sub>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>,  
 15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(NH)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  
 R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes forman un heterociclo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;  
 R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, F, CN, C(O)OH y C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente  
 20 sustituidos con R<sup>5</sup>;  
 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo,  
 alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde  
 dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;  
 R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 25 C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho  
 cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;  
 R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H y metilo;  
 R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo, haloalquilo,  
 30 alcoxi, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

otras variables son como se definen en la Fórmula (XII) anterior.

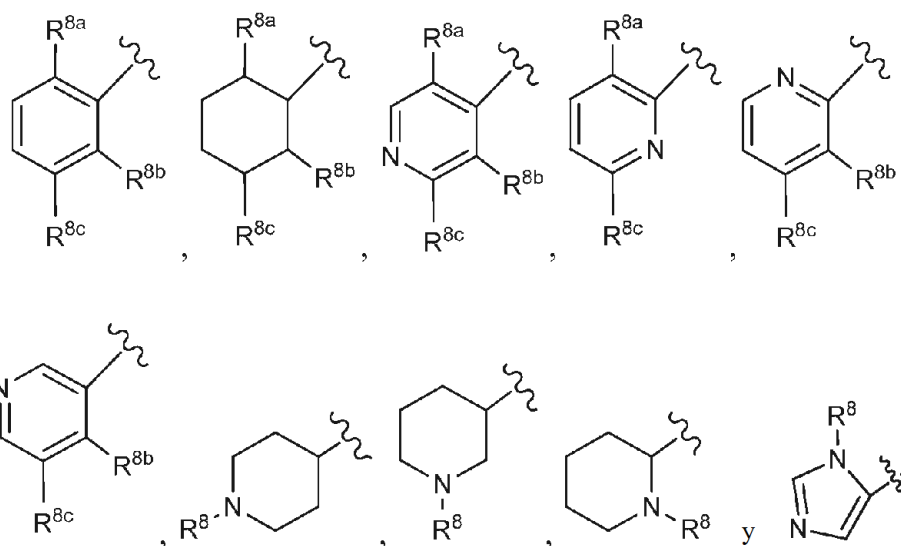
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XIV) o estereoisómeros, tautómeros,  
 sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 35 el anillo A se selecciona independientemente entre





G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre



5

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;

R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> se seleccionan independientemente entre H, F y OH;

10 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes forman un heterociclo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

15 R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, F, CN, C(O)OH, y C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

20 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H y metilo;

25 R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros.

R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y halógeno; y

30 R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi, NH<sub>2</sub> y haloalcoxi;

otras variables son como se definen en la Fórmula (XIV) anterior.



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

5  $R^3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno  $C_{2-4}$  (opcionalmente sustituido con  $R^6$ ), CN,  $-(CH_2)_n-OR^5$ ,  $NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ,  $-NHC(O)OR^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NHC(O)NR^5R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^5$ ,  $-NHC(S)NHC(O)R^5$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ;

10  $R^{3b}$  se selecciona independientemente entre H, F, CN, C(O)OH y C(O)Oalquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo),  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ; y

15  $R^6$  se selecciona independientemente entre OH,  $NH_2$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)Oalquilo C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n-Oalquilo C_{1-4}$ , =O, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclo de 4 a 10 miembros, -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en el que dicho cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^{10}$ ;

otras variables son como se definen en la Fórmula (XIV) anterior.

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

25  $R^3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno  $C_{2-4}$  (opcionalmente sustituido C(O)OH), CN,  $-(CH_2)_n-OR^5$ ,  $NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ,  $-NHC(O)OR^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NHC(O)NR^5R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^5$ ,  $-NHC(S)NHC(O)R^5$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-6 miembros seleccionado entre triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con  $R^6$ ;

30  $R^{3b}$  se selecciona independientemente entre H, F, CN, C(O)OH y C(O)Oalquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo),  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-6 miembros seleccionado entre pirazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, oxanilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con  $R^6$ ; y

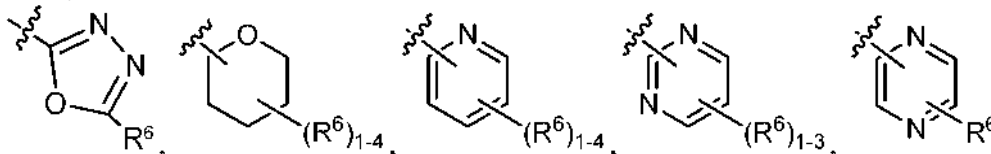
35  $R^6$  se selecciona independientemente entre OH,  $-(CH_2)_n-OH$ ,  $NH_2$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)Oalquilo C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n-Oalquilo C_{1-4}$ , =O, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^{10}$ ;

otras variables son como se definen en la Fórmula (XIV) anterior.

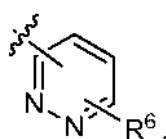
40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XIV) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

45  $R^3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno  $C_{2-4}$  (opcionalmente sustituido con C(O)OH), CN,  $-(CH_2)_n-OR^5$ ,  $NHR^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ,  $-NHC(O)OR^5$ ,  $-NHC(O)R^5$ ,  $-NHC(O)NR^5R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^5$ ,  $-NHC(S)NHC(O)R^5$ ,  $-NHS(O)_2$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-6 miembros seleccionado entre triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con  $R^6$ ;

$R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}-OH$ ,  $-(CH_2)_{1-3}-Oalquilo C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}-C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{1-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}-NH_2$ ,  $-(CH_2)_{1-3}-NH$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}-N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-6 miembros seleccionado entre



50 y

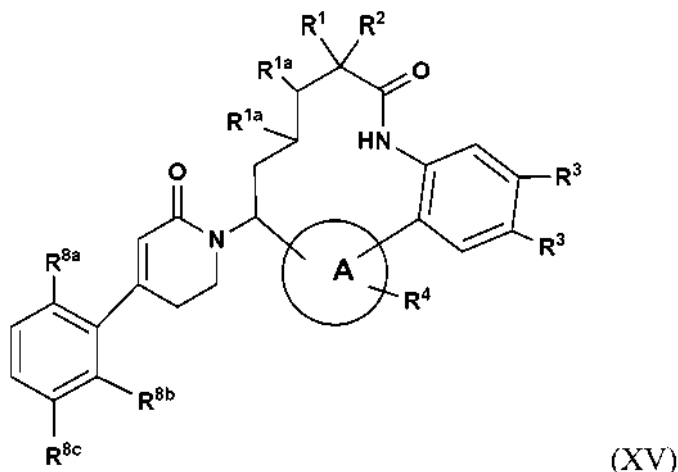


55  $R^6$  se selecciona independientemente entre H,  $-(CH_2)_n-OH$ ,  $NH_2$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_n-CN$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)Oalquilo C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n-Oalquilo C_{1-4}$ , =O, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclo de 4 a 10 miembros, -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en el que dicho cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente

sustituidos con R<sup>10</sup>;

otras variables son como se definen en la Fórmula (XIV) anterior.

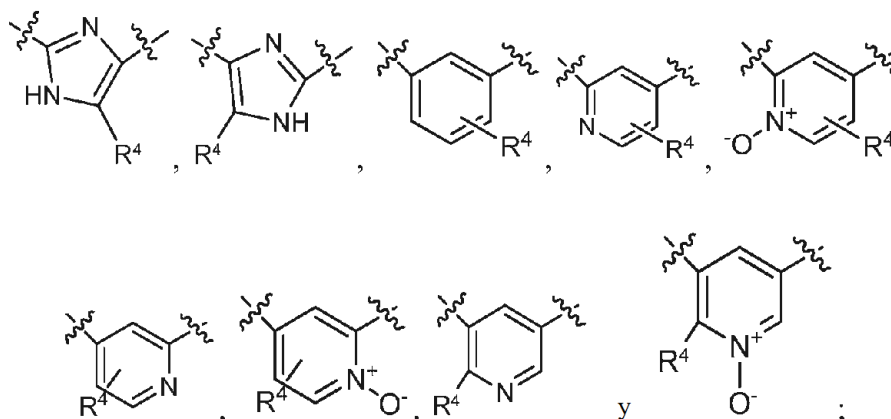
5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XV):



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

10

el anillo A se selecciona independientemente entre



15

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi e hidroxilo;

R<sup>1a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F e hidroxilo;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido C(O)OH), CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4-6 miembros seleccionado entre triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

20

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

25

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

30

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en el que dicho cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y F;

R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH<sub>3</sub>; y

35

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2;

otras variables son como se definen en la Fórmula (XIV) anterior.

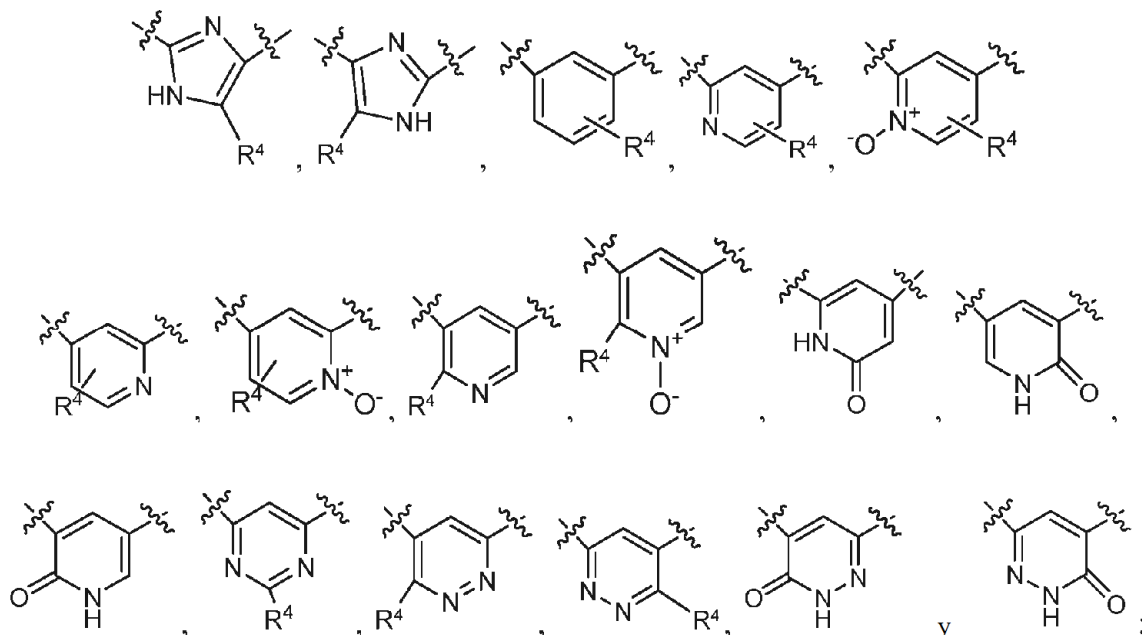
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XV) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 5  $R^{8a}$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros seleccionado entre pirazol, triazol, tetrazol, piridina, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>10</sup>;
- 10  $R^{8b}$  se selecciona independientemente entre H y F;
- $R^{8c}$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH<sub>3</sub>;

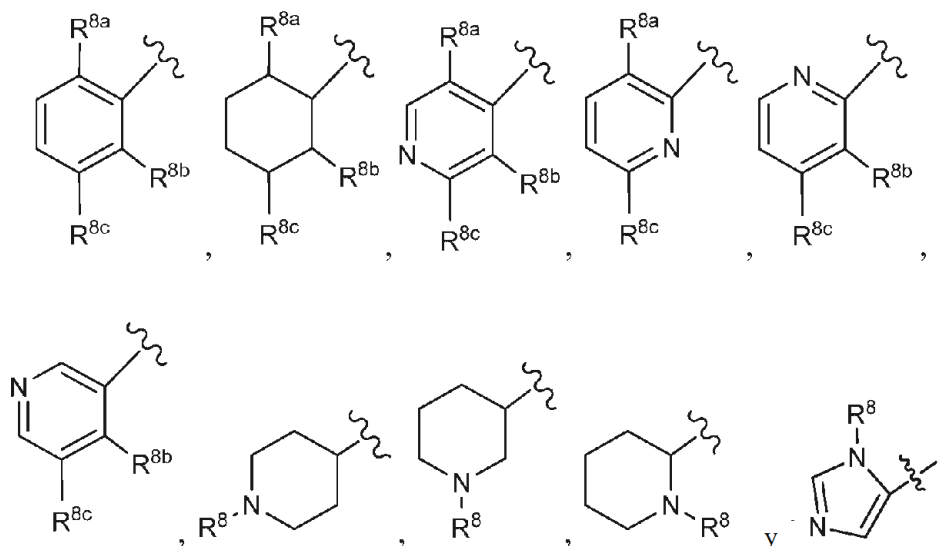
otras variables son como se definen en la Fórmula (XIV) anterior.

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

el anillo A se selecciona independientemente entre



- 20 el anillo B es un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 1-4 R<sup>3</sup>;
- G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre



R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, alqueno C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, alquino C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, CN, NO<sub>2</sub>,  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(N-CN)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(NH)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>9</sup>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>,  
 10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
 10 -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; como alternativa, R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>.

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>), en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros.

R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y halógeno; y

R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi, NH<sub>2</sub> y haloalcoxi;

R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>11</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>;

m es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y 1;

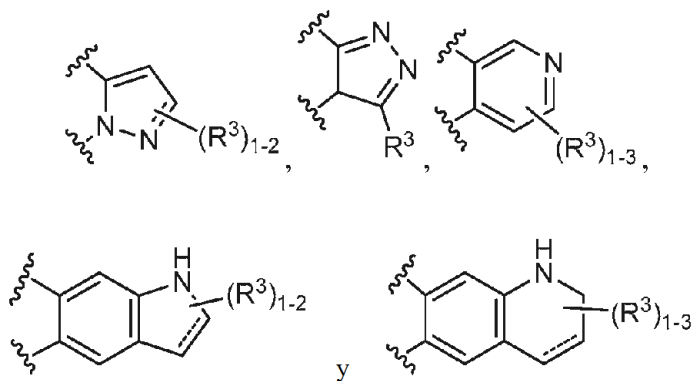
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2;

otras variables son como se definen en la Fórmula (XI) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XI) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

el anillo B se selecciona entre

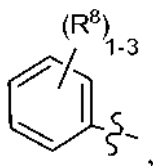


--- es un enlace opcional;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup> y carbociclo C<sub>3-10</sub>; y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

otras variables son como se definen en la Fórmula (XI) anterior.

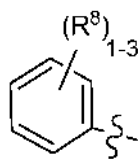
En una realización, G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



5

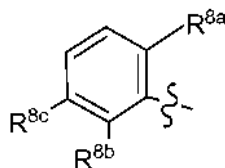
en la que R<sup>8</sup> se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y heterociclo de 4-6 miembros.

10 En otra realización, G<sup>1</sup> es



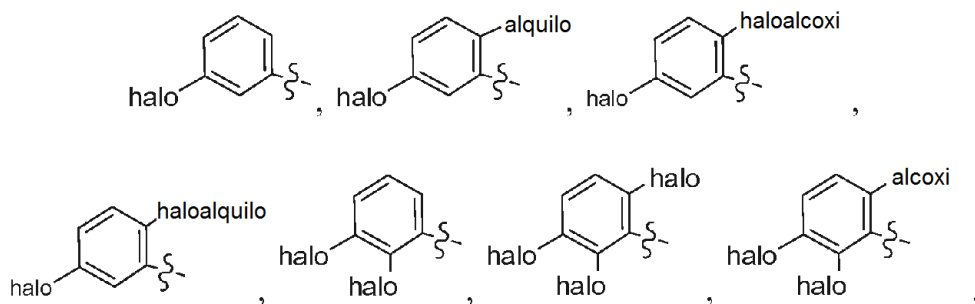
15 en la que R<sup>8</sup> se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, metilo, etilo, CF<sub>3</sub> CHF<sub>2</sub>, OMe, OEt, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros.

En otra realización, G<sup>1</sup> es

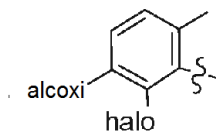


20

y se selecciona entre el grupo que consiste en

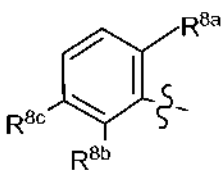


25 y



En otra realización, G<sup>1</sup> es

30



5 en la que R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> y R<sup>8c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> y OCHF<sub>2</sub>.

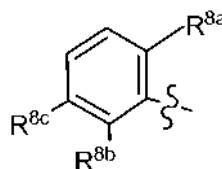
En otra realización, R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, F, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub> y heterociclo de 4-6 miembros.

10 En otra realización, R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, F y Cl.

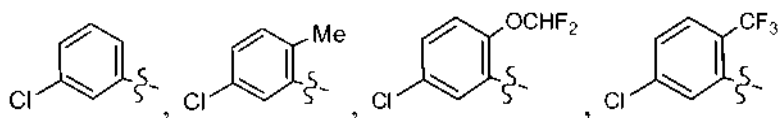
En otra realización, R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y F.

En otra realización, R<sup>8c</sup> es Cl.

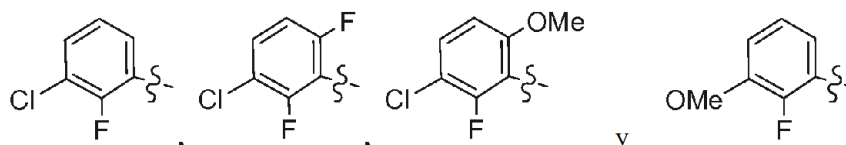
15 En otra realización, G<sup>1</sup> es



20 y se selecciona entre el grupo que consiste en

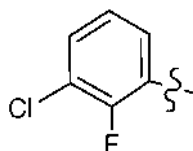


y



25

En otra realización, G<sup>1</sup> es

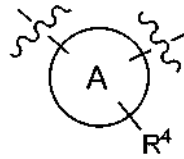


30

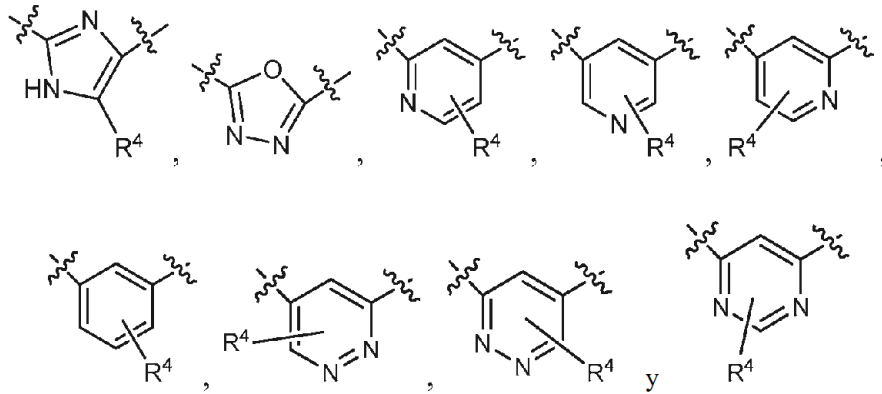
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (XI), (XIa), (XIb), (XII), (XIII), (XIV) y (XV) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en las que el anillo A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en imidazol, oxadiazol, piridina, piridinona, piridazina, piridazinona y fenilo.

35

En otra realización,

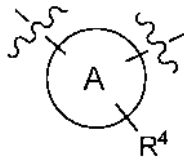


se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



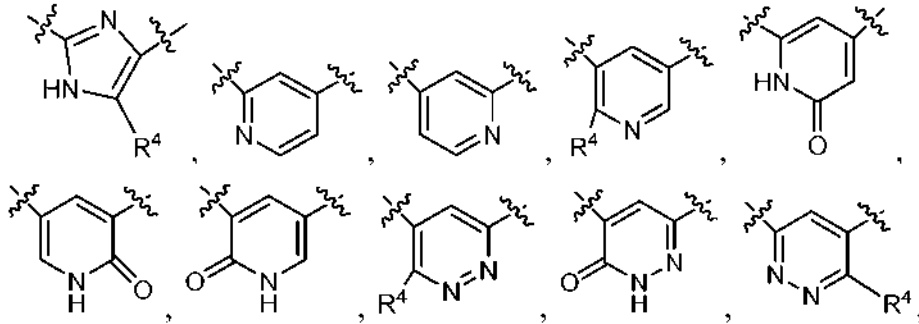
5

En otra realización,



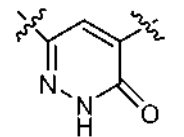
10

se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



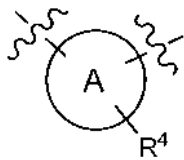
15

y

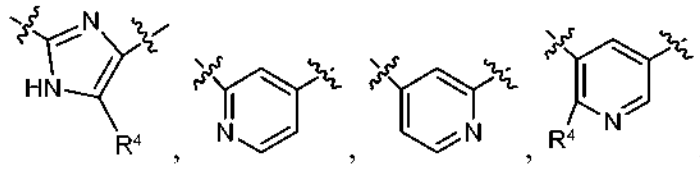


20

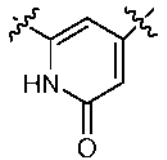
En otra realización,



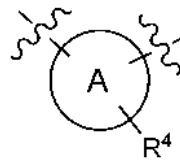
se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



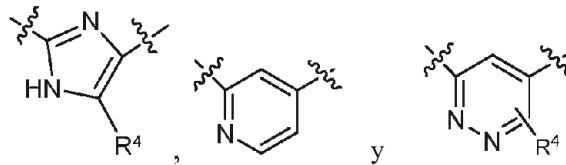
5 y



10 En otra realización más,

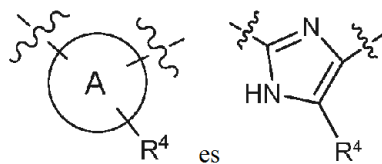


se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



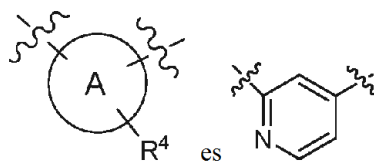
15

En otra realización,



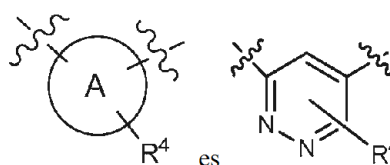
20

En otra realización,



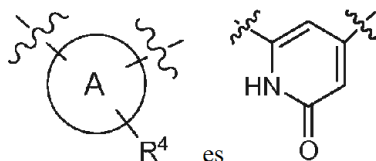
25

En otra realización,



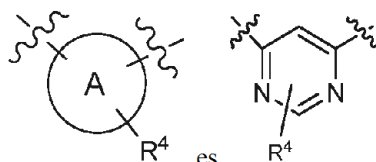
En otra realización,





En otra realización,

5



En otra realización,  $R^1$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, OH y alquilo  $C_{1-4}$ .

10 En otra realización,  $R^1$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y metilo, etilo e isopropilo.

En una realización,  $R^2$  se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_{1-4}$ .

15

En otra realización,  $R^2$  se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en H y metilo.

En otra realización, uno de  $R^1$  y  $R^2$  es H y el otro es metilo;

En otra realización,  $R^1$  y  $R^2$  son juntos =O;

20 En una realización,  $R^3$  se selecciona independientemente entre H, NO,  $NO_2$ , =O, halógeno, haloalquilo, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido con  $R^6$ ), alqueno  $C_{2-4}$  (opcionalmente sustituido con  $R^6$ ), alquino  $C_{2-4}$  (opcionalmente sustituido con  $R^6$ ), CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_n-OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)C(O)R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ ,  $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9(S)NR^9C(O)R^5$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ ,

25  $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ; opcionalmente, dos grupos  $R^3$  adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con  $R^6$ ;  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo),  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ; como alternativa,  $R^5$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con  $R^6$ .

35 En otra realización,  $R^3$  es  $NHR^5$ ;  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo),  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ .

En otra realización,  $R^3$  es  $NHR^5$ ;  $R^5$  es alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo.

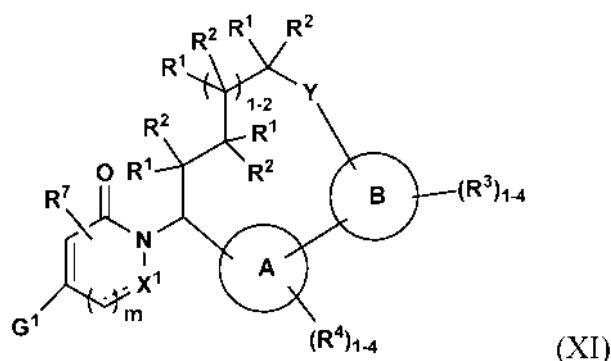
40 En otra realización  $R^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno,  $NHC(O)O$ -alquilo  $C_{1-4}$ , CN, OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ ;  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-(CH_2)_2CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-(CH_2)_2CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-NHCO$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-NHCO_2$ ( $CH_2$ )<sub>2</sub>O(alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-NHCO_2$ ( $CH_2$ )<sub>1-3</sub>O(alquilo  $C_{1-4}$ ),  $NHCO_2CH_2CH$ (alquil  $C_{1-4}$ )O(alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-NHCO_2$ ( $CH_2$ )<sub>1-2</sub>OH,  $-NHCO_2CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2NHCO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-NHC(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-NHC(O)N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>,  $NHC(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ )N[heterociclo de 5 a 6 miembros],  $-NHSO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-CONH_2$ ,  $-CONH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-CON$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub> y  $-CH_2CONH_2$ .

45

En otra realización,  $R^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno,  $NHC(O)O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CONH_2$ ,  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,  $COOH$ , CN, OH y O-alquilo  $C_{1-4}$ .

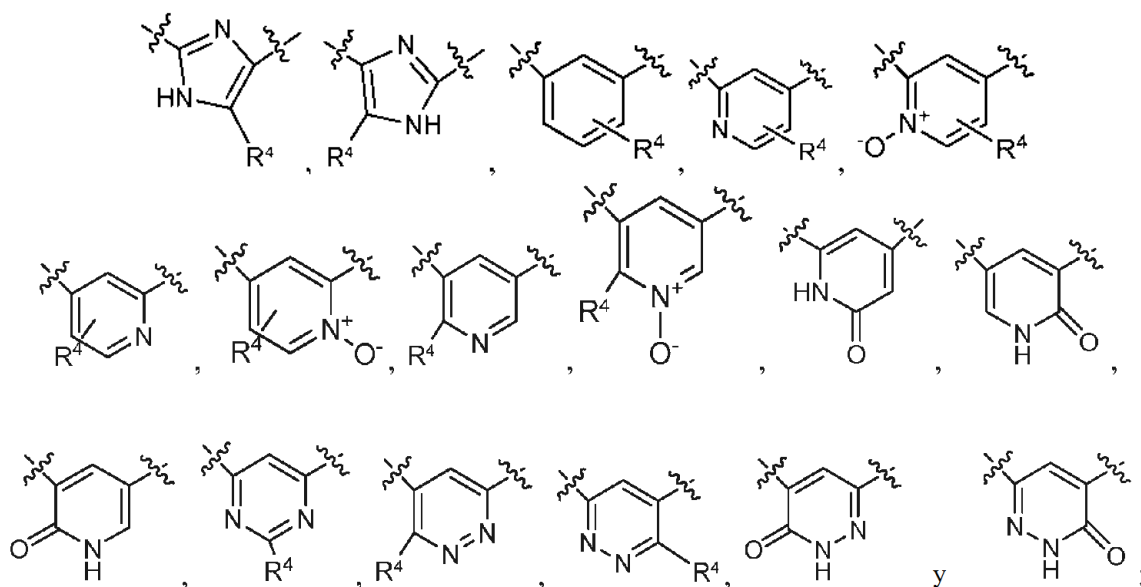
50 En otra realización,  $R^3$  es  $NHC(O)OR^5$ ,  $R^5$  es alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo, amina y amina sustituida.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XI):

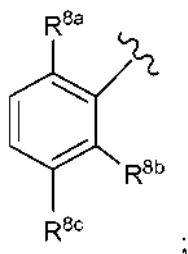


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

5 el anillo A se selecciona independientemente entre



10 el anillo B se selecciona independientemente entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en el que dicho arilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R<sup>3</sup>; G<sup>1</sup> es



15 X<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre CR<sup>7</sup> y N;  
 Y se selecciona independientemente entre -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;  
 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido  
 20 con R<sup>6</sup>, alqueno C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, alqueno C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, CN, NO<sub>2</sub>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(N-  
 CN)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(NH)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>9</sup>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>,  
 25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están  
 opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes en el carbociclo y heterociclo

pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

5 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; como alternativa, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

10 R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

15 R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y halógeno; y

R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi, NH<sub>2</sub> y haloalcoxi;

R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>11</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente

25 sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>;

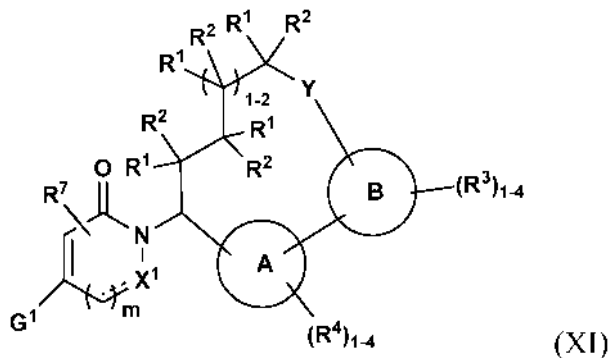
m es un número entero de 1;

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

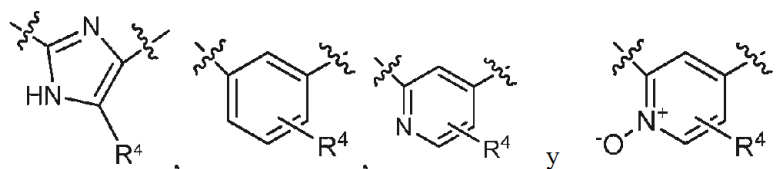
30

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XI):



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

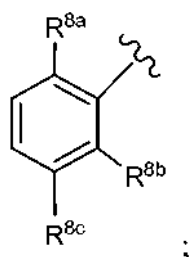
el anillo A se selecciona independientemente entre



40

el anillo B se selecciona independientemente entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en el que dicho arilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R<sup>3</sup>;

G<sup>1</sup> es



X<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre CR<sup>7</sup> y N;

Y se selecciona independientemente entre -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, alqueno C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; como alternativa, R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y halógeno; y

R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi, NH<sub>2</sub> y haloalcoxi;

R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>11</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

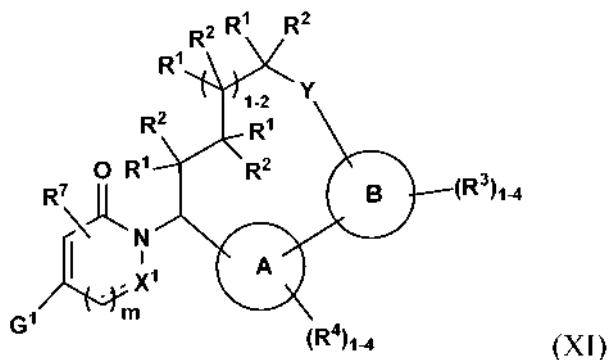
R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>;

m es un número entero de 1;

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;

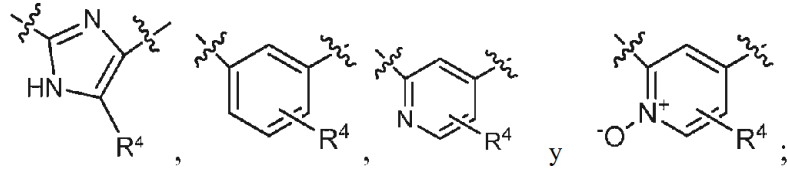
p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XI):



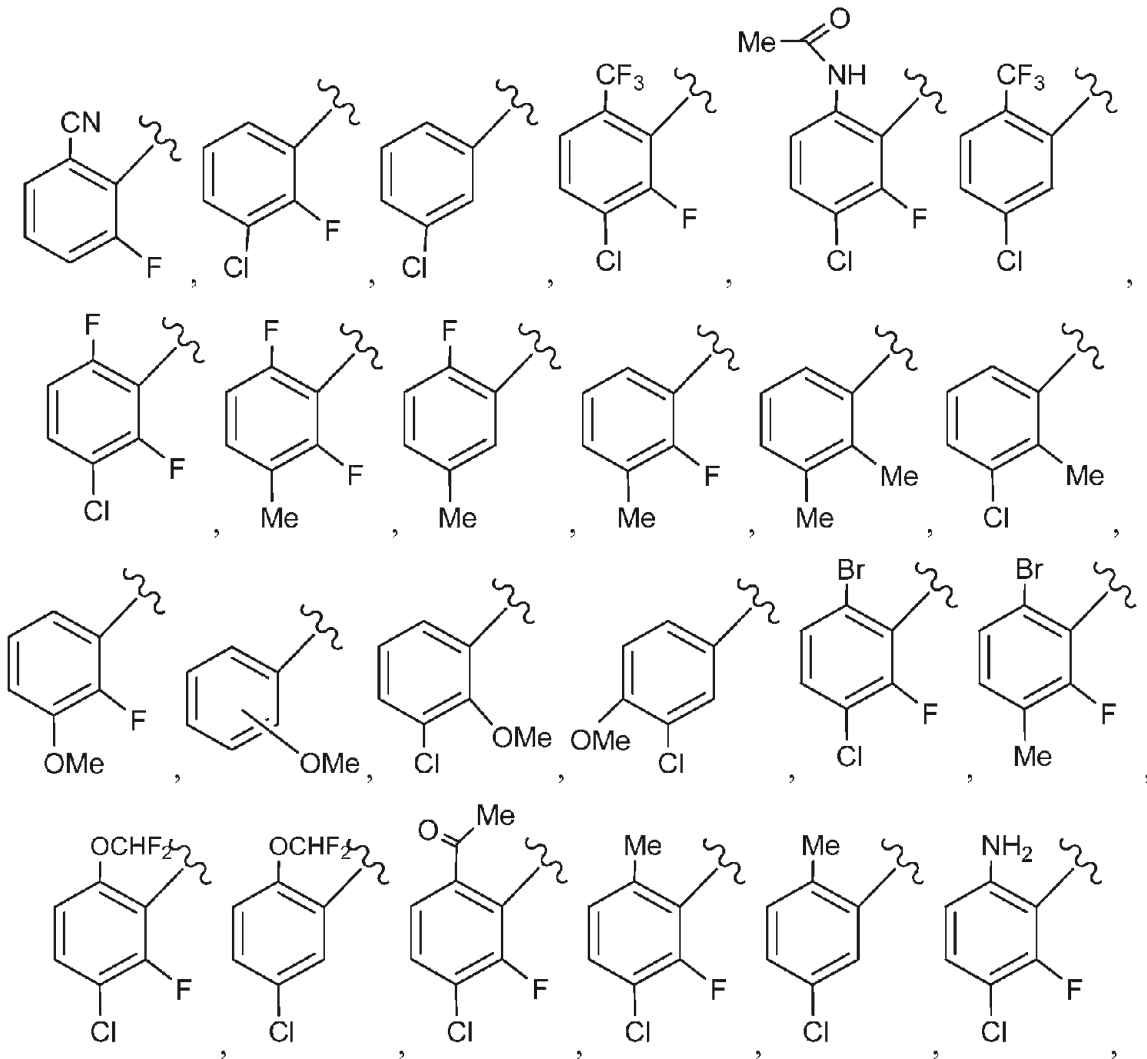
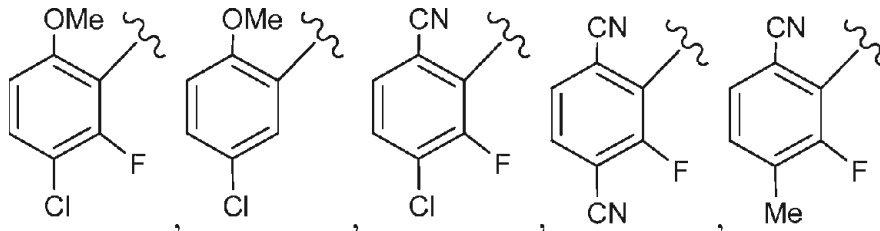
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

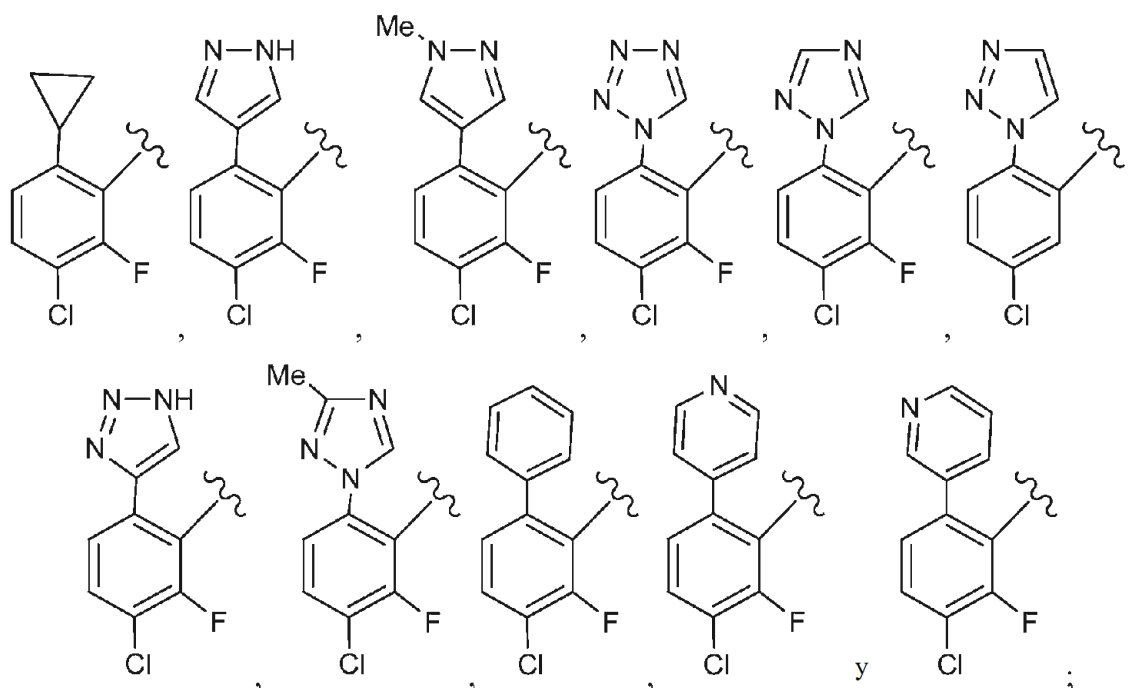
el anillo A se selecciona independientemente entre



el anillo B se selecciona independientemente entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en el que dicho arilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R<sup>3</sup>;

G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre





$X^1$  se selecciona independientemente entre  $CR^7$  y N;

Y se selecciona independientemente entre  $-NH-C(O)-$  y  $-C(O)-NH-$ ;

5  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;

$R^3$  se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, haloalquilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con  $R^6$ , alqueno  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido con  $R^6$ , alquino  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido con  $R^6$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_n-OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ; opcionalmente, dos grupos  $R^3$  adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con  $R^6$ ;

10

$R^4$  se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-C(O)N$ (alquilo  $C_{1-4}$ ) $_2$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ;

15

$R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ; como alternativa,  $R^5$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con  $R^6$ ;

20

$R^6$  se selecciona independientemente entre OH, =O,  $-(CH_2)_nNH_2$ ,  $-(CH_2)_nCN$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)O$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n-O$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$ ,  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros y  $-O$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^{10}$ ;

25

$R^7$  se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

$R^9$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{10}$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con  $R^{11}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_n-O$ alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-(CH_2)_n-OR^{11}$  y  $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$ ;

30

$R^{11}$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo, o  $R^{11}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{12}$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con  $R^{11}$ ;

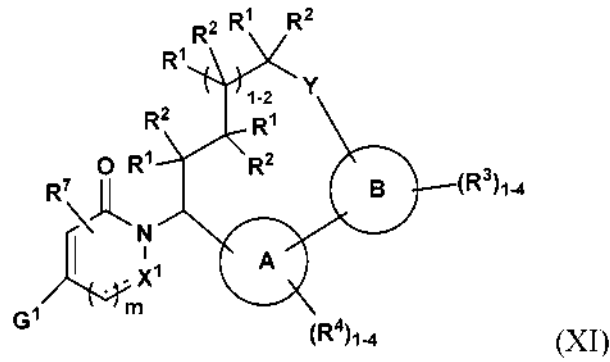
m es un número entero de 1;

35

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;

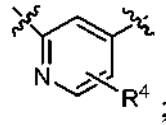
p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XI):

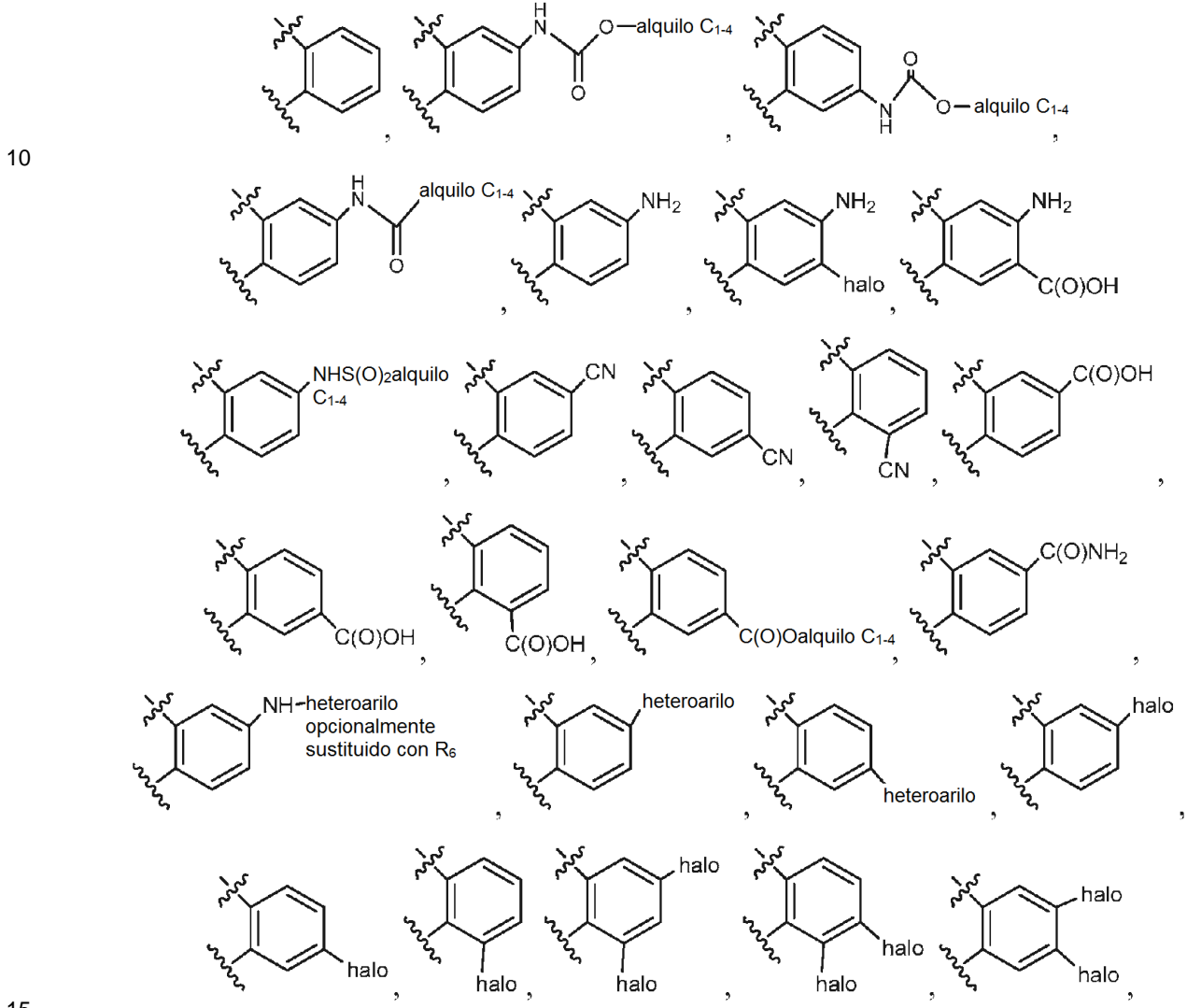


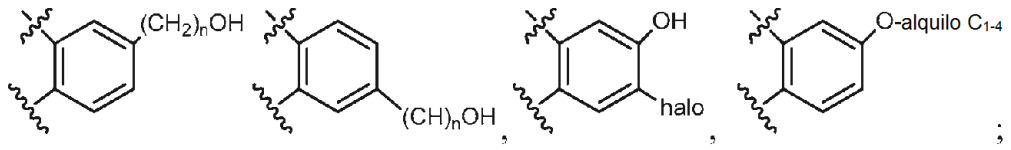
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

5 el anillo A es

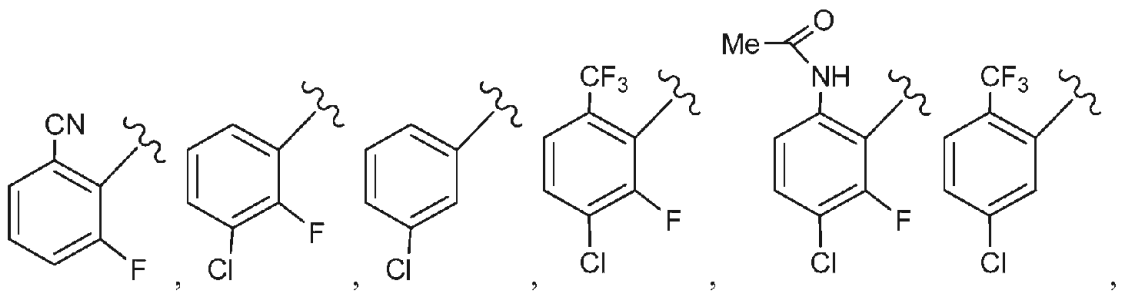
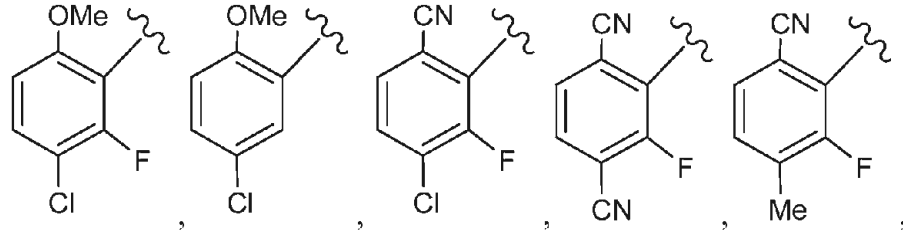


el anillo B se selecciona independientemente entre

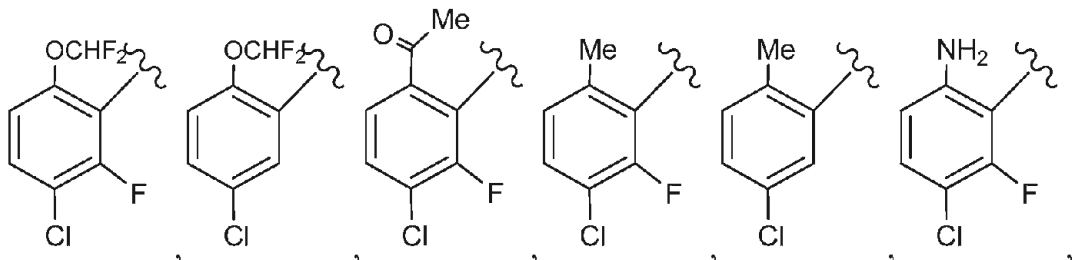
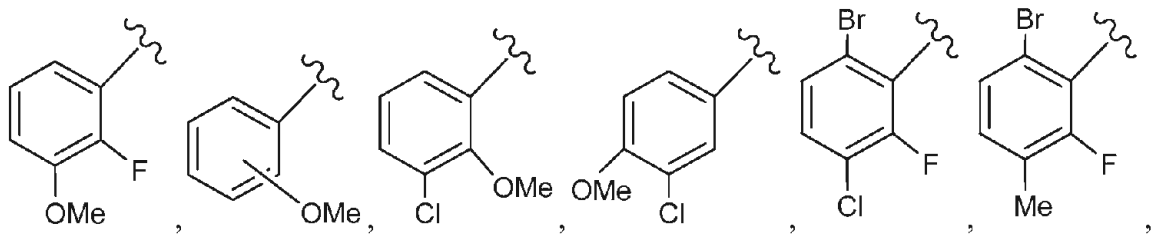
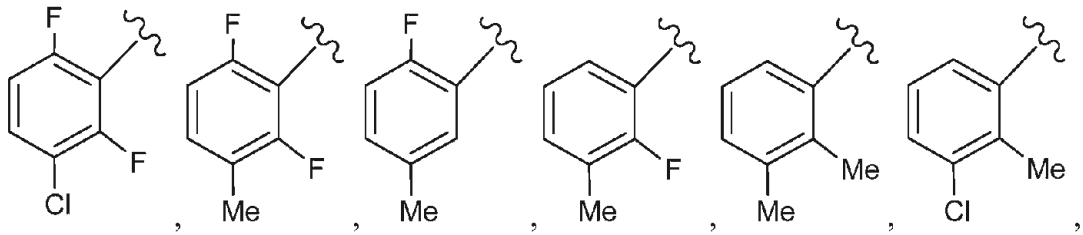




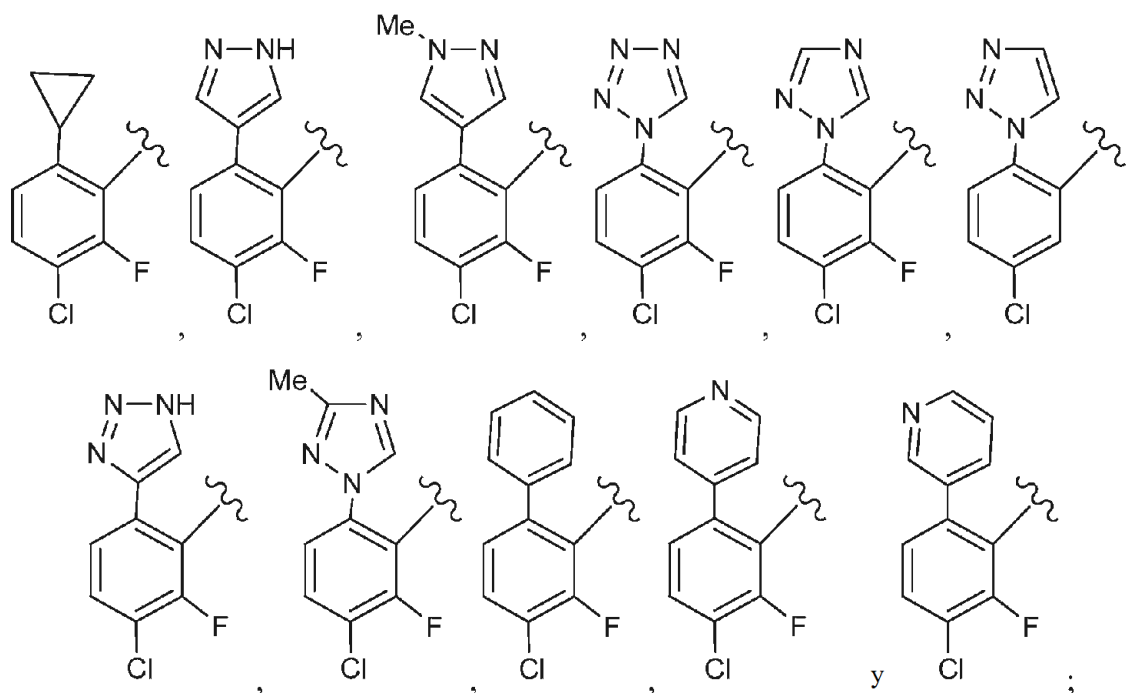
G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre



5

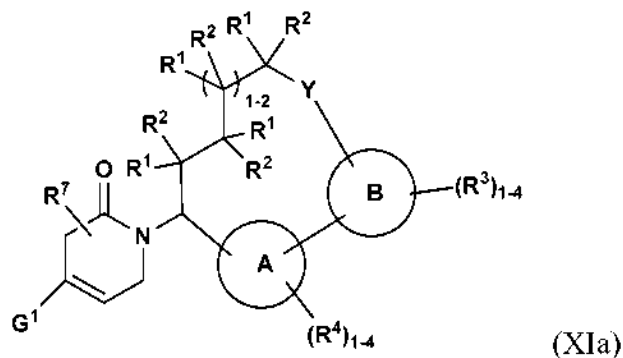






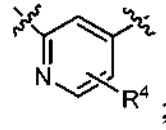
- 5  $X^1$  se selecciona independientemente entre  $CR^7$  y N;  
 Y se selecciona independientemente entre  $-NH-C(O)-$  y  $-C(O)-NH-$ ;  
 $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;  
 $R^4$  se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,  
 $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $-C(O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros,  
 donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ;  
 10  $R^6$  se selecciona independientemente entre OH, =O,  $-(CH_2)_nNH_2$ ,  $-(CH_2)_nCN$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_n-$   
 $C(=O)OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)O\text{alquilo } C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n-O\text{alquilo } C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n\text{-carbociclo } C_{3-10}$ ,  $-(CH_2)_n\text{-heterociclo de 4 a 10 miembros}$  y  $-O\text{-heterociclo de 4 a 10 miembros}$ , en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^{10}$ ;  
 $R^7$  se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;  
 15  $R^{10}$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con  $R^{11}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ ,  
 alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_n\text{-cicloalquilo } C_{3-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_n-O\text{alquilo } C_{1-5}$ ,  $-(CH_2)_n-OR^{11}$  y  
 $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$ ;  
 $R^{11}$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo, o  $R^{11}$  y  $R^{11}$   
 20 junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente  
 sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 m es un número entero de 1;  
 n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;  
 p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

25 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XIa):

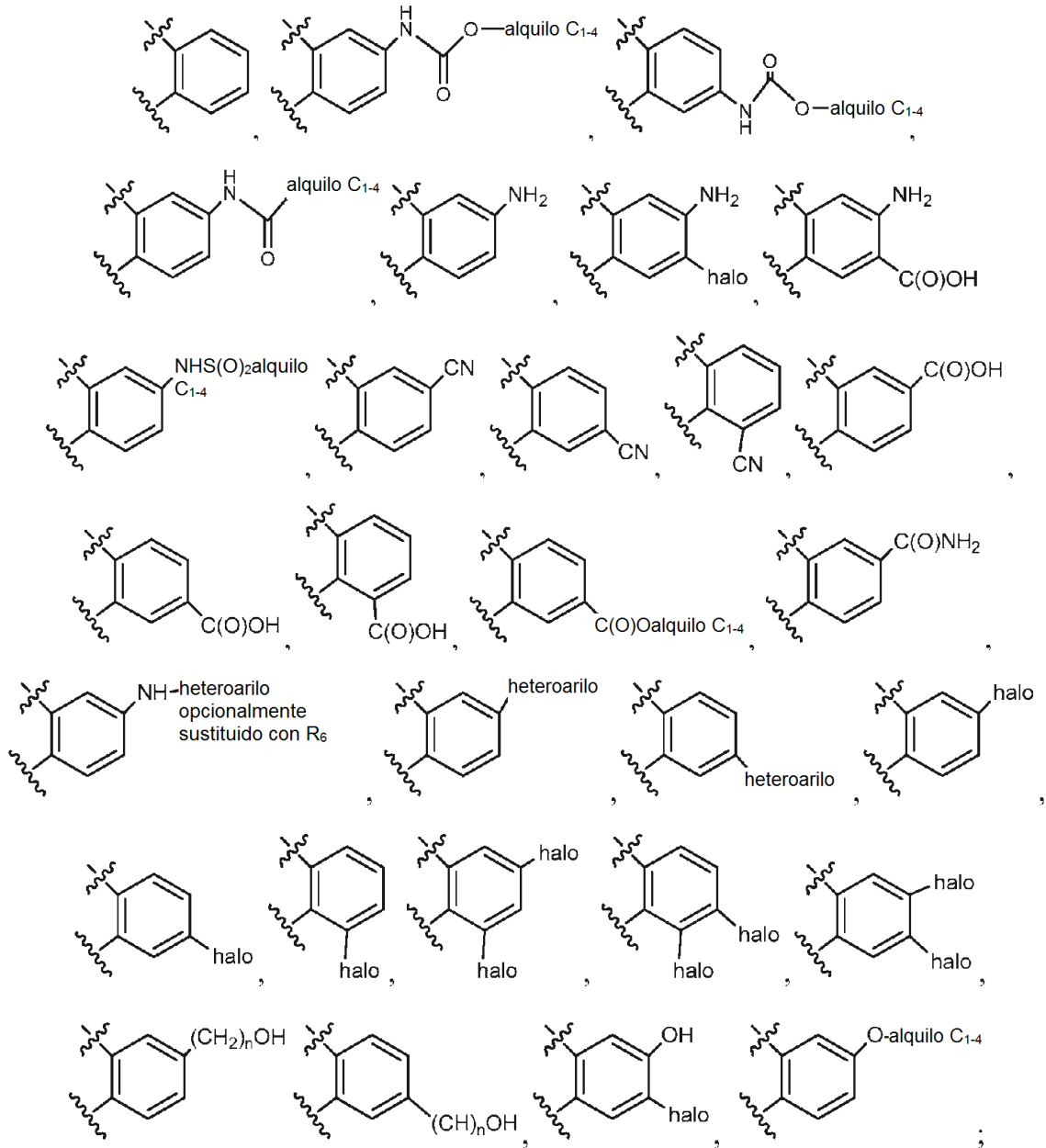


30 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

el anillo A es

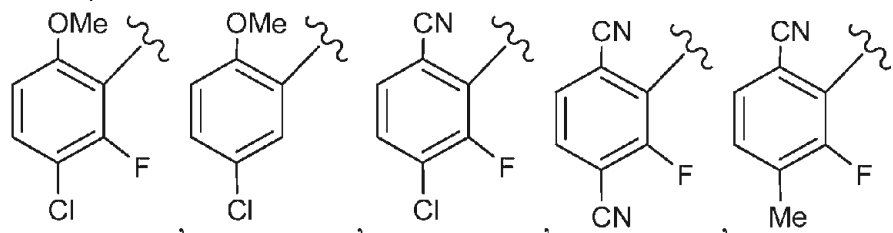


5 el anillo B se selecciona independientemente entre

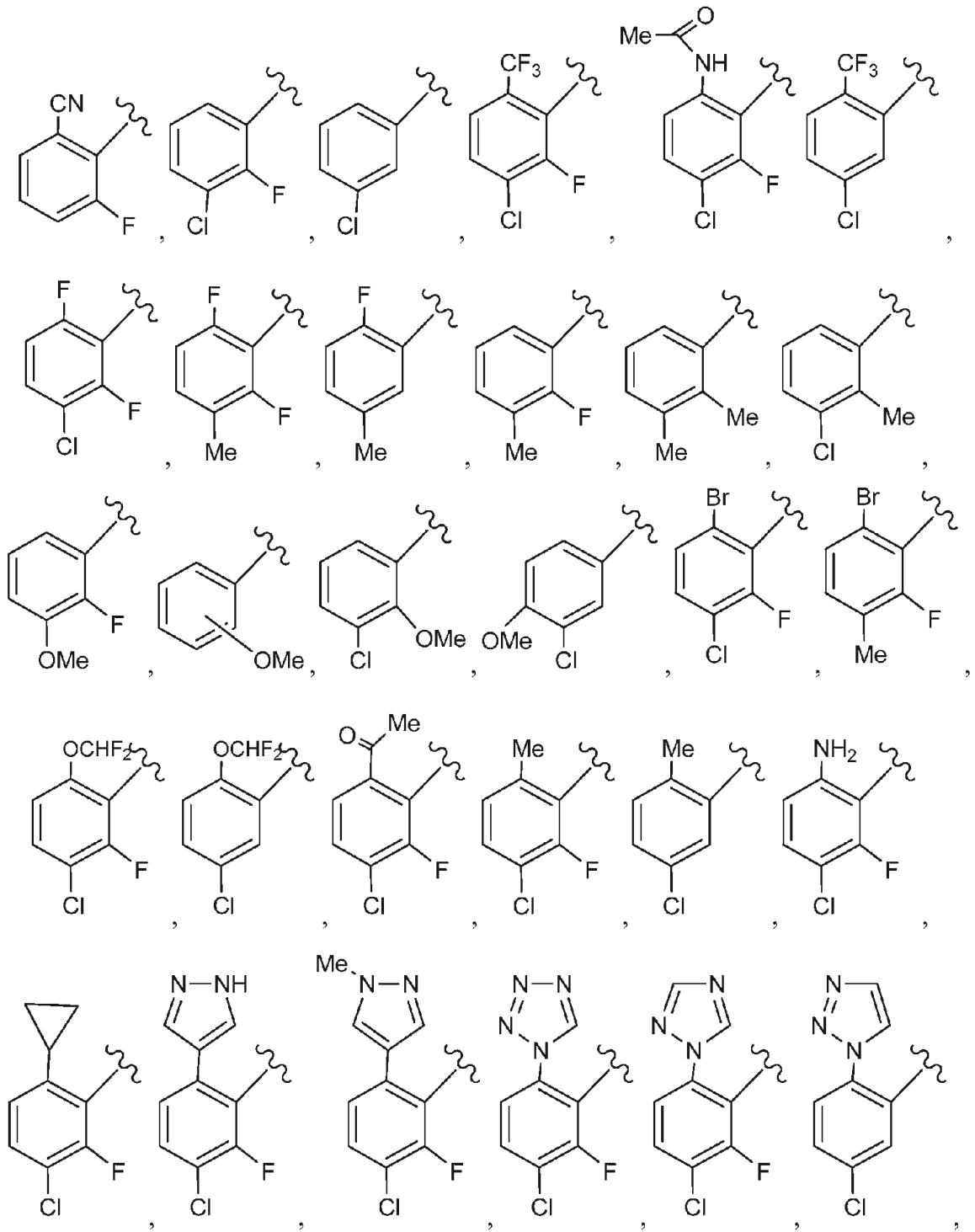


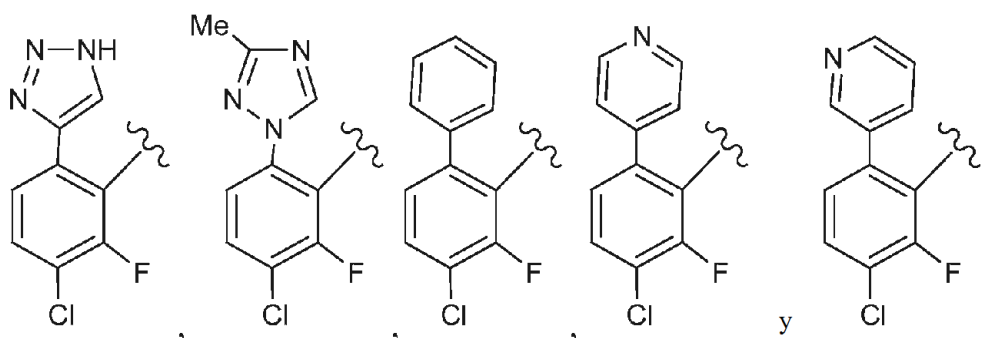
10

G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre



15





R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>11</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

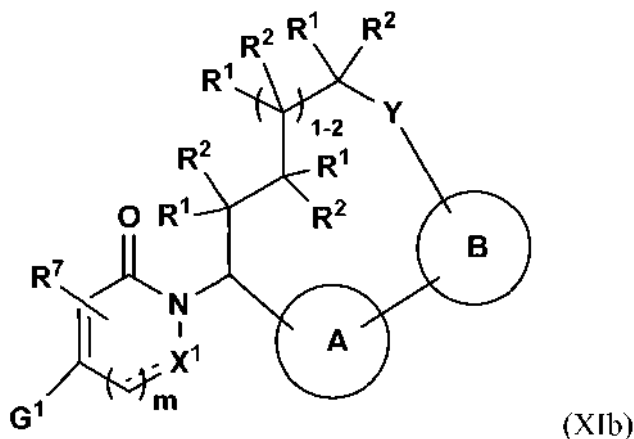
R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

m es un número entero de 1;

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;

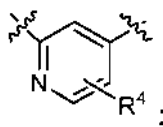
p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XIb):

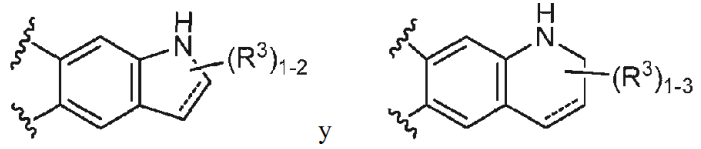
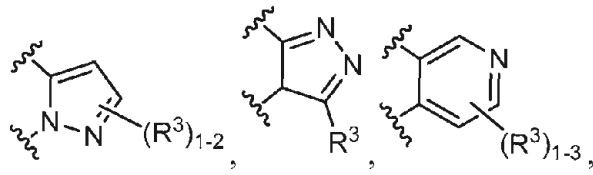


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

el anillo A es

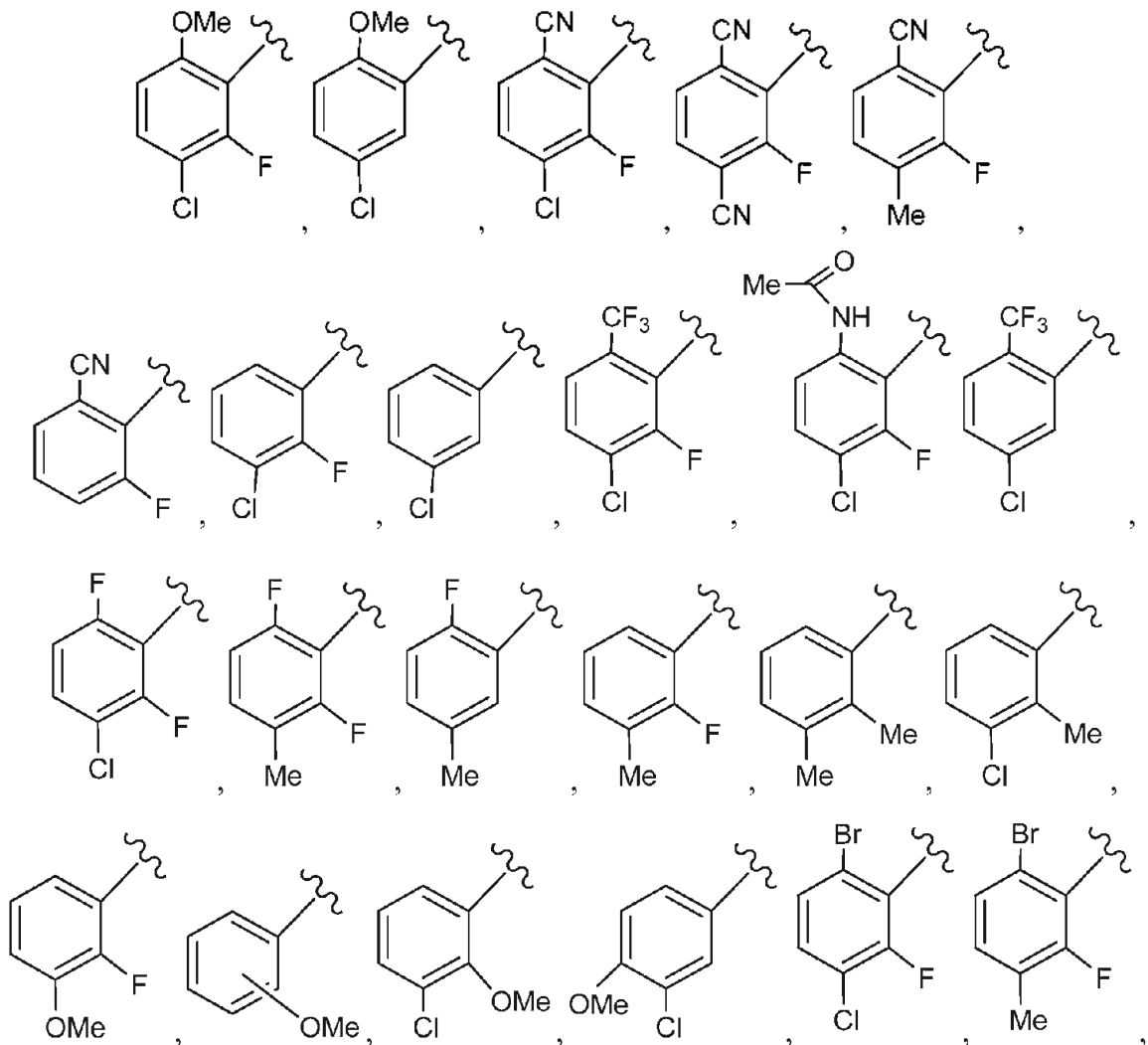


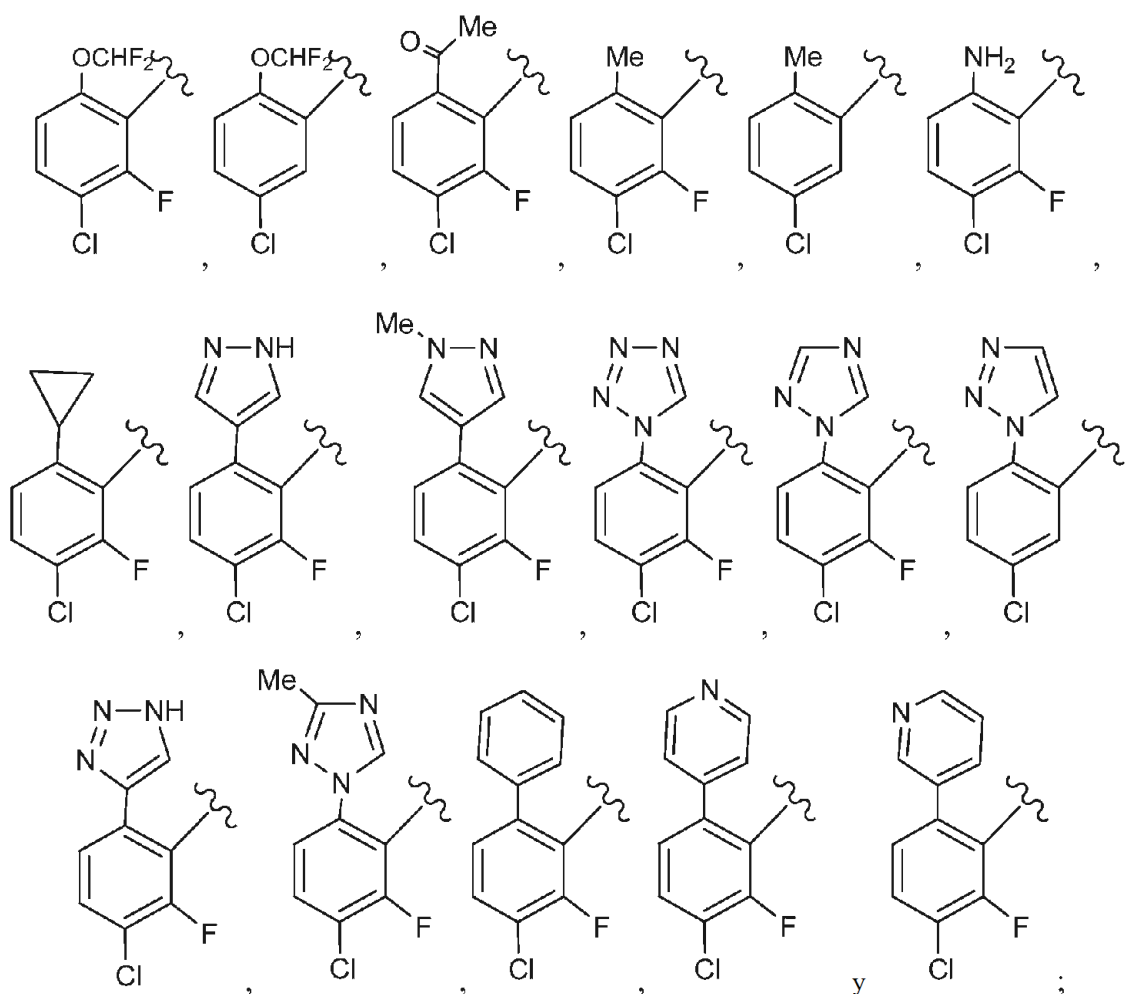
el anillo B se selecciona entre



--- es un enlace opcional;  
 $G^1$  se selecciona independientemente entre

5





Y se selecciona independientemente entre -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;
- R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, alqueno C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, alquino C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>.
- 10 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;
- 15 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; como alternativa, R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;
- 20 R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;
- 25 R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;
- R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>11</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;
- 30 R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>;  
 m es un número entero de 1;  
 n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;  
 p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

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

10 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Factor Xla o calicreína plasmática Ki ≤ 10 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Factor Xla o calicreína plasmática Ki ≤ 1 μM.

15 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Factor Xla o calicreína plasmática Ki ≤ 0,5 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Factor Xla o calicreína plasmática Ki ≤ 0,1 μM.

20 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

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

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

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

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

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

50 En otra 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 necesita dicho 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 estos.

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

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

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

65 En otra realización, la presente invención 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 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 donde 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, indomethacin, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, desulfatohirudin, activador plasminógeno tisular, activador plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es, al menos, un inhibidor plaquetario. Preferentemente, los inhibidores plaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de estos.

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, pero sin limitación, angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por dispositivos, implantes o procedimientos médicos en donde la sangre está expuesta a una superficie arterial que promueve la trombosis.

En otra realización, la presente invención 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 el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno inflamatorio que comprende administrar a un paciente que necesita dicho 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 este. Los ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en un método para la profilaxis de una enfermedad o afección en donde 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 de aquellos.

La enfermedad o la afección en donde 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* cardiopulmonar.

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

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

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 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.

### 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 estos, 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 pueden prepararse mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de partida 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 sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

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

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

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

Como se usan en el presente documento, los términos "alquilo" o "alquileno" incluyen grupos de hidrocarburo saturados alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquilo C<sub>1-10</sub>" (o alquileno) incluyen grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" indican un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con, al menos, un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, 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 C<sub>0</sub>" o "alquileno C<sub>0</sub>", denotan un enlace directo.

Los términos "alquinilo" o "alquinileno" pretenden incluir 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 C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o alquinileno) incluyen grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Los términos "alcoxi" o "alquiloxi" se refieren a un grupo --O--alquilo. Las expresiones "alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi) incluyen grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con la cantidad de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. 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, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se ha definido anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" incluyen grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se ha definido anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de

carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxialquilo", se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi.

5

Como se usa en el presente documento, el término "amino" se refiere a  $-NH_2$ .

Como se usa en el presente documento, la expresión "amino sustituido" se refiere a los términos definidos más adelante que tienen el sufijo "amino", tales como "arilamino", "alquilamino", "arilamino", etc.

10

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxialquilamino" se refiere a  $-NHR$ , en donde R es un grupo alcoxialquilo.

15

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular precursor mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxicarbonilamino" se refiere a  $-NHR$ , en donde R es un grupo alcoxicarbonilo.

20

Como se usa en el presente documento, el término "alquilamino" se refiere a  $-NHR$ , en donde R es un grupo alquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilo unido a el resto molecular precursor mediante un grupo carbonilo.

25

Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarbonilamino" se refiere a  $-NHR$ , en donde R es un grupo alquilcarbonilo.

Como se usa en el presente documento, el término "aminosulfonilo" se refiere a  $-SO_2NH_2$ .

30

Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

Como se usa en el presente documento, el término "arilamino" se refiere a  $-NHR$ , en donde R es un grupo arilo.

35

Como se usa en el presente documento, el término "arilcarbonilo" se refiere a un grupo arilo unido a el resto molecular precursor mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en el presente documento, el término "arilcarbonilamino" se refiere a  $-NHR$ , en donde R es un grupo arilcarbonilo.

40

Como se usa en el presente documento, el término "carbonilo" se refiere a  $-C(O)-$ .

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a  $-CN$ .

45

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilamino" se refiere a  $-NHR$ , en donde R es un grupo cicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a el resto molecular precursor mediante un grupo carbonilo.

50

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilcarbonilamino" se refiere a  $-NHR$ , en donde R es un grupo cicloalquilcarbonilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquiloxi" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a el resto molecular precursor mediante un átomo de oxígeno.

55

Como se usa en el presente documento, el término "dialquilamino" se refiere a  $NR_2$ , en donde R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.

60

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalquilo unido a el resto molecular precursor mediante un átomo de oxígeno.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

65

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilamino" se refiere a  $-NHR$ , en donde R es un grupo

haloalquilo.

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

- 5 El término "carboxi" se refiere a C(=O)OH.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo haloalquilo unido a el resto molecular precursor mediante un grupo carbonilo.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilcarbonilamino" se refiere a -NHR, en donde R es un grupo haloalquilcarbonilo.

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

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alcoxi unido a el resto molecular precursor mediante un grupo carbonilo.

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

- 20 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Las expresiones "cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" incluyen grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

- 25 Como se usan en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende incluir cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8 miembros, o cualquier anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero sin limitación, 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 (decalina), [2,2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", este incluye "arilo". Un anillo puenteado se produce 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 puenteado, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

- 40 Como se usan en el presente documento, las expresiones "carbociclo bicíclico" o "grupo carbociclo bicíclico" significan un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado con 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 el presente documento se puede sustituir en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de grupos carbocíclicos bicíclicos son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

- 50 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Las porciones arilo se conocen y se describen, por ejemplo, en *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (13.<sup>a</sup> ed.), Lewis, R.J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o arilo "C<sub>6-10</sub>" o "residuo aromático" pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos, preferentemente, 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- 60 Como se usa en el presente documento, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente, de 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- 65 Como se usan en el presente documento, los términos "heterociclo" o "anillo heterocíclico" significan un anillo heterocíclico 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 cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir,  $N \rightarrow O$  y  $S(O)_p$ , en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en 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 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número 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 limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolilo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazolinilo, 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*-quinolizino, 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, tiazopiridinilo, 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 condensados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, 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, tetrahidroquinolinilo, isoxazopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazopiridinilo, oxazopiridinilo, imidazopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, 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 espiro y de anillos condensados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usan en el presente documento, las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros, que contiene dos anillos condensados 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 condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros; un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en 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 un grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se 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, pero sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo,

oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar

5 opcionalmente (es decir,  $N \rightarrow O$  y  $S(O)_p$ , en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. 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 limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de

10 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 puenteado, 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,

15 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.

20 Como se indica en la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución 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

25 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 obtener otros compuestos de esta invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno

30 indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido ( $N \rightarrow O$ ).

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

40 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.

45 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 su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones coherentes con una relación riesgo/beneficio

50 razonable.

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

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse 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.<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia.

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. En el estado de la técnica, se conocen bien varias formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véanse:

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

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que 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 por vía 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 C<sub>1-6</sub>, alquibencilo C<sub>1-6</sub>, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo 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 las técnicas de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos es conocida 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 aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A fin de brindar ejemplos generales y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Por lo general, los compuestos de la invención rotulados de manera isotópica pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado rotulado de manera isotópica en lugar de un reactivo no rotulado. Estos compuestos tienen varios usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para 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 enlazados 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 a 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, S(O)<sub>2</sub>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, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en la técnica.

Las abreviaturas que se usan en el presente documento se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "MFR" para matraz

de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "RCM" para metátesis con cierre de anillo, "sat" para saturado, "SFC" para cromatografía de fluido supercrítico, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "espec. de masa" para espectrometría de masa, "IEN" para espectroscopía de masa con ionización por electronebulización, "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 espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, "<sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas para el 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	terc-butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc	terc-butiloxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl <sub>3</sub>	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
BCl <sub>3</sub>	tricloruro de boro
BEMP	2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbobenciloxi
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
CH <sub>3</sub> CN o ACN	acetonitrilo
CDCl <sub>3</sub>	deutero-cloroformo
CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
Cu(OAc) <sub>2</sub>	acetato de cobre (II)
Cy <sub>2</sub> NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de	diisopropiletilamina
Hunig	
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
ADNc	ADN complementario
Dppp	( <i>R</i> )-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimtilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimtilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
( <i>S,S</i> )-EtDuPhosRh(I)	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-dietilfosfolano)bencen(1,5-ciclooctadien)rodio(I)
Et <sub>3</sub> N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	dietiléter
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs II	(fenilmetilen)(tricciclohexilfosfina)rutenio de (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro

HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
reactivo de Jones	CrO <sub>3</sub> en H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> acuoso, 2 M
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	fosfato de potasio dibásico
KOAc	acetato de potasio
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo de salida
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH <sub>3</sub>	amoníaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
NH <sub>4</sub> COOH	formiato de amonio
OTf	triflato o trifluorometansulfonato
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio(II)
Pd/C	paladio sobre carbón
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferrocen]dicloropaladio(II)
Ph <sub>3</sub> PCL <sub>2</sub>	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl <sub>3</sub>	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO <sub>2</sub>	óxido de sílice
SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño(II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN <sub>2</sub>	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido del ácido propanofosfónico
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
pTsOH	ácido p-toluenosulfónico

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas para el experto en materia de síntesis orgánica.

#### 5 IV. BIOLOGÍA

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



trombosis ocurre en superficies artificiales en contacto con la sangre, incluidos los catéteres, *stents*, válvulas cardíacas artificiales y membranas de hemodiálisis.

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

10 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  
15 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.

20 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  
25 segundo evento trombótico.

30 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  
35 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.

40 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)).

45 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  
50 una amplificación de la activación de contacto. De manera alternativa, la serina proteasa proilicarboxilpeptidasa 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*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación de contacto para enfermedades tromboembólicas está respaldada por el fenotipo de ratones con insuficiencia de factor XII. Más específicamente, los ratones con insuficiencia de factor XII recibieron protección contra la oclusión vascular  
60 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*.

65 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  
 5 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  
 10 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  
 15 profibrinolíticos.

La evidencia adicional de los efectos antritromboembólicos resultantes de dirigirse al factor XI deriva de ratones con  
 20 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 (FeCl<sub>3</sub>) (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Asimismo, la insuficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de la carencia total de proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Asimismo, los anticuerpos que bloquean la función de reactividad cruzada en babuinos con respecto al factor XI humano brindan protección contra la trombosis por derivación arterial-venosa en babuinos (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)). La evidencia de un efecto antitrombótico de los inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa también se describe en la  
 25 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  
 30 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  
 35 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  
 40 hecho de que los ratones con inactivación del factor XI, en los que no se puede detectar la proteína del factor XI, presentan un desarrollo normal y tienen una expectativa de vida normal. No se informa evidencia de hemorragia espontánea. El aPTT (sistema intrínseco) se prolonga en forma genética dependiente de la dosis. Curiosamente, incluso, después de la estimulación intensa del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de hemorragia no se prolonga de manera considerable en comparación con las camadas silvestres y heterocigotas. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-  
 45 144 (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, excluido el factor XII.

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

Asimismo, se prefiere encontrar compuestos nuevos con actividad mejorada en ensayos de coagulación *in vitro*, en  
 60 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, pp. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).

Asimismo, se prefiere y resulta conveniente encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en  
 65 comparación con los inhibidores de serina proteasa conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se

proporcionan como ejemplo y no son taxativas: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la semivida y la depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de concentración en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la responsabilidad de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad contra otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costos de fabricación o la viabilidad.

Los estudios preclínicos demostraron importantes efectos antitrombóticos de inhibidores del factor XIa de moléculas pequeñas en modelos de conejos y ratas de trombosis arterial, a dosis que preservan la hemostasis. (Wong P.C. et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, Abstract No. 6118, 12-15 de noviembre, 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.

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

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

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

En otra realización, la presente invención desvela un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en

- donde 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 realización, la presente invención desvela un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis provocada por implantes y procedimientos médicos.
- En otra realización, la presente invención desvela un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde 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 realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de un síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis provocada por implantes y dispositivos médicos.
- En otra realización, la presente invención desvela un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, 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 realización, la presente invención desvela un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde 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 reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden ser el resultado de afecciones que incluyen, entre otras, aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicamentos u hormonas, y complicaciones del embarazo.
- A menudo, los trastornos tromboembólicos se asocian a pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen, pero sin limitación, 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 el tipo 2 más común incluyen, pero sin limitación, 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 las personas del oficio de nivel medio. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante inhibidora,  $K_i$ .

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

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

Las determinaciones del factor IXa se realizaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, Recludan (Berlex) 0,0000001 M, base TRIS 0,05 M y 0,5 % de PEG 8000 a un pH de 7,4. Se añadió Recludan 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 Pefafluor 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 0,05 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.

## ES 2 623 175 T3

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 períodos 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  $K_i$ :

$$\frac{(V_{\max} * S)/(K_m + S)}{(v_o - v_s)/v_s} = 1/(K_i(1 + S/K_m))$$

para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

$$v_s/v_o = A + ((B-A)/1 + ((CI_{50}/(I)_n));$$

y

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

para un inhibidor competitivo

donde:

$v_o$  es la velocidad del control en ausencia del inhibidor;

$v_s$  es la velocidad en presencia del inhibidor;

$V_{\max}$  es la velocidad de reacción máxima;

$I$  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;

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

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

$S$  es la concentración de sustrato; y

$K_m$  es la constante de Michaelis del sustrato.

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

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 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 2 %. Los ensayos de coagulación del plasma se llevan a cabo en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex, Dade-Behanillo, Illinois). De manera similar, los tiempos de coagulación se pueden determinar de especies de animales o seres humanos que reciben dosis de compuestos de la invención.

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

El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (Thromboplastin C Plus o Innovin®, Dade-

## ES 2 623 175 T3

Behanillo, Illinois) de acuerdo con las instrucciones del prospecto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se agrega tromboplastina (0,1 ml) al plasma para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se agrega tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

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

10

Tabla 1

Ejemplo N.º	$K_i$ del factor XIa (nM)
1	0,87
2	0,23
3	0,03
4	2,64
5	2,00
6	158,40
7	5,42
8	>457,4
9	33,22
10	0,92
11	6,77
12	1,50
13	13,68
14	34,82
15	76,12
16	1,15
17	45,33
18	1,25
19	15,53
20	-
21	0,46
22	>437,5
23	93,25
24	270,50
25	0,10
26	0,09
27	43,61
28	>443,3
29	2,88
30	0,21
31	0,04
32	0,06
33	2,02
34	4,17
35	104,30
36	0,09
37	0,87
38	2,77
39	0,67
40	1,17
41	0,69
42	0,45
43	0,38
44	0,13
45	2,08
46	324,90
47	86,27
48	4,77
49	1,06
50	101,70
51	17,18
52	45,61

# ES 2 623 175 T3

53	0,08
54	0,08
55	2,73
56	16,49
57	35,56
58	15,13
59	3,31
60	>409,3
61	24,62
62	195,90
63	7,86
64	16,55
65	47,61
66	66,60
67	2,98
68	0,05
69	79,18
70	8,02
71	1,68
72	8,67
73	0,88
74	40,15
75	3,54
76	7,89
77	29,14
78	0,98
79	0,55
80	13,55
81	0,31
82	9,57
83	0,06
84	2,68
85	9,17
86	0,72
87	17,31
88	1,04
89	2,43
90	1,81
91	0,56
92	0,56
93	1,40
94	>407,6
95	46,53
96	>421,7
97	>407,6
98	30,05
99	125,90
100	0,09
101	>434,2
102	0,15
103	6,13
104	0,09
105	>342
106	>342
107	17,42
108	8,13
109	27,87
110	0,62
111	1,42
112	5,85
113	7,24
114	107,90
115	128,60



## ES 2 623 175 T3

116	266,70
117	>398,20
118	>404,30
119	>424,20
120	146,50
121	2,56
122	320,80
123	20,11
124	345,60
125	15,17
126	16,08
127	3,61
128	10,26
129	8,29
130	8,51
131	7,22
132	2,56
133	4,77
134	33,56
135	0,05
136	45,26
137	69,57
138	36,17
139	>408,00
140	1,34
141	98,92
142	1,66
143	1,31
144	185,70
145	18,63
146	2,45
147	3,59
148	90,09
149	17,51
150	0,99
151	0,84
152	25,62
153	20,03
154	23,55
155	4,88
156	>446,40
157	74,94
158	>404,30
159	63,22
160	0,20
161	0,59
162	76,48
163	>398,20
164	>398,20
165	>398,20
166	6,38
167	0,81
168	>416,70
169	>416,70
170	46,60
171	0,17
172	139,80
173	0,42
174	>624,80
175	>624,80
176	>624,80
177	0,80
178	0,92

179	7,38
180	0,18
181	0,10
182	0,11
183	75,09
184	<0,05
185	22,82
186	57,93
187	0,44
188	1,60
189	2,28
190	0,27
191	0,23
192	90,97
193	1,02
194	>421,50
195	0,47
196	0,80
197	4,54
198	<0,05
199	<0,05
200	18,06
201	50,04
202	8,56
203	19,36
204	4,46
205	69,25
206	11,78
207	2,75
208	1,00
209	120,30
210	476,60
211	3,26
212	111,10
213	>413,10
214	>422,60
215	0,07
216	264,10
217	98,59
218	38,24
219	6,61
220	21,72
221	>416,70
222	88,40
223	301,90
224	297,70
225	26,11
226	24,64
227	-

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

Tabla 2

Ejemplo N.º	Calicreína plasmática (nM)
1	10 <sup>a</sup>
2	5 <sup>a</sup>
3	1 <sup>a</sup>
4	1 <sup>a</sup>
5	3 <sup>a</sup>

ES 2 623 175 T3

6	303 <sup>a</sup>
7	10 <sup>a</sup>
8	173 <sup>a</sup>
9	46 <sup>a</sup>
10	1 <sup>a</sup>
11	14 <sup>a</sup>
12	1 <sup>a</sup>
13	8 <sup>a</sup>
14	25 <sup>a</sup>
15	77 <sup>a</sup>
16	1 <sup>a</sup>
17	114 <sup>a</sup>
18	4 <sup>a</sup>
19	52 <sup>a</sup>
20	973 <sup>a</sup>
21	1 <sup>a</sup>
22	352 <sup>a</sup>
24	214 <sup>a</sup>
25	12 <sup>a</sup>
26	1 <sup>a</sup>
27	15 <sup>a</sup>
28	196 <sup>a</sup>
29	3 <sup>a</sup>
30	3 <sup>a</sup>
31	3 <sup>a</sup>
32	6 <sup>a</sup>
33	3 <sup>a</sup>
34	15 <sup>a</sup>
35	26 <sup>a</sup>
36	8 <sup>a</sup>
37	1 <sup>a</sup>
38	6 <sup>a</sup>
39	2 <sup>a</sup>
40	4 <sup>a</sup>
41	2 <sup>a</sup>
42	2 <sup>a</sup>
45	7 <sup>b</sup>
46	669 <sup>b</sup>
47	66 <sup>b</sup>
48	49 <sup>b</sup>
49	3 <sup>b</sup>
50	130 <sup>b</sup>
51	38 <sup>b</sup>
52	193 <sup>b</sup>
53	2 <sup>b</sup>
54	1 <sup>b</sup>
55	19 <sup>b</sup>
56	137 <sup>b</sup>
57	351 <sup>b</sup>
58	179 <sup>b</sup>
59	68 <sup>b</sup>
60	1090 <sup>b</sup>
61	7 <sup>b</sup>
62	1095 <sup>b</sup>
63	48 <sup>b</sup>
64	171 <sup>b</sup>
65	53 <sup>b</sup>
66	45 <sup>b</sup>
67	19 <sup>b</sup>
68	3 <sup>b</sup>
69	338 <sup>b</sup>
70	18 <sup>b</sup>
71	60 <sup>b</sup>

ES 2 623 175 T3

72	19 <sup>b</sup>
73	6 <sup>b</sup>
74	238 <sup>b</sup>
75	4 <sup>b</sup>
76	15 <sup>b</sup>
77	67 <sup>a</sup>
78	5 <sup>a</sup>
79	3 <sup>a</sup>
80	38 <sup>b</sup>
81	1 <sup>b</sup>
82	22 <sup>b</sup>
83	7 <sup>b</sup>
84	16 <sup>b</sup>
85	47 <sup>b</sup>
86	1 <sup>b</sup>
87	63 <sup>b</sup>
88	5 <sup>b</sup>
89	5 <sup>b</sup>
90	4 <sup>a</sup>
91	3 <sup>b</sup>
92	3 <sup>b</sup>
93	3 <sup>a</sup>
94	1027 <sup>b</sup>
95	107 <sup>b</sup>
96	1968 <sup>b</sup>
98	36 <sup>b</sup>
99	2402 <sup>b</sup>
100	4 <sup>b</sup>
103	13 <sup>b</sup>
105	3920 <sup>b</sup>
106	890 <sup>b</sup>
107	88 <sup>b</sup>
108	29 <sup>b</sup>
109	40 <sup>b</sup>
110	3,91 <sup>b</sup>
111	3,25 <sup>b</sup>
112	6,44 <sup>b</sup>
113	15,62 <sup>b</sup>
114	143,20 <sup>b</sup>
115	362,20 <sup>b</sup>
116	738,80 <sup>b</sup>
117	>13020,00 <sup>b</sup>
118	2027,00 <sup>b</sup>
119	534,50 <sup>b</sup>
120	187,40 <sup>b</sup>
121	39,29 <sup>b</sup>
122	9318,00 <sup>b</sup>
123	26,10 <sup>b</sup>
124	483,40 <sup>b</sup>
125	11,60 <sup>b</sup>
126	37,58 <sup>b</sup>
127	9,97 <sup>b</sup>
128	25,46 <sup>b</sup>
129	21,67 <sup>b</sup>
130	26,49 <sup>b</sup>
131	20,82 <sup>b</sup>
132	17,32 <sup>b</sup>
133	12,61 <sup>b</sup>
134	192,40 <sup>b</sup>
135	0,56 <sup>b</sup>
136	117,90 <sup>b</sup>
137	91,28 <sup>b</sup>
138	31,70 <sup>b</sup>

ES 2 623 175 T3

139	6046,00 <sup>b</sup>
140	28,71 <sup>b</sup>
141	123,10 <sup>b</sup>
142	7,76 <sup>b</sup>
143	3,38 <sup>b</sup>
144	107,90 <sup>b</sup>
145	28,01 <sup>b</sup>
146	56,46 <sup>b</sup>
147	7,51 <sup>b</sup>
148	118,10 <sup>b</sup>
149	22,55 <sup>b</sup>
150	2,27 <sup>b</sup>
151	23,82 <sup>b</sup>
152	24,3 <sup>b</sup>
153	21,16 <sup>b</sup>
154	117,50 <sup>b</sup>
155	198,90 <sup>b</sup>
156	3249,00 <sup>b</sup>
157	108,00 <sup>b</sup>
158	10900,00 <sup>b</sup>
159	58,90 <sup>b</sup>
160	2,00 <sup>b</sup>
161	21,57 <sup>b</sup>
162	124,90 <sup>b</sup>
163	223,80 <sup>b</sup>
164	442,20 <sup>b</sup>
165	9471,00 <sup>b</sup>
166	112,60 <sup>b</sup>
167	20,08 <sup>b</sup>
168	1916,00 <sup>b</sup>
169	768,40 <sup>b</sup>
170	7,73 <sup>b</sup>
171	8,87 <sup>b</sup>
172	-
173	-
174	1398,00 <sup>b</sup>
175	3809,00 <sup>b</sup>
176	522,60 <sup>b</sup>
177	4,02 <sup>b</sup>
178	5,68 <sup>b</sup>
179	50,11 <sup>b</sup>
180	2,42 <sup>b</sup>
181	3,29 <sup>b</sup>
182	14,31 <sup>b</sup>
183	297,00 <sup>b</sup>
184	2,51 <sup>b</sup>
185	47,40 <sup>b</sup>
186	60,46 <sup>b</sup>
187	17,38 <sup>b</sup>
188	23,16 <sup>b</sup>
189	40,42 <sup>b</sup>
190	1,11 <sup>b</sup>
191	19,25 <sup>b</sup>
192	181,60 <sup>b</sup>
193	3,91 <sup>b</sup>
194	310 <sup>a</sup>
195	2,96 <sup>b</sup>
196	1,52 <sup>b</sup>
197	4,83 <sup>b</sup>
198	1,00 <sup>b</sup>
199	1,79 <sup>b</sup>
200	28,71 <sup>b</sup>
201	105,00 <sup>b</sup>

202	30,11 <sup>b</sup>
203	44,05 <sup>b</sup>
204	15,98 <sup>b</sup>
205	88,36 <sup>b</sup>
206	27,46 <sup>b</sup>
207	5,80 <sup>b</sup>
208	3,10 <sup>b</sup>
209	457,30 <sup>b</sup>
210	1200,00 <sup>b</sup>
211	6,46 <sup>b</sup>
212	286,20 <sup>b</sup>
213	3370,00 <sup>b</sup>
214	>13020,00 <sup>b</sup>
215	3,61 <sup>b</sup>
216	212,3 <sup>b</sup>
217	154,50 <sup>b</sup>
218	377,60 <sup>b</sup>
219	6,85 <sup>b</sup>
220	50,16 <sup>b</sup>
221	1317,00 <sup>b</sup>
222	501,20 <sup>b</sup>
223	146,40 <sup>b</sup>
224	270,80 <sup>b</sup>
225	95,55 <sup>b</sup>
226	164,80 <sup>b</sup>
227	3,90 <sup>b</sup>
a: evaluado a 25 °C	
b: evaluado a 37 °C	

## B. Ensayos *In Vivo*

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

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

10 El modelo ECAT en conejos, descrito por Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos macho Nueva Zelanda recibieron anestesia con quetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estas anestesias se suplementaron según fue necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnética en un segmento de una arteria carótida aislada para controlar el flujo de sangre. Los agentes o vehículos de prueba se administrarán (i.v., i.p., s.c., o de manera oral) antes o después del inicio de trombosis. El tratamiento farmacológico antes del inicio de la trombosis se usa para establecer un modelo de la capacidad de los agentes de prueba y reducir el riesgo de formación de trombosis, mientras que la administración de la dosis después del inicio se usa para establecer un modelo de la capacidad de tratar la enfermedad trombótica existente. La formación de trombos se induce mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar de acero inoxidable externo. El flujo de sangre de la carótida se mide continuamente durante un período de 90 min, a fin de controlar la oclusión inducida por trombos. El flujo de sangre de la carótida total durante 90 min se calcula mediante la regla trapezoidal. El flujo de la carótida promedio durante 90 min, luego, se determina convirtiendo el flujo total de sangre de la carótida durante 90 min al porcentaje de flujo de sangre de la carótida de control total, que resultaría si el flujo de sangre de control se hubiese mantenido continuamente durante 90 min. Las ED<sub>50</sub> (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<sub>max</sub> sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

30 El modelo de derivaciones AV en conejos, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos macho Nueva Zelanda recibieron anestesia con quetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estas anestesias se suplementaron según fue necesario. La arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral se aíslan y se cateterizan. Un dispositivo de derivación AV relleno con solución salina se conecta entre la arteria femoral y las cánulas venosas femorales. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza externa de tubo de Tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y en una pieza interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La

- derivación AV también contiene un hilo de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través de la derivación AV en la vena femoral. La exposición de la sangre que fluye a un hilo de seda induce la formación de un trombo importante. Cuarenta minutos después, la derivación se desconecta, y el hilo de seda cubierto con el trombo se pesa. Los agentes o vehículos de prueba se administrarán (i.v., i.p., s.c., o de manera oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores  $ID_{50}$  (dosis que produce el 50 % de la inhibición de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión de cuadrados mínimos no lineales usando la ecuación  $E_{max}$  sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).
- 10 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.
- 15 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/glóbulos blancos, 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).
- 20 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 inhibitoria, estos compuestos se indican para su uso 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.

#### V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

- 35 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 las personas del oficio de nivel medio 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.

- 45 La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados por las personas del oficio de nivel medio para la administración de agentes activos desde el punto de vista biológico a animales, en particular, mamíferos, incluidos, pero sin limitación, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, agentes conservantes, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes de suspensión, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y dispensantes, en función de la naturaleza del modo de administración y de las formas de administración de la dosis. Los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Estos incluyen, pero sin limitación, 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 aceptables desde el punto de vista farmacéutico 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 formulación por varios motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Las descripciones de vehículos adecuados aceptables desde el punto de vista farmacéutico y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.<sup>a</sup> edición (1990).

- 65 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.

5 A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de aproximadamente 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día y, con máxima preferencia, de aproximadamente 0,1 a alrededor de 20 mg/kg/día. Las dosis intravenosas más preferidas variarán de aproximadamente 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.

15 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 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. En una forma de realización, la composición farmacéutica es una formulación sólida, por ejemplo, una composición secada por aspersión, que se puede usar en el estado en que se encuentra, o a la que el médico o el paciente le agregan disolventes y/o diluyentes antes del uso.

20 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 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.

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

30 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 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 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, pero sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

45 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.

50 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, polihidroxietilaspirtamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de 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 aspersión (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 aspersión 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.

65 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 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 aproximadamente 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 proveer 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 esta área.

Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a alrededor de 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 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 aproximadamente 5 a alrededor de 300 miligramos por unidad de dosis, y el segundo anticoagulante, en una cantidad de aproximadamente 1 a alrededor de 500 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 aproximadamente 0,01 a alrededor de 300 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a alrededor de 150 miligramos del inhibidor plaquetario, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a alrededor de 4 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 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 aproximadamente 0,1 a alrededor de 100 miligramos 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 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 las personas del oficio de nivel medio, una vez que lea la presente descripción.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de abridores del canal de potasio, bloqueadores del canal de

potasio, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores del intercambio de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, antiateroescleróticos, anticoagulantes, antitrombóticos, protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, antihipertensores, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, anti diabéticos, antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes contra la osteoporosis, hormonoterapia reitutiva, 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 realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agentes antiarrítmicos, antihipertensores, anticoagulantes, antiplaquetarios, inhibidores de trombina, trombolíticos, fibrinolíticos, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del canal de potasio, un agente reductor del colesterol/lípidos o una combinación de estos.

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

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en donde el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas del receptor de beta-adrenérgico, antagonistas del receptor de ETA, antagonistas del receptor dual de ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskiren) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de trombina, activadores contra la trombina III, activadores del cofactor de heparina II, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de caliceína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidor del factor IXa e inhibidor del factor Xa, o un inhibidor plaquetario seleccionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, bloqueadores de GP Ib/IX, antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1), antagonistas del receptor activado por proteasa 4 (PAR-4), antagonistas del receptor de EP3 de prostaglandina E2, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor de P2Y<sub>1</sub>, antagonistas de P2Y<sub>12</sub>, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa 1, aspirina o una combinación de estos.

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

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde 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, pero sin limitación, 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 descritos 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 "inhibidores plaquetarios" (o agentes antiplaquetarios) significa agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la acumulación, adhesión o secreción del contenido granular de las plaquetas. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos

antiinflamatorios no esteroideos conocidos (NSAID), tales como acetaminofen, aspirina, codeína, diclofenac, doxicam, fentainil, ibuprofeno, indomethacin, ketorolac, mefenamate, morfina, naproxen, fenacetin, piroxicam, sufentanil, sulfpirazona, sulindac y las sales o los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. De los NSAID, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros inhibidores plaquetarios adecuados incluyen antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatide, abciximab e integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de tromboxano-A-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, 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 aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Otros ejemplos de inhibidores plaquetarios adecuados para su uso 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 P2Y<sub>1</sub> y P2Y<sub>12</sub>; P2Y<sub>12</sub> es aún de mayor preferencia. Los antagonistas del receptor de P2Y<sub>12</sub> preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor, y las sales o los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. 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 otroinhibidor 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 del oficio de nivel medio conoce varios inhibidores de trombina, y se considera que estos inhibidores se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente. Estos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837, los descritos en WO 98/37075 y WO 02/044145 y las sales o los profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y péptidos del ácido borónico, tales como derivados del ácido  $\alpha$ -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 la presente 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, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores 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 aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en el presente documento, el término "anistreplase" se refiere a un complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente europea N.º 028,489, cuya descripción se incorpora en la presente 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 la presente prouroquinasa.

Los ejemplos de agentes reductores de lípidos/colesterol adecuados y las terapias del perfil lipídico para su uso 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 benzafibrato) 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, rosiglitazona), 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: colesterol 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 BENEOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte inverso del colesterol (por ejemplo, derivados de apoAI o miméticos peptídicos de apoAI).

5 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 su uso 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  
10 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.

15 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  
20 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.

25 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  
30 invención.

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

45 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 jeringuilla, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

50 El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, 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  
55 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.

60 El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información provista es determinada por un ente regulador a cargo del área donde se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la FDA). Con preferencia, el prospecto proporciona específicamente indicaciones para las cuales la composición farmacéutica fue aprobada. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferentemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se formó (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.  
65

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 prepararon, aislaron y caracterizaron con los métodos descritos en el presente documento.

5

## VI. ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENERAL

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

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados con los métodos descritos en los esquemas generales se proporcionan en la sección de intermedios y ejemplos que se indica más adelante. La preparación de ejemplos homoquirales se puede realizar a temperatura ambiente mediante las técnicas conocidas por una persona del oficio de nivel medio. Por ejemplo, los compuestos homoquirales pueden prepararse mediante la separación de productos racémicos por medio de HPLC preparativa de fase quiral. De manera alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse con los métodos conocidos para obtener productos enriquecidos en forma enantiomérica. Estos incluyen, pero sin limitación, 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 luego de la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas del oficio de nivel medio en el campo 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 del oficio de nivel medio. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, 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. Una persona del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

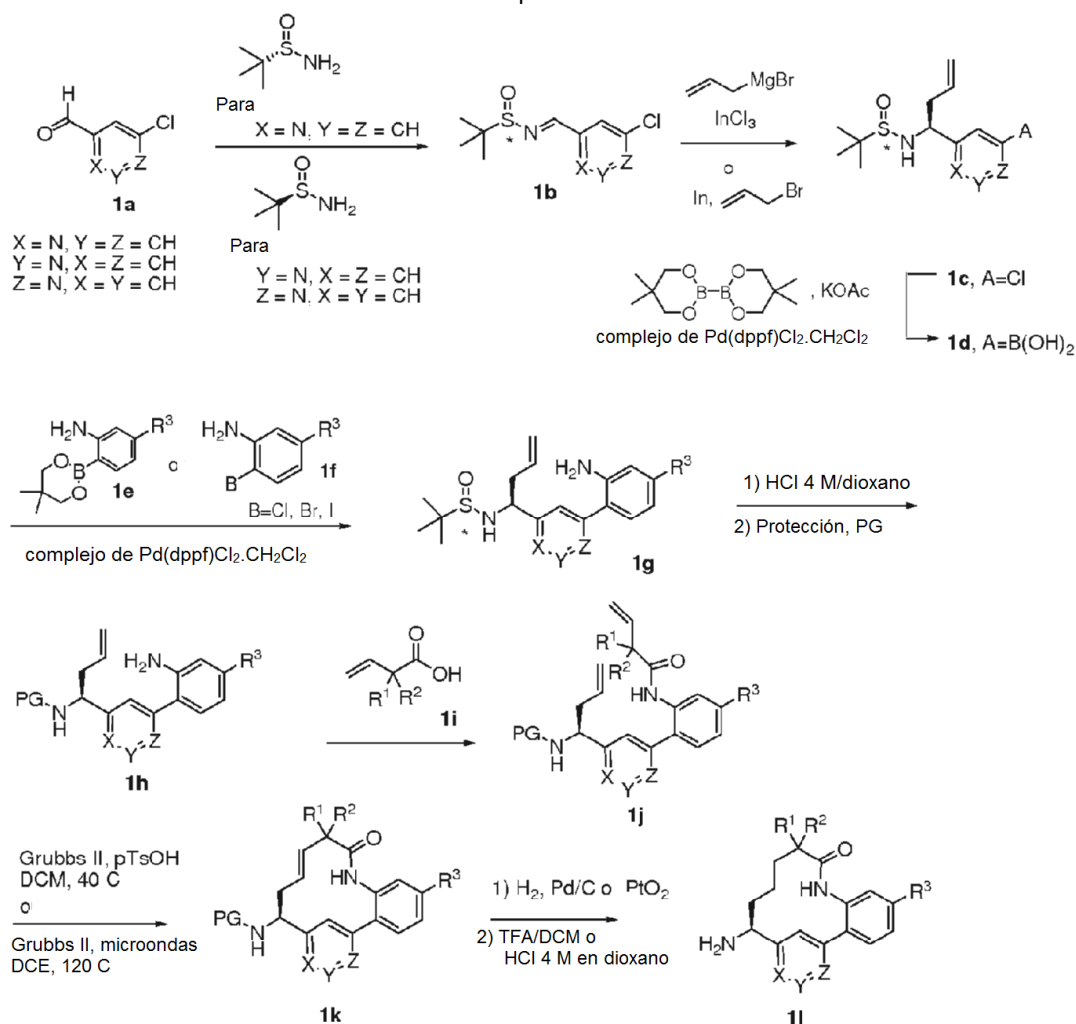
Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una explicación con autoridad que describe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

Los compuestos representativos de la presente invención, en donde el anillo A es un heterociclo de 6 miembros (por ejemplo, piridina), se pueden derivar de los 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 o carbonato de cesio en un 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 agregar 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 H<sub>2</sub>O, o DMF, usando un precatalizador, tal como el complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 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**, seguido de el acoplamiento de Suzuki Miyaura. La anilina **1h** se puede acoplar con un ácido carboxílico sustituido de manera adecuada **1i** usando T3P y una base, tal como piridina, para obtener la amida **1j**. Mediante un procedimiento modificado descrito por Lovely (*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003)), después del pretratamiento con ácido *p*-toluenosulfónico para formar el ion de piridinio, **1j** 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 **1k**. El alqueno se puede reducir con hidrógeno en paladio sobre carbón u óxido de platino y

65

posteriormente, desproteger con TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano para obtener la amina **11**. Los compuestos de las Fórmulas **11** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con los Esquemas 3-5.

Esquema 1



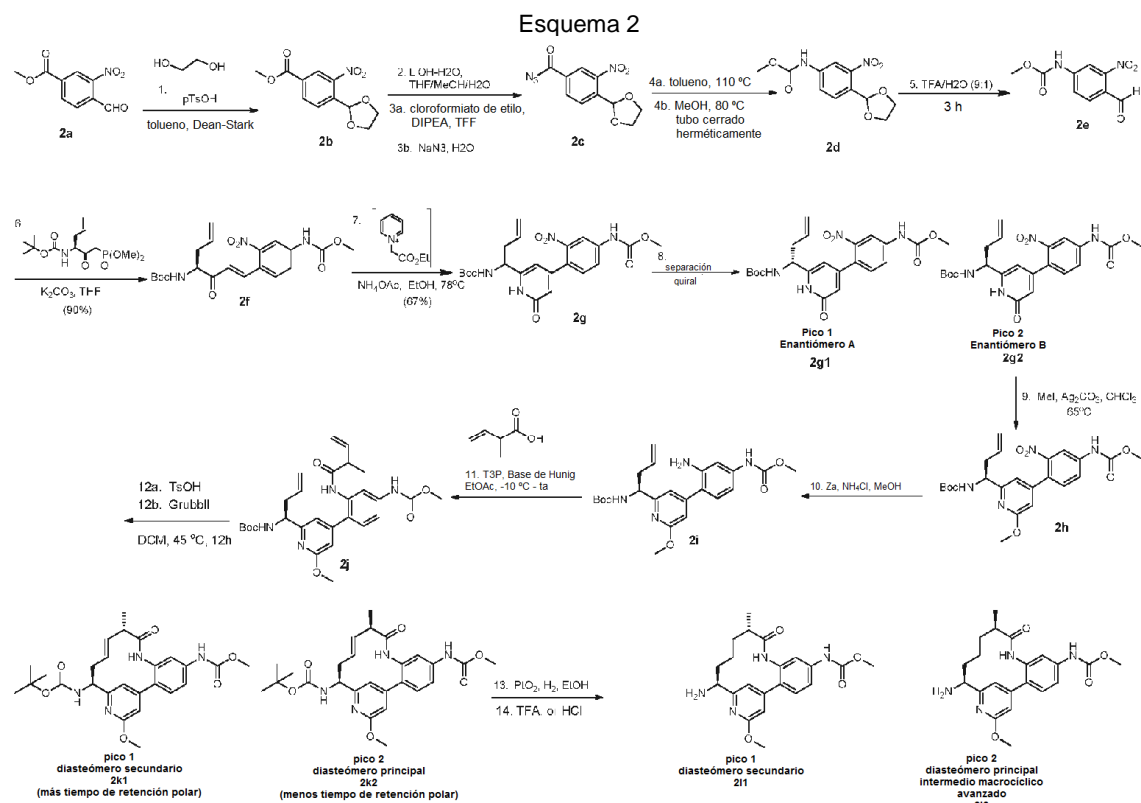
5

Los macrociclos que contienen piridina adicional útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención también pueden prepararse 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 **1h** en **1j** se puede lograr fácilmente usando un cloruro ácido de **1i**. Los intermedios de la Fórmula **1g** en donde R<sup>3</sup> = NO<sub>2</sub> se pueden modificar adicionalmente para obtener intermedios en los que R<sup>3</sup> = NH CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> ya sea antes del acoplamiento con ácido **1i** o después del acoplamiento con ácido. La reducción del grupo nitro en un grupo amino se puede lograr con un agente reductor (por ejemplo, Zn-NH<sub>4</sub>Cl) en un disolvente inerte (por ejemplo, MeOH) para obtener un intermedio de la Fórmula **1h** en donde R<sup>3</sup> = NH<sub>2</sub>. Estos derivados de anilino se pueden acoplar con cloroalcanoatos de la fórmula CICO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> en presencia de una base (por ejemplo, DIEA) en un disolvente inerte (por ejemplo, DCM) para obtener intermedios en donde R<sup>3</sup> = NH CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>.

La síntesis representativa de los compuestos de la presente invención, en donde el anillo A es metoxi-piridina y R<sup>3</sup> es -NHCOOMe, se describe en el Esquema 2. La protección con acetal de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo **2a**, seguido de hidrólisis del éster y la formación de azida de acilo produjeron el Intermedio **2c**. A continuación se produjo el reordenamiento 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 **2e** que se usó en una reacción Horner-Wadsworth-Emmons con (1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (síntesis previamente descrita) para obtener **2f**. La enona **2f** se convirtió en el intermedio clave **2g** mediante el tratamiento con NH<sub>4</sub>OAc y el éster de piridinio, seguido de la reducción del grupo nitro. La separación quiral de **2g** fue necesaria debido a la racemización parcial durante la formación del anillo de piridona. La metilación del producto de separación quiral **2g2** produjo 2-metoxipiridina **2h**. La reducción del grupo nitro mediada por Zn produjo la anilina **21**. El acoplamiento de anilina **21** con ácido 2-metilbut-3-enoico produjo la formación de **2j**. La posterior metátesis con cierre de anillo produjo la formación de dos isómeros **2k1** y **2k2**. La hidrogenación y la desprotección de **2k1** y **2k2** produjeron los intermedios clave **211** y **212** que se pueden acoplar con varios ácidos para obtener los compuestos de la presente invención,

30

como se muestra en el Esquema 3.



5

Los métodos para la síntesis de una gran variedad de compuestos de piridina sustituida útiles como materiales de partida para la preparación de los compuestos de la presente invención son muy conocidos en la técnica y se han analizado extensamente. (Para obtener ejemplos de métodos útiles para la preparación de materiales de partida 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)).

10

En aquellos casos en los que los ácidos borónicos sustituidos de manera adecuada no se encuentran disponibles en el comercio, se puede modificar este enfoque por lo cual un haluro de arilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro, tal como diboro de bis(pinacolato) o bis(neopentil glicolato)diboro, para obtener los correspondientes 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 dialcoxihidrobórano 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 pueden prepararse 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)).

15

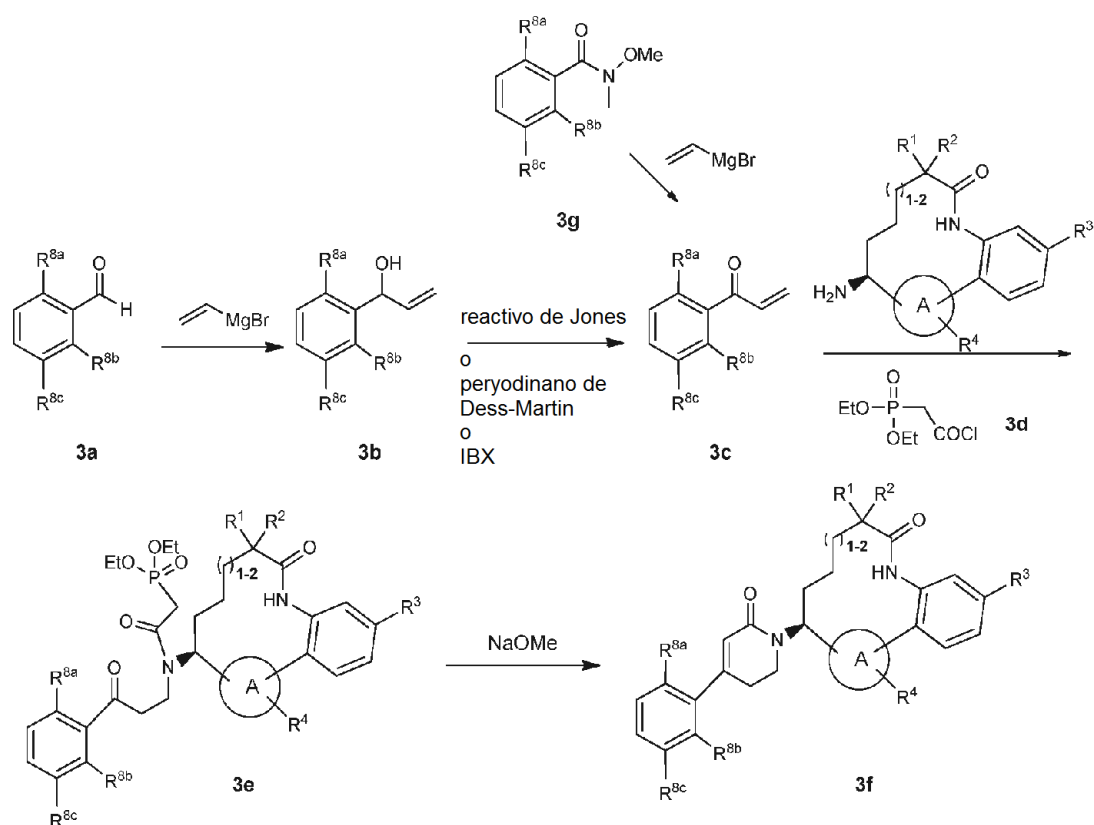
También se comprende que el alcance de la síntesis de los intermedios se puede extender más allá del uso de la metodología de acoplamiento de Suzuki-Miyaura ya que los precursores de los haluros o triflatos de arilo antes descritos también son precursores de las metodologías de acoplamiento cruzado de 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)).

30

Los compuestos representativos de la presente invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3. Si se comienza del aldehído **3a**, la adición de Grignard de vinilo y la posterior oxidación producen vinilcetona **3c**. De manera alternativa, se puede hacer reaccionar Grignard de vinilo con la amida de Weinreb **3g** para producir la vinilcetona **3c**. La adición de Michael de las amidas de los Esquemas 1, 2 y 6 y la posterior acilación con **3d** producen los compuestos **3e** que, después de la ciclización con la base, producen dihidropiridona **3f**.

35

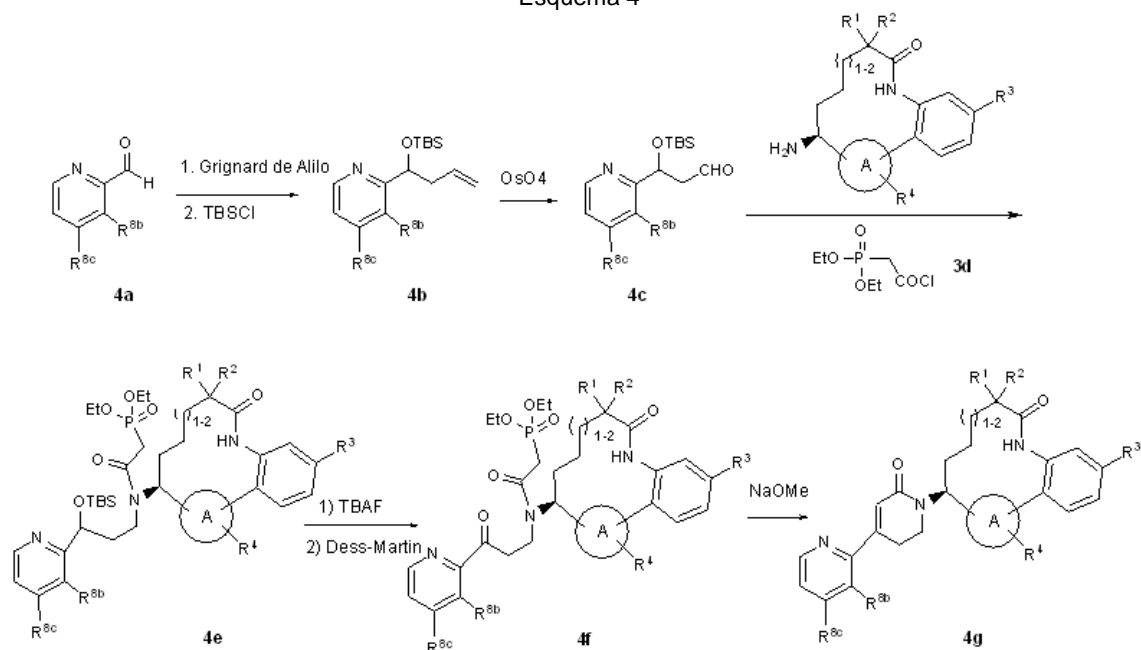
Esquema 3



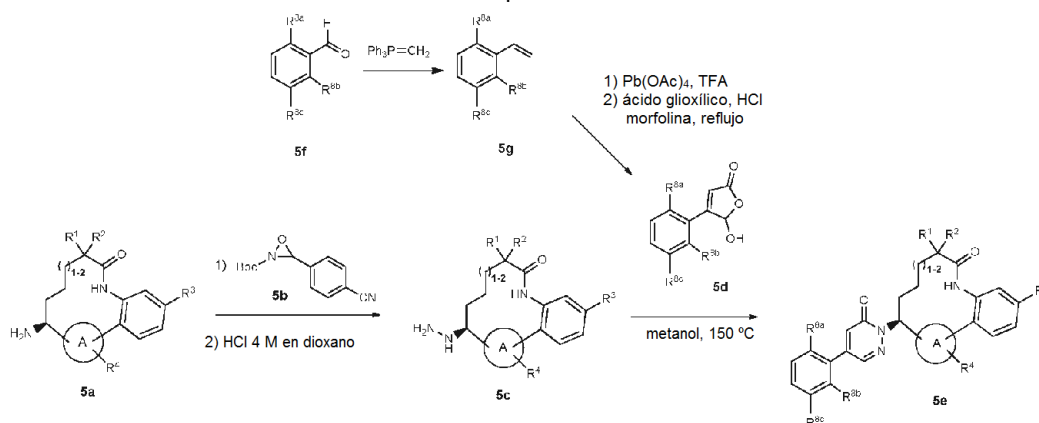
De manera alternativa, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4. La adición de Grignard de alilo a los compuestos **4a** y la posterior protección de TBS producen los compuestos **4b**. La oxidación de  $\text{OsO}_4$  produce aldehídos **4c**. La aminación reductora de las aminas preparadas en los Esquemas 1, 2 y 6 y de los aldehídos **4c**, y la posterior acilación con **3d** producen los compuestos **4e**. La desprotección de los compuestos **4e** y la posterior oxidación y ciclización producen los compuestos **4g**.



Esquema 4



Esquema 5



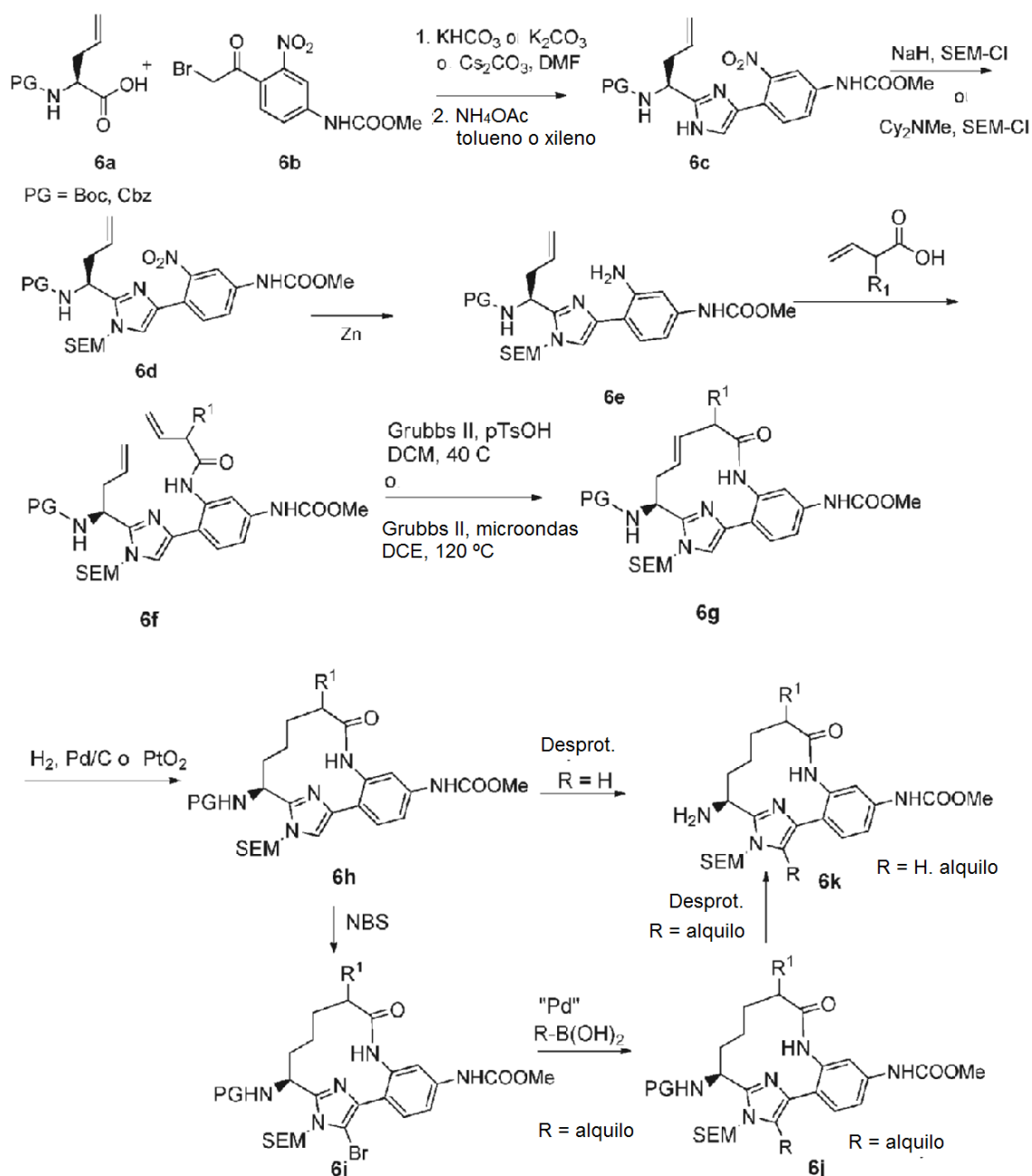
5

Los compuestos de piridazinona representativos de la presente invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 5. Mediante un procedimiento modificado descrito por Vidal (*Chem. Eur. J.*, **1997**, 3(10), 1691), la amina **5a** se puede hacer reaccionar con oxaziridina **5b** para obtener el derivado de hidrazina protegido por Boc. La desprotección con TFA en diclorometano o HCl 4 M en dioxano produce hidrazina **5c** y una hidroxifuranona sustituida de manera adecuada **5d** en metanol a altas temperaturas produce piridazinona **5e**. Los derivados de hidroxifuranona sustituidos de manera adecuada **5d** pueden prepararse en dos etapas de estireno **5g** de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por van Niel (*J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 6004). Se puede oxidar estireno **5g** con tetraacetato de plomo en TFA para obtener el derivado de acetaldehído correspondiente; la posterior condensación con ácido glioxílico en presencia de morfolina y ácido clorhídrico a altas temperaturas producirá **5d**.

Los intermedios para la preparación de los compuestos de la presente invención, en donde el anillo A es un anillo de imidazol, pueden prepararse de una alilglicina protegida adecuadamente por N **6a** de acuerdo con el método general indicado en el Esquema 6 (Contour-Galcerá et al., *Med. Chem. Lett.*, 11(5):741-745 (2001)). La condensación de **6a** con una bromoacetofenona sustituida de manera adecuada **6b** en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato de potasio, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como DMF, proporciona un intermedio de cetoéster que se puede ciclicizar para obtener un imidazol **6c** 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 **6c** luego se protege mediante el tratamiento con SEM-Cl en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o diciclohexilmetilamina, en un disolvente, tal como THF o DCM. El intermedio nitro **6d** luego se convierte en la anilina correspondiente **6e** usando la

reducción mediada por Zn. La acilación de **6e** 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 **6f**, que se somete a metátesis con cierre de anillo calentándolo en una solución diluida en presencia de ácido p-toluenosulfónico y catalizador de Grubbs II en un disolvente adecuado, tal como DCM o DCE, para obtener el macrociclo correspondiente **6g** (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)). El alqueno **6g** se puede reducir con hidrógeno en paladio sobre carbón o en óxido de platino y, posteriormente, desproteger con TFA en DCM para obtener la amina **6k** (R = H). Cuando R = grupo alquilo, el imidazol **6h** se puede bromar mediante NBS para obtener bromuro **6i**. El acoplamiento de Suzuki catalizado con Pd con ácido borónico produce imidazol **6j**, y la posterior desprotección con TFA en DCM produce amina **6k**. Los compuestos de la Fórmula **6k** se pueden convertir en los compuestos en la presente invención de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 6

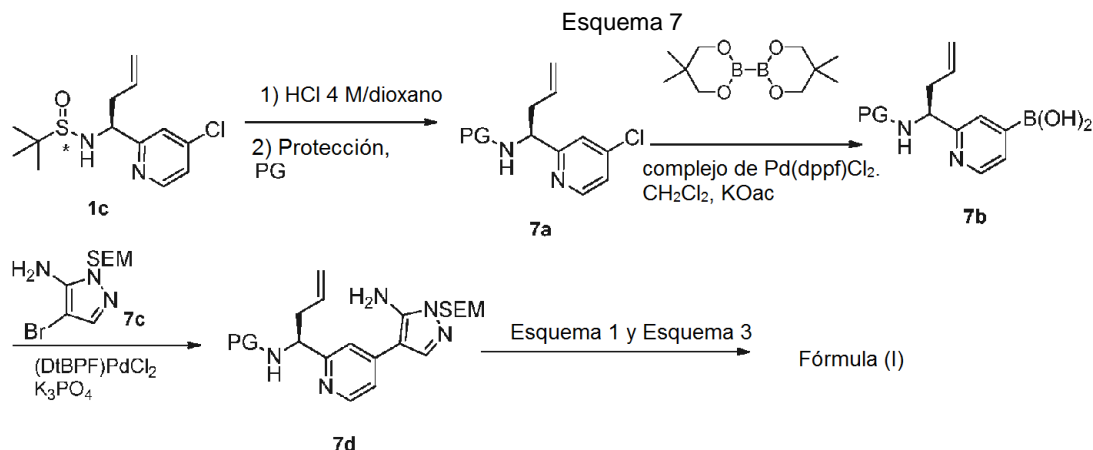


15

Los intermedios para la preparación de los compuestos de la presente invención, en donde el anillo B es un anillo de pirazol, pueden prepararse de un cloruro adecuado **1c** de acuerdo con el método general indicado en el Esquema 7. La interconversión del grupo protector se puede lograr en dos etapas para obtener **7a**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina **7a** y éster borónico en presencia de una base, tal como fosfato de potasio, en una

mezcla de disolventes, tal como DMSO y H<sub>2</sub>O o DMF, usando un precatalizador, tal como el complejo Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, produce **7b**. El acoplamiento de Suzuki de ácido borónico **7b** y bromuro **7c** produce pirazol **7d**. Los compuestos de las Fórmulas **7d** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con los Esquemas 1 y 3.

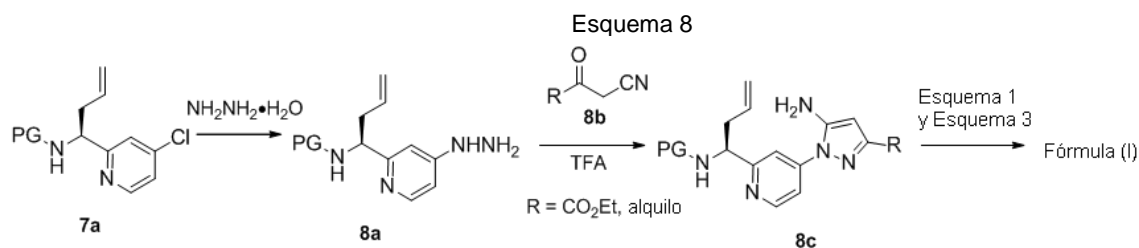
5



Los intermedios representativos macrocíclicos de amida que contienen pirazol regioisomérico útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención se describen el Esquema 8. Se puede obtener hidrazina **8a** calentando cloruro de piridina **7a** con hidrato de NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. La posterior condensación de hidrazina **8a** con cianocetona **8b** produce aminopirazol **8c**. Los compuestos de la Fórmula **8c** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con los Esquemas 1 y 3.

10

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 SiO<sub>2</sub> 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 = H<sub>2</sub>O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H<sub>2</sub>O/TFA 90:10:0,1

20

25

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

30

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 H<sub>2</sub>O / ACN a 95:5 de ACN/H<sub>2</sub>O-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 / H<sub>2</sub>O a 90:10 de MeOH / H<sub>2</sub>O, 0,2 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

35

Método C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; fase móvil A: 5:95 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, luego 0,75 minutos de retención a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min.

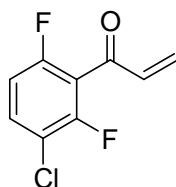
40

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, luego 0,75 minutos de retención a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min

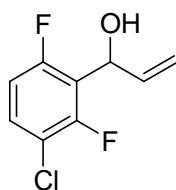
La mayoría de las ejecuciones de espectros de masa fueron: CLEM (IEN) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Phenomenex Luna C18 (2 x

30 mm) (gradiente de 2 min de 90 % de H<sub>2</sub>O / 10 % de MeOH / 0,1 % de TFA a 90 % de MeOH / 10 % de H<sub>2</sub>O / 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 H<sub>2</sub>O/ACN/TFA; B: 90/10/0,1 de ACN/H<sub>2</sub>O/TFA).

5 Intermedio 1. 1-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona



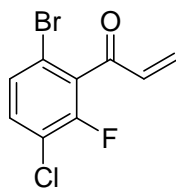
10 Intermedio 1A. 1-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol



15 En 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 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 Et<sub>2</sub>O (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (3,71 g, 100 %) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

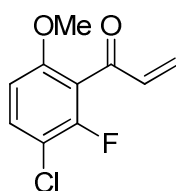
20 Intermedio 1. A una solución de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol (3,7 g, 18,08 mmol) en acetona (90 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota reactivo de Jones (8,77 ml, 23,51 mmol). Después de finalizar la adición del reactivo de Jones, la reacción se inactivó con isopropanol. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo (3,45 g, 94 %) que se solidificó en el congelador. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

30 Intermedio 2. 1-(6-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.



35 Se preparó 1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al del Intermedio 1, excepto por que se reemplazó 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 6-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

40 Intermedio 3. 1-(3-Cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

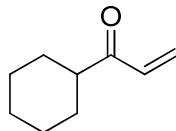


Se preparó 1-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al del Intermedio 1,

excepto por que se reemplazó 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 3-cloro-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  7,43 - 7,36 (m, 1H), 6,75 - 6,56 (m, 2H), 6,13 - 6,03 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

Intermedio 4. 1-Ciclohexilprop-2-en-1-ona

5



Intermedio 4A. 1-Ciclohexilprop-2-en-1-ol: Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 1A, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por ciclohexancarbaldehído. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  5,86 (ddd,  $J = 17,1, 10,4, 6,6$  Hz, 1H), 5,29 - 5,04 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 1,92 - 0,79 (m, 11H).

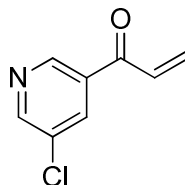
10

El Intermedio 4 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento modificado por Zhong (*Chemistry- A European Journal*, **2012**, 18(32), 9802-9806). Se añadió en porciones IBX (630 mg, 2,250 mmol) a una solución de 1-ciclohexilprop-2-en-1-ol (210 mg, 1,5 mmol) en DMSO (1,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h, y después se añadieron agua (0,9 ml) y DCM (0,9 ml). El sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo el Intermedio 4 (120 mg, 58 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  6,52 - 6,38 (m, 1H), 6,33 - 6,18 (m, 1H), 5,74 (dd,  $J = 10,6, 1,5$  Hz, 1H), 2,71 - 2,53 (m, 1H), 1,89 - 1,64 (m, 6H), 1,47 - 1,13 (m, 6H)

15

20

Intermedio 5. 1-(5-Cloropiridin-3-il)prop-2-en-1-ona

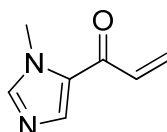


25

El Intermedio 5 se preparó en dos etapas. El alcohol alílico se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 1A, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 5-cloronicotinaldehído y ejecutando la reacción a  $-78$  °C. El alcohol alílico se oxidó en la enona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 4. EM (IEN)  $m/z$ : 168,1 (M+H) $^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  9,01 (s, 1H), 8,76 (s a, 1H), 8,20 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,10 (dd,  $J = 17,1, 10,7$  Hz, 1H), 6,51 (dd,  $J = 17,2, 1,3$  Hz, 1H), 6,07 (dd,  $J = 10,6, 1,1$  Hz, 1H).

30

Intermedio 6. 1-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona, TFA



35

Intermedio 6A. 1-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ol: Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 1A, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 1-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  7,42 - 7,27 (m, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 1H), 6,22 - 6,06 (m, 1H), 5,42 (d,  $J = 17,2$  Hz, 1H), 5,34 - 5,17 (m, 2H), 3,68 (s, 3H).

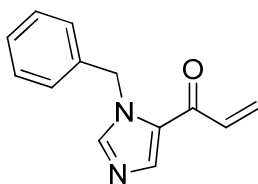
40

Intermedio 6. A una solución enfriada (0 °C) del Intermedio 6A (32 mg, 0,232 mmol) en DCM (1,544 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (29,5 mg, 0,069 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió más peryodinano de Dess-Martin (29,5 mg, 0,069 mmol), la mezcla se agitó durante 30 min y después la reacción se inactivó con 10 % de  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el Intermedio 6 (14 mg, 24 %). EM (IEN)  $m/z$ : 137,1 (M+H) $^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J = 17,1, 10,5$  Hz, 1H), 6,54 (dd,  $J = 16,9, 1,3$  Hz, 1H), 6,02 (dd,  $J = 10,5, 1,4$  Hz, 1H), 4,13 (d,  $J = 0,4$  Hz, 3H).

45

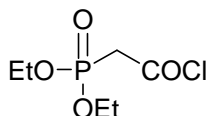
Intermedio 7. 1-(1-Bencil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona

50



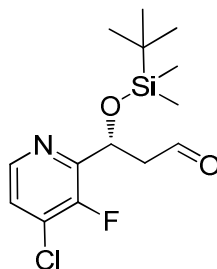
El Intermedio 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 1A, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 1-bencil-1H-imidazol-5-carboxaldehído, seguido de oxidación de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 4. EM (IEN)  $m/z$ : 213,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,00 - 7,84 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,96 (dd,  $J$  = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 6,42 (dd,  $J$  = 16,9, 1,5 Hz, 1H), 5,82 (dd,  $J$  = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H).

Intermedio 8. (2-Cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo.



A una solución de ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,1 ml, 0,622 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), se añadió dicloruro de oxalilo (2 M en DCM) (0,622 ml, 1,244 mmol), seguido gota a gota de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se concentró al vacío para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  4,24 (dc,  $J$  = 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).

Intermedio 9. (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)propanal

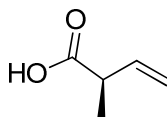


Intermedio 9A. (*R*)-1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-ol: Una solución de alilbis((1*S*,2*R*,3*S*,5*S*)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)borano 1 M en pentano en THF anhidro (10 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió gota a gota 4-cloro-3-fluoropicolinaldehído (0,5 g, 3,13 mmol) en 10 ml de THF durante 20 min. La solución resultante se agitó durante 1 h más. A la mezcla se añadió MeOH (1 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio (0,300 g, 12,54 mmol), peróxido de hidrógeno (0,384 ml, 12,54 mmol) y 10 ml de NaOH 1 N. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el Intermedio 9A (0,54 g, 85 %). EM (IEN)  $m/z$ : 202,1 (M+H)<sup>+</sup>.

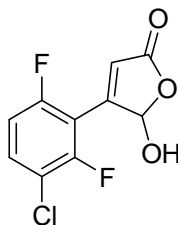
Intermedio 9B. (*R*)-2-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-4-cloro-3-fluoropiridina: Una solución del Intermedio 9A (0,52 g, 2,58 mmol), TBS-Cl (0,466 g, 3,09 mmol), imidazol (0,211 g, 3,09 mmol) y DMAP (0,378 g, 3,09 mmol) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó en EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera. La solución orgánica se concentró al vacío, lo que produjo un residuo oleoso, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el Intermedio 9B (0,42 g, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,30 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 1H), 5,77 (ddt,  $J$  = 17,2, 10,1, 7,2 Hz, 1H), 5,16 - 4,95 (m, 3H), 2,83 - 2,45 (m, 2H), 0,94 - 0,78 (m, 9H), 0,10 - 0,03 (m, 3H), -0,02 - -0,15 (m, 3H).

Intermedio 9. (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)propanal: A una solución del Intermedio 9B (1,0 g, 3,17 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (10 ml) en un baño de hielo, se añadió gota a gota ácido ósmico (4 % en peso) en agua (1,739 ml, 0,222 mmol), seguido de peryodato de sodio (1,693 g, 7,91 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO<sub>4</sub> y después se concentraron para obtener el producto en bruto que se purificó usando cromatografía en gel de sílice. Las fracciones deseadas se agruparon y se combinaron para obtener el Intermedio 9 (0,93 g, 92 %). EM (IEN)  $m/z$ : 318,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,79 (s, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 5,57 - 5,45 (m, 1H), 3,04 - 2,79 (m, 2H), 0,75 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

## Intermedio 10. Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico



- 5 Intermedio 10A. (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 añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (6,87 ml, 55,9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante ~2 h. En un matraz diferente: A la solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (8,25 g, 46,6 mmol) en THF (126 ml) a -78 °C, se añadió gota a gota N-butil litio (2,5 M en hexano) (20,49 ml, 51,2 mmol). Después de 35 min, esta reacción se transfirió mediante una cánula a la primera reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, después se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite amarillo (15 g). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado (6,59 g, 55 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 282,1 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 - 7,19 (m, 5H), 6,03 - 5,93 (m, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,29 (dd, *J* = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm. El otro diastereómero (R)-4-bencil-3-((S)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (4,6 g, 38 %) también se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 260,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10
- 15
- 20 Intermedio 10. Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico: A una solución incolora transparente del Intermedio 10A (6,05 g, 23,33 mmol) en THF (146 ml) a 0 °C, se 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 inactivó con 25 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturado y 25 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. Después, la reacción se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3x). La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta obtener un pH~3 y después se extrajo con EtOAc (3x). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado (2,15 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).
- 25
- 30 Intermedio 11. 4-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-ona

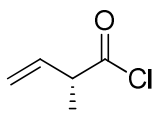


- 35 Intermedio 11A. 1-Cloro-3-etenil-2,4-difluorobenceno: A una suspensión enfriada (-20 °C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6,68 g, 18,69 mmol) en dietiléter (48,6 ml), se añadió gota a gota nBuLi (6,80 ml, 16,99 mmol). La suspensión amarilla resultante se calentó a 0 °C y se agitó durante 2 h. En un matraz diferente, se preparó una solución de 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (3,0 g, 16,99 mmol) en dietiléter (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió la solución del litio mediante una cánula para obtener una suspensión espesa. La suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min y después la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 22 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua. La reacción se calentó a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dietiléter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido de color pardo anaranjado con un peso de 3,20 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo el producto deseado (0,510 g, 13 %) como un líquido transparente e incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (td, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 6,84 (td, *J* = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 18,0, 12,0 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 12,1, 1,1 Hz, 1H).
- 40
- 45
- Intermedio 11. Se usó un procedimiento modificado descrito por van Niel (*J. Med. Chem.*, 2005, 48, 6004). A una solución transparente incolora enfriada (-5 °C) de tetraacetato de plomo (1,270 g, 2,86 mmol) en TFA (2,86 ml), se añadió gota a gota una solución transparente incolora del Intermedio 11A (0,500 g, 2,86 mmol) en DCM (2,8 ml). Durante la adición, la temperatura de reacción no superó los 2 °C. Después de la adición, la solución transparente de color amarillo pálido resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió agua (10 ml) gota a gota para obtener una suspensión de color pardo rojiza. La suspensión se filtró a través de Celite, eluyendo con DCM. El filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (1x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)acetaldehído (0,639 g) en forma de un aceite amarillo pálido transparente. Este material se usó en la
- 50
- 55

siguiente etapa sin purificación adicional.

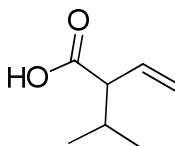
A una solución de morfolina (0,262 ml, 3,01 mmol) en dioxano (1,8 ml), se añadió HCl 6 M (0,487 ml, 2,92 mmol), seguido de ácido glicólico monohidrato (0,250 g, 2,72 mmol). Después, se añadió una solución de 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)acetaldehído (0,546 g, 2,87 mmol) en dioxano (2,0 ml). La mezcla de reacción bifásica resultante se calentó a reflujo. Después de 2 h, la reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite verde que se solidificó en alto vacío para obtener un sólido verde con un peso de 0,657 g. Después, se añadió 1:1 de hexano/dietiléter (2 ml), y el ultrasonido produjo una suspensión. El sólido se recolectó mediante filtración y se enjuagó con 1:1 de hexano/dietiléter, se secó al aire y se secó al vacío para obtener el Intermedio 11 (0,240 g, 34 %) en forma de un sólido blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 246,9 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (s a, 1H), 7,86 (td,  $J$  = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,63 (s a, 1H).

15 Intermedio 12. Cloruro de (*R*)-2-metilbut-3-enoílo



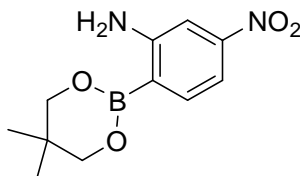
20 Intermedio 12. A una solución enfriada (0 °C) de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,450 g, 4,49 mmol) en DCM, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,393 ml, 4,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 1,3 h. La solución resultante de cloruro de (*R*)-2-metilbut-3-enoílo se usó directamente.

25 Intermedio 13. Ácido 2-isopropilbut-3-enoico



A una solución de diisopropilamina (3,64 ml, 25,6 mmol) en THF (58,1 ml) a -78 °C, se añadió gota a gota *n*-butil litio (15,97 ml, 25,6 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 30 min, y después se añadió gota a gota ácido but-3-enoico (0,990 ml, 11,62 mmol). Después de 30 min, se añadió yoduro de isopropilo (1,739 ml, 17,42 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión de color blanco resultante se inactivó mediante la adición gota a gota de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Después, se añadió HCl 1 N hasta que la mezcla se acidificó. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal (visualizada mediante tinción de KMnO<sub>4</sub>) produjo el Intermedio 13 (1,09g, 73 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,98 - 5,65 (m, 1H), 5,33 - 5,05 (m, 2H), 2,73 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,09 - 0,74 (m, 6H).

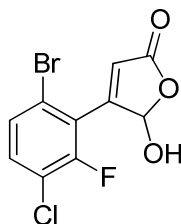
40 Intermedio 14. 2-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitro-fenilamina



En un matraz secado a llama, 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 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,941 g, 1,152 mmol), se 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 temperatura ambiente. La reacción se vertió lentamente en agua helada agitada vigorosamente (300 ml) para obtener 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 produjo 4,36 g del Intermedio 14 en forma de un sólido naranja. EM (IEN)  $m/z$ : 183,1 (M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup>.

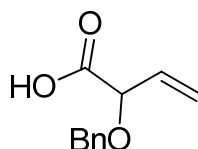


Intermedio 15. 4-(6-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-5-hidroxifuran-2(5H)-ona



5 El Intermedio 15 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 11, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 6-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído. EM (IEN)  $m/z$ : 330,9 (M+2+Na)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (dd,  $J$  = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,45 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 4,03 (s a, 1H).

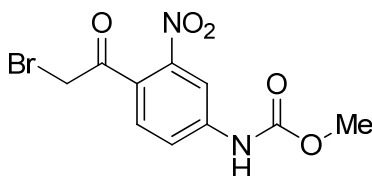
10 Intermedio 16. Ácido 2-(benciloxi)but-3-enoico



15 Intermedio 16A. 2-(benciloxi)but-3-enoato de metilo: En un vial, se combinaron 2-hidroxibut-3-enoato de metilo (1 g, 8,61 mmol) y CHCl<sub>3</sub> (10 ml), y después se añadió (bromometil)benceno (1,536 ml, 12,92 mmol). Se añadió en porciones óxido de plata(I) (5,99 g, 25,8 mmol) al vial en un flujo de Ar. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc y después se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (visualizada mediante tinción de KMnO<sub>4</sub>) produjo el Intermedio 16A (0,9 g, 50,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN)  $m/z$ : 229,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

25 Intermedio 16: Una solución del Intermedio 16A (0,9 g, 4,36 mmol) en THF (10 ml) y agua (5,00 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con hidróxido de litio (2,400 ml, 4,80 mmol) y después se agitó a 0 °C durante 1 h. La CLEM mostró que todo el material de inicio se había consumido. Mientras la reacción aún se encontraba a 0 °C, la mezcla se acidificó con HCl 1 N (5 ml) y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el Intermedio 16 (615 mg, 73,3 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN)  $m/z$ : 215,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

Intermedio 17. 4-(2-Bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo



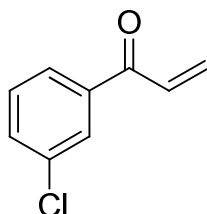
30 Intermedio 17A. 4-yodo-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A una suspensión amarilla enfriada (0 °C) de 4-yodo-3-nitroanilina (8,46 g, 32,0 mmol) en DCM (320 ml) y piridina (2,85 ml, 35,2 mmol), se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (2,61 ml, 33,6 mmol). La mezcla de reacción se convirtió en 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 NaHCO<sub>3</sub>, seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron en MgSO<sub>4</sub>, 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 obtener una suspensión amarilla. La suspensión amarilla se filtró, y el sólido filtrado se enjuagó con hexano y se secó al aire para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (10,3 g, 100 %). EM (IEN)  $m/z$ : 321,3 (M-H)<sup>+</sup>.

45 Intermedio 17B. 4-(1-etoxivinil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Una solución del Intermedio 17A (1 g, 3,11 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (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 temperatura ambiente, se filtró a través de 0,45 μ de un filtro de GMF y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 17B en forma de un sólido de color pardo (0,56 g, 68 %). EM (IEN)  $m/z$ : 267,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 17,4-(2-bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: (Referencia: *J. Med. Chem.*, 45:2127-2130 (2002))

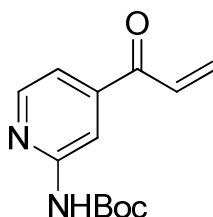
A una solución del Intermedio alternativo 17B (0,56 g, 2,103 mmol) en THF (3,12 ml) y agua (1,091 ml), se añadió NBS (0,374 g, 2,103 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,667 g, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 317,2 (M+H)<sup>+</sup>, 319,2 (M+2H)<sup>+</sup>.

Intermedio 18. 1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ona



A una solución de 3-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (100 mg, 0,501 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio 1 M en THF (0,601 ml, 0,601 mmol). Después de 1 h, se añadió más reactivo de Grignard (0,2 ml). La solución transparente se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y después la reacción se extrajo con EtOAc (2x). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el Intermedio 18 (23 mg, 27,6 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente que se usó inmediatamente debido a la inestabilidad del producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,91 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,45 (dd, *J* = 17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J* = 10,6, 1,5 Hz, 1H).

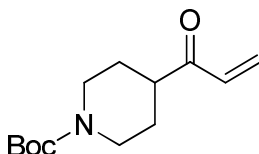
Intermedio 19. (4-Acridoilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo



Intermedio 19A: (4-(metoxi(metil)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo: A la suspensión de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)isonicotínico (0,20 g, 0,839 mmol), HOBT (0,039 g, 0,252 mmol), EDC (0,193 g, 1,007 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,082 g, 0,839 mmol) en acetonitrilo (8 ml), se añadió Et<sub>3</sub>N (0,351 ml, 2,52 mmol). Después de 14 h, se añadieron más EDC (0,130 g, 0,839 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,351 ml, 2,52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se inactivó con agua y NH<sub>4</sub>Cl saturado. La reacción se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el Intermedio 19A (0,079 g, 33,5 % de rendimiento) en forma de cristales de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 282,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,91 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

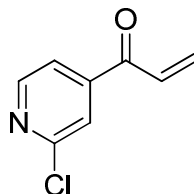
El Intermedio 19 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 18, reemplazando 3-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida por el Intermedio 19A. EM (IEN) *m/z*: 249,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,46 - 8,34 (m, 2H), 8,21 - 8,03 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 17,3, 10,7 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 17,2, 1,5 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 10,6, 1,3 Hz, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 9H).

Intermedio 20. 4-Acridoilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



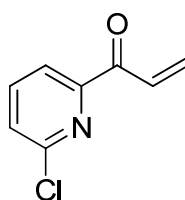
El Intermedio 20 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 4, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

Intermedio 21. 1-(2-Cloropiridin-4-il)prop-2-en-1-ona



5 Intermedio 21. 1-(2-cloropiridin-4-il)prop-2-en-1-ona: Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 4, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 2-cloroisonicotinaldehído. EM (IEN)  $m/z$ : 167,9 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,58 (dd,  $J$  = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J$  = 1,4, 0,8 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J$  = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 1H), 6,55 - 6,40 (m, 1H), 6,10 (dd,  $J$  = 10,6, 1,3 Hz, 1H).

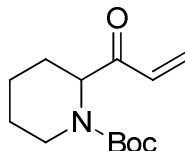
10 Intermedio 22. 1-(6-cloropiridin-2-il)prop-2-en-1-ona



15 Intermedio 22. 1-(6-cloropiridin-2-il)prop-2-en-1-ona: Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 4, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 6-cloropiridin-2-carbaldehído. EM (IEN)  $m/z$ : 168,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,06 (dd,  $J$  = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,52 (dd,  $J$  = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J$  = 17,4, 2,0 Hz, 1H), 5,96 (dd,  $J$  = 10,6, 2,0 Hz, 1H).

Intermedio 23. 2-Acrolilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

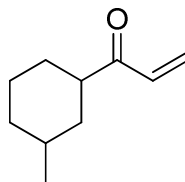
20



25 Intermedio 23. 2-Acrolilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 4, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 1-boc-2-piperidincarbaldehído. EM (IEN)  $m/z$ : 140,1 (M+H-boc)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  6,56 (dd,  $J$  = 17,3, 10,5 Hz, 1H), 6,35 (dd,  $J$  = 17,3, 1,7 Hz, 1H), 5,73 (dd,  $J$  = 10,6, 1,3 Hz, 1H), 5,05 - 4,61 (m, 1H), 3,97 (s a, 1H), 2,91 (t,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 2,17 (d,  $J$  = 12,8 Hz, 1H), 1,74 - 1,55 (m, 3H), 1,54 - 1,20 (m, 10H).

Intermedio 24. 1-(3-Metilciclohexil)prop-2-en-1-ona

30



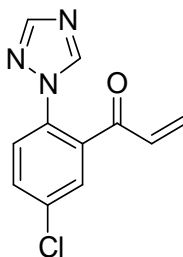
35 Intermedio 24A. Cloruro de 3-metilciclohexancarboxilo: A una solución de ácido 3-metilciclohexancarboxílico (1 g, 7,03 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (4,22 ml, 8,44 mmol), seguido de una gota de DMF. Después de 30 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se concentró a sequedad para obtener cloruro de metilciclohexancarboxilo crudo (1,13 g, 100 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo.

40 Intermedio 24B. N-metoxi-N,3-dimetilciclohexancarboxamida: A una solución de cloruro de 3-metilciclohexancarboxilo (1,13 g, 7,03 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,755 g, 7,74 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (70 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota piridina (1,252 ml, 15,48 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con una mezcla 1:1 de éter y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) y después se lavó con salmuera. La capa acuosa se lavó una vez más con una mezcla 1:1

de éter y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para obtener N-metoxi-N,3-dimetilciclohexancarboxamida en bruto (1,1 g, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillento transparente que se usó sin purificación adicional. EM (IEN)  $m/z$ : 186,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  3,74 - 3,65 (m, 3H), 3,20 - 3,14 (m, 3H), 2,71 (m., 1H), 1,85 - 1,12 (m, 10H), 0,94 - 0,88 (m, 3H).

El Intermedio 24 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 18, reemplazando 3-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida por el Intermedio 24B. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el Intermedio 24 (363 mg, 73,6 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente y como una mezcla de isómeros *cis/trans*. EM (IEN)  $m/z$ : 153,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

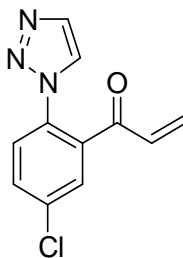
Intermedio 25. 1-(5-Cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona



Intermedio 25A. 5-Cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído: 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,29 g, 7,89 mmol), 4H-1,2,4-triazol (0,574 g, 7,89 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,83 g, 8,68 mmol) en DMSO (15,78 ml) se taparon y se calentaron a 45 °C durante 4 h antes de enfriarlos a temperatura ambiente, y se agitaron a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el Intermedio 25A (674 mg, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 208,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,90 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,84 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H).

Intermedio 25. El Intermedio 25 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 1, excepto que se reemplazó 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 5-cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,26 (m, 1H), 5,97 - 5,82 (m, 2H).

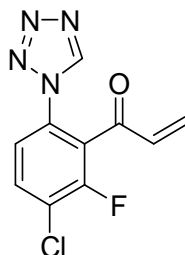
Intermedio 26. 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona



Intermedio 26A. 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído: 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (503 mg, 3,08 mmol), 1H-1,2,3-triazol (213 mg, 3,08 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2005 mg, 6,15 mmol) en DMF se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y se enjuagó con EtOAc, el filtrado se lavó con agua, la primera fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N a pH 5 y se volvió a extraer con EtOAc y las fases de EtOAc combinadas se lavaron con una abundante cantidad de agua y salmuera, se secaron en  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el Intermedio 26A (124 mg, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 208,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Intermedio 26. El Intermedio 26 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 1, excepto que se reemplazó 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9,79 (s, 1H), 8,55 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 8,09 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J$  = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H).

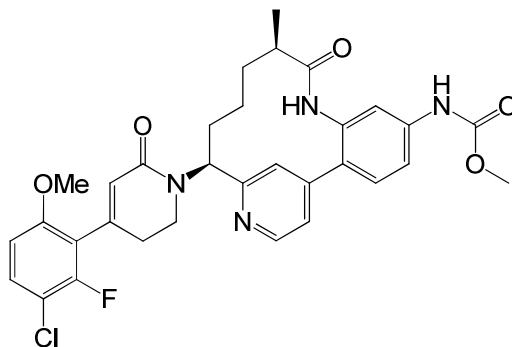
Intermedio 27. 1-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona



El Intermedio 27 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 1, excepto que se reemplazó 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído por 3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)benzaldehído. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,88 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 6,54 (ddd, *J* = 17,5, 10,5, 1,1 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 17,6, 0,8 Hz, 1H).

## Ejemplo 1

10 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA.



15 1A. (S,E)-*N*-((4-cloropiridin-2-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfonamida: Liu, G. et al., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999). A una solución de *S*-(-)-*t*-butil-sulfonamida (0,856 g, 7,06 mmol) en diclorometano (14,13 ml), se 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 temperatura ambiente. Después de 3 h, la suspensión de color pardo se filtró a través de CELITE®, que se eluyó con DCM para obtener un filtrado de color pardo transparente. La concentración produjo un aceite de color pardo que pesaba 1,85 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1,31 g de 1A en forma de un aceite amarillo transparente. EM (IEN) *m/z*: 245,0 (M+H)<sup>+</sup>.

20 1B. (S)-*N*-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfonamida: A una mezcla enfriada (0-5 °C) de cloruro de indio (III) (13,56 g, 61,3 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml), se añadió gota a gota bromuro de alilmagnesio (1 M en dietiléter) (62 ml, 61,3 mmol) durante 30 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, se 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 entre acetato de etilo (200 ml) y agua (1 x 50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 1B (13,5 g, 106 %) en forma de un aceite amarillo. EM (IEN) *m/z*: 287,2 (M+H)<sup>+</sup>. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 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 temperatura ambiente 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 saturada de carbonato de sodio 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)<sup>+</sup>. El producto en bruto (42 g, 230 mmol) se disolvió en diclorometano (420 ml), se añadió Et<sub>3</sub>N (32,1 ml, 230 mmol) y después se añadió gota a gota BOC<sub>2</sub>O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 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 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 283,2 (M+H)<sup>+</sup>.

45 1D. 1-(4-(2-Amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*tert*-butilo: En un matraz de fondo redondo, se añadieron 1C (3,33 g, 11,78 mmol), el Intermedio 14 (5,89 g, 23,55 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,962 g, 1,178 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5,00 g, 23,55 mmol). El matraz de fondo redondo se equipó

con un condensador de reflujo, después el aparato se purgó con argón durante varios minutos. Después, se añadió DMSO desgasificado (volumen: 58,9 ml) y posteriormente 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 temperatura ambiente 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 entre 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite negro espeso que pesaba 10,2 g. La purificación mediante cromatografía de columna produjo 1D como una espuma naranja (2,90 g, 64 %). EM (IEN) 385,1 (M+H)<sup>+</sup>.

1E. 1-(4-(2,4-Diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: A una solución naranja transparente de 1D (2,9 g, 7,54 mmol) en metanol (75 ml), se añadieron secuencialmente zinc en polvo (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 amarillo. La concentración del filtrado produjo un residuo 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 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,5 M y después se extrajeron con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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)<sup>+</sup>.

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 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 inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y la reacción se calentó a temperatura ambiente. 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 NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (~10 ml), y después se añadió hexano (~300 ml) para obtener una suspensión de color pardo 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 decantó y la sustancia del fondo se enjuagó con hexano y se secó para obtener 1F (2,7 g, 88 %) en forma de una espuma levemente parda. EM (IEN) *m/z*: 413,2 (M+H)<sup>+</sup>.

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 10 (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 temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado 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 MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Después el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 1G (4,06 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) 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)<sup>+</sup>.

1H. N-[(10R,11E,14S)-14-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo: En un matraz de fondo redondo, se 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 temperatura ambiente, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener 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) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) 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)<sup>+</sup>.

1I. N-[(10R,14S)-14-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]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; luego se sometió al vacío y se volvió a llenar con H<sub>2</sub> tres veces y se agitó a temperatura ambiente a 0,38 MPa (55 psi) de H<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró del sólido a través de un lecho de Celite en N<sub>2</sub>, se lavó con una abundante cantidad de MeOH, y el filtrado oscuro resultante se volvió a filtrar a través de 6x Whatman Autovials y 6x filtros de jeringa Target2 Nylon 0,2 µm en N<sub>2</sub> para obtener una solución transparente incolora, que se concentró al vacío para obtener 1I (3 g, 6,4 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)<sup>+</sup>.

1J. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se añadió TFA (14,80 ml, 192 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 1J en forma de un sólido de color amarillo (3,8 g, 6,4 mmol). EM (IEN) *m/z*: 369,0 (M+H)<sup>+</sup>.

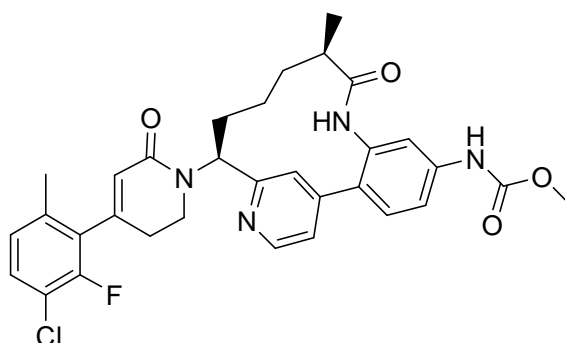
1J. (Alternativa, 2HCl): N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2HCl: En un matraz que contenía 1I (0,880 g, 1,878 mmol), se añadió HCl 4,0 M en dioxano (21,13 ml, 85 mmol). La suspensión resultante se sometió a ultrasonido para obtener una solución de color amarillo transparente. Después de 5 a 10 min, se formó un precipitado. Después de 1 h, la reacción se detuvo y el precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido se enjuagó con dioxano y se secó al vacío para obtener un sólido amarillo higroscópico. El sólido se disolvió en metanol, se concentró y se liofilizó para obtener 1J (Alternativa, 2HCl) (0,7171 g, 87 %) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 369,3 (M+H)<sup>+</sup>.

1K. N-[(10R,14S)-14-{N-[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A 1J (75 mg, 0,12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml), se añadió DIEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y se sometió a ultrasonido minuciosamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más, se añadió el Intermedio 3 (24 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en N<sub>2</sub> y se añadió el Intermedio 8 (62 mg, 0,29 mmol). Después de 15 min, se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso concentrado para inactivar la reacción. Se separó la fase de DCM y se lavó con 100 ml x 10 de NaHCO<sub>3</sub> acuoso, luego con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto en bruto sólido amarillo pálido. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 1K en forma de un sólido blanquecino (65 mg, 0,085 mmol, 74 %). EM (IEN) *m/z*: 761,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1. N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamate de metilo, sal de TFA: Se enfrió 1K (65 mg, 0,085 mmol) en MeOH (1,7 ml) a 0 °C en N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH) (55 mg, 0,26 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se inactivó con HCl (1 N en ac.) (0,27 ml, 0,34 mmol) a 0 °C y después se concentró al vacío para retirar MeOH para obtener una solución lechada blanca, a la que se añadió DCM. La mezcla se dividió. La fase de DCM se volvió a lavar con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, seguido de con salmuera; la fase de DCM se separó. Se concentró al vacío hasta obtener un volumen pequeño y se filtró, y el sólido blanco se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 1 (24 mg, 46 %) como un producto sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,68 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,67 - 3,75 (m, 2H), 2,73 - 2,84 (m, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 2H), 2,26 - 2,38 (m, 1H), 2,04 - 2,14 (m, 1H), 1,87 - 1,97 (m, 1H), 1,63 (m, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,26 - 1,40 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,88 - 1,02 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 607,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 2

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



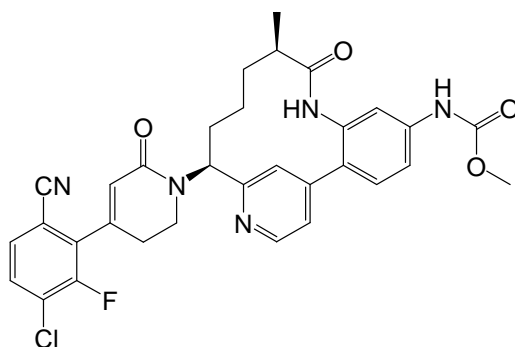
2A: N-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: 2A se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 1 se reemplazó por el Intermedio 2. RMN <sup>1</sup>H (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)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,1 min.

Ejemplo 2: En un tubo para microondas, se añadieron 2A (10 mg, 0,015 mmol), trifluorometilborato de potasio (1,859 mg, 0,015 mmol) y carbonato de cesio (14,90 mg, 0,046 mmol) en THF (290 µl) y agua (14,52 µl). La mezcla de reacción se hizo burbujear Ar a su través durante varios minutos y se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,245 mg, 1,525 µmol). Se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 5 h, seguido de a temperatura

ambiente durante el fin de semana. Para completar la reacción, se añadieron más THF, trifluorometilborato de potasio y catalizador de Pd, se desgasificó, se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante la noche. Se diluyó con DCM, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se volvió a disolver en MeOH, y se añadió una gota de TFA y de DMF para garantizar que todo el producto se había diluido. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 2 en forma de un sólido blanquecino (7,4 mg, 68 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,40 (dd, *J* = 12,5, 4,7 Hz, 1H), 3,71 - 3,83 (m, 5H), 2,69 - 2,81 (m, 1H), 2,56 - 2,68 (m, 2H), 2,22 - 2,37 (m, 4H), 2,04 - 2,15 (m, 1H), 1,86 - 1,98 (m, 1H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 1,25 - 1,40 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,91 - 1,02 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 591,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,6 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 3

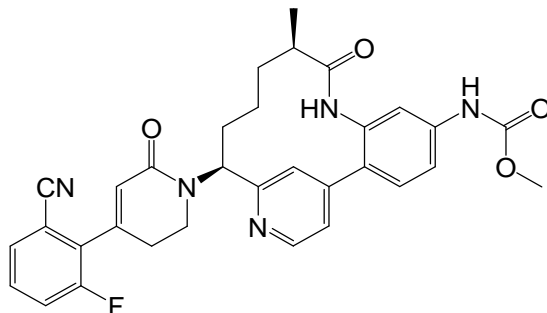
*N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA.



En un tubo para microondas que contenía el Ejemplo 2A (10 mg, 0,015 mmol), se añadieron dicianozinc (3,58 mg, 0,030 mmol), zinc (0,299 mg, 4,57 μmol) y DMF (1 ml). La mezcla se hizo burbujear con Ar durante varios minutos, y se añadió bis(tri-*t*-butilfosfin)paladio(0) (0,779 mg, 1,525 μmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 31 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,86 - 7,92 (m, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 3H), 7,54 - 7,60 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,42 (dd, *J* = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,72 - 3,88 (m, 5H), 2,85 - 2,95 (m, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 1H), 2,61 - 2,68 (m, 1H), 2,25 - 2,34 (m, 1H), 2,05 - 2,15 (m, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 1,28 - 1,37 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 - 1,02 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 602,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,9 min, pureza = 88 %.

## Ejemplo 4

*N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(2-ciano-6-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA.

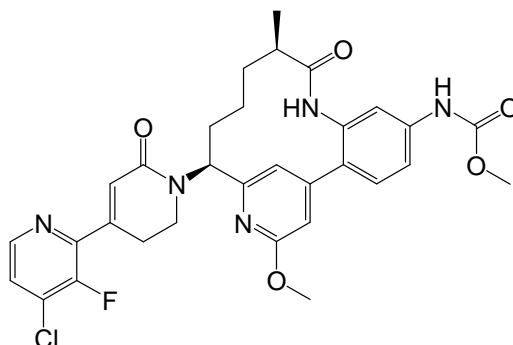


El Ejemplo 4 se obtuvo como un subproducto mientras se convertía el Ejemplo 2A en el Ejemplo 3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,64 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,70 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 5,47 (dd, *J* = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 3,73 - 3,90 (m, 5H), 2,82 - 2,92 (m, 1H), 2,72 - 2,82 (m, 1H), 2,58 - 2,68 (m, 1H), 2,23 - 2,33 (m, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 1,88 - 1,98 (m, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 1H), 1,28 - 1,38 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,91 - 1,03 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 568,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,3 min.

## Ejemplo 5



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



5

5A. 4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-nitrobenzoato de metilo: A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (9,0 g, 43,0 mmol) en tolueno (150 ml), se añadió etilenglicol (7,20 ml, 129 mmol), seguido de *p*-TsOH (0,409 g, 2,152 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo con eliminación azeotrópica de H<sub>2</sub>O usando una trampa Dean-Stark durante 4 h. La mezcla de reacción luego se enfrió y se diluyó con DCM. Después la capa de DCM se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 5A (8,53 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,00 (dt, *J* = 3,8, 1,9 Hz, 2H), 3,94 (dt, *J* = 3,8, 1,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H) ppm.

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

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

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

5E. 1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo: A una solución de metilfosfonato de dimetilo (13,98 ml, 131 mmol) en THF (87 ml) a -78 °C, se añadió lentamente *n*-BuLi (82 ml, 131 mmol). Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 40 min, y después se añadió lentamente una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (*S*)-metilo (6,0 g, 26,2 mmol) en THF (30 ml). La agitación continuó durante 40 min más a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H<sub>2</sub>O (2,357 ml, 131 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener un aceite transparente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 5E (7,46 g, 89 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 343,9 (M+Na)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,63 - 5,76 (1 H, m), 5,08 - 5,17 (2 H, m), 4,33 - 4,43 (1 H, m), 3,80 (3 H, d, *J* = 2,20 Hz), 3,77 (3 H, d, *J* = 2,20 Hz), 3,28 - 3,37 (1 H, m), 3,05 - 3,16 (1 H, m), 2,58 - 2,69 (1 H, m), 2,42 (1 H, dt, *J* = 14,58, 7,29 Hz), 1,43 (9 H, s).

5F. (4-((1*E*,4*S*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohepta-1,6-dien-1-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una

solución agitada vigorosamente de 5E (4,47 g, 13,92 mmol) y 5D (2,6 g, 11,60 mmol) en THF (anhidro) (115 ml) y EtOH (absoluto) (1,148 ml) en nitrógeno, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (anhidro) (2,56 g, 18,56 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente, seguido de la mezcla se calentó a 55 °C. La mezcla de reacción se filtró con la ayuda de EtOAc, y el filtrado se evaporó hasta obtener un residuo que se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 5F (4,38 g, 90 %) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 420,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,77 (ddt, *J* = 17,0, 10,2, 6,7 Hz, 1H), 5,16 - 5,01 (m, 2H), 4,32 (td, *J* = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,36 (s, 9H) ppm.

5G. (4-(6-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución de 5F (3,0 g, 7,15 mmol) y bromuro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)piridinio (1,189 g, 7,15 mmol) en EtOH (130 ml), se añadió acetato de amonio (11,03 g, 143 mmol) en porciones. Después de 15 min, la mezcla se agitó a 75 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 N, H<sub>2</sub>O, solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía de fase normal para aislar 5G (2,2 g, 67 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 459,3 (M+H)<sup>+</sup>. El racemato se sometió a separación quiral usando AD-H quiral de 21 x 250 mm, eluyéndolo con una mezcla de 35 % (50/50 EtOH, *i*-PrOH y 0,1 % de DEA) y 65 % de CO<sub>2</sub>, con una velocidad de flujo de 70 ml/min y 150 bar a 40 °C para obtener el enantiómero 5G1 (pico 1) y el enantiómero 5G2 (pico 2).

5H. N-(4-(2-[(1S)-1-((*tert*-butoxi)carbonil)amino]but-3-en-1-il)-6-metoxipiridin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución agitada de 5G2 (3,0 g, 6,54 mmol) en cloroformo (131 ml) en una atmósfera de argón, se añadieron carbonato de plata (I) (50 % en Celite®) (3,61 g, 6,54 mmol) y yodometano (1,22 ml, 19,63 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C. Después de agitarla durante 14 horas, la reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 5H (2,69 g, 87 %) en forma de un sólido de color tostado. EM (IEN) *m/z*: 473 (M+H)<sup>+</sup>.

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

5J. N-(4-{2-[(1S)-1-((*tert*-butoxi)carbonil)amino]but-3-en-1-il}-6-metoxipiridin-4-il)-3-(2-metilbut-3-enamido)fenil)carbamato de metilo: Se añadió DIPEA (3,02 ml, 17,29 mmol) a una solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (0,865 g, 8,64 mmol) y 7I (2,55 g, 5,76 mmol) en EtOAc (57,6 ml) a -10 °C en argón. A continuación, se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico (6,79 ml, 11,53 mmol; solución al 50 % en EtOAc), y la reacción se agitó durante 1 h en condiciones establecidas y, luego, se llevó a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 5J (2,52 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 525,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5K2. N-[(10R,11Z,14S)-17-metoxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y N-[(10R,11E,14S)-17-metoxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo como una mezcla: Una solución de 5J (0,500 g, 0,953 mmol) y Ts-OH (0,199 g, 1,048 mmol) en DCM (112 ml) se calentó durante 0,5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se hizo burbujear con argón durante 0,5 h. A la solución se añadió dicloruro de triciclohexilfosfin[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden][bencilidil]rutenio(IV) (0,243 g, 0,286 mmol), y la solución resultante se hizo burbujear con argón durante 0,5 h más antes de calentarla a 45 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para obtener mezclas diastereoméricas, pico 1 (secundario, se eluyó primero) y pico 2 (primario, se eluyó último). El pico 2 se suspendió en bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo varias veces con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 5K2 (68 mg, 29 %). EM (IEN) *m/z*: 497,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5L. N-[(10R,14S)-17-metoxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo-[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: Se añadió óxido de platino(IV) (3,11 mg, 0,014 mmol) a una solución desgasificada de 5K2 (0,068 g, 0,137 mmol) en EtOH (10 ml), y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (55 psi). Después de 16 horas, la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró. Este intermedio se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 499,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5M. 5M se preparó de manera similar al Ejemplo 1J reemplazando 1I por 5L.

5N. N-[(10R,14S)-14-[(3R)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)propil]amino]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una mezcla del Intermedio 9 (32,5 mg, 0,102 mmol) y 5M (52,4 mg, 0,102 mmol) en DCE anhidro (4 ml) en nitrógeno, se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (43,3 mg, 0,204 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para obtener 5N (68 mg, 95 %) en forma de un

sólido de color pardo. EM (IEN)  $m/z$ : 700,0 (M+H)<sup>+</sup>.

50.  $N-[(10R,14S)-14-\{N-[(3R)-3-[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]-3-(4\text{-cloro-3-fluoropiridin-2-il})\text{propil}]-2-(\text{dietoxifosforil})\text{acetamido}-17\text{-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo}[13,3.1,0^{2,7}] \text{nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A 5N (34,2 mg, 0,049 mmol) y DIPEA (0,017 ml, 0,098 mmol) en DCM anhidro (2 ml) en nitrógeno a 0 °C, se añadió una solución de (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (15,72 mg, 0,073 mmol) en DCM anhidro (0,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, seguido de a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con MeOH (1 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 5O (29 mg, 67 %) como un sólido. EM (IEN)  $m/z$ : 878,1 (M+H)<sup>+</sup>.$

10 5P.  $N-[(10R,14S)-14-\{N-[(3R)-3-(4\text{-cloro-3-fluoropiridin-2-il})-3\text{-hidroxipropil}]-2-(\text{dietoxifosforil})\text{acetamido}-17\text{-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo}[13,3.1,0^{2,7}] \text{nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una mezcla de 5O (29 mg, 0,033 mmol) en THF anhidro (2 ml) en nitrógeno, se añadió TBAF (1 M en THF) (0,042 ml, 0,042 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para obtener 5P (16 mg, 62 %). EM (IEN)  $m/z$ : 764,0 (M+H)<sup>+</sup>.$

15 5Q.  $N-[(10R,14S)-14-\{N-[(3R)-3-(4\text{-cloro-3-fluoropiridin-2-il})-3\text{-oxopropil}]-2-(\text{dietoxifosforil})\text{acetamido}-17\text{-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo}[13,3.1,0^{2,7}] \text{nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 5P (15,5 mg, 0,020 mmol) en DCM anhidro (4 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (11,18 mg, 0,026 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para obtener 5Q (15 mg, 99 %). EM (IEN)  $m/z$ : 762,0 (M+H)<sup>+</sup>.$

25 Ejemplo 5. El Ejemplo 5 se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto que 1K se reemplazó por 5Q. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 7,60 (t,  $J=5,2$  Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,16 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 5,68 (dd,  $J=12,4, 5,0$  Hz, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,09 - 2,94 (m, 2H), 2,69 (dd,  $J=6,1, 3,3$  Hz, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,59 - 1,39 (m, 2H), 1,01 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 607,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 9,5 min, pureza = 92 %.

30 5M. 5M se preparó de manera similar al Ejemplo 1J reemplazando 1I por 5L.

35 5N.  $N-[(10R,14S)-14-\{N-[(3R)-3-[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]-3-(4\text{-cloro-3-fluoropiridin-2-il})\text{propil}] \text{amino}-17\text{-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo}[13,3.1,0^{2,7}] \text{nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una mezcla del Intermedio 9 (32,5 mg, 0,102 mmol) y 5M (52,4 mg, 0,102 mmol) en DCE anhidro (4 ml) en nitrógeno, se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (43,3 mg, 0,204 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para obtener 5N (68 mg, 95 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN)  $m/z$ : 700,0 (M+H)<sup>+</sup>.$

40 5O.  $N-[(10R,14S)-14-\{N-[(3R)-3-[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]-3-(4\text{-cloro-3-fluoropiridin-2-il})\text{propil}]-2-(\text{dietoxifosforil})\text{acetamido}-17\text{-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo}[13,3.1,0^{2,7}] \text{nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A 5N (34,2 mg, 0,049 mmol) y DIPEA (0,017 ml, 0,098 mmol) en DCM anhidro (2 ml) en nitrógeno a 0 °C, se añadió una solución de (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (15,72 mg, 0,073 mmol) en DCM anhidro (0,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, seguido de a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con MeOH (1 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 5O (29 mg, 67 %) como un sólido. EM (IEN)  $m/z$ : 878,1 (M+H)<sup>+</sup>.$

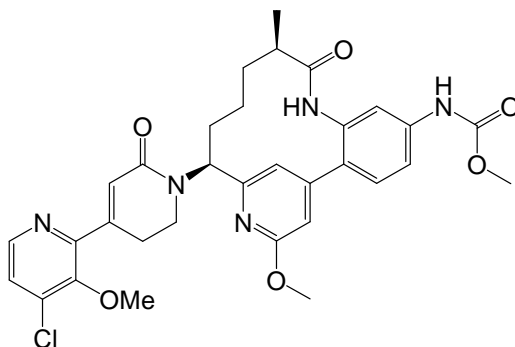
45 5P.  $N-[(10R,14S)-14-\{N-[(3R)-3-(4\text{-cloro-3-fluoropiridin-2-il})-3\text{-hidroxipropil}]-2-(\text{dietoxifosforil})\text{acetamido}-17\text{-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo}[13,3.1,0^{2,7}] \text{nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una mezcla de 5O (29 mg, 0,033 mmol) en THF anhidro (2 ml) en nitrógeno, se añadió TBAF (1 M en THF) (0,042 ml, 0,042 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para obtener 5P (16 mg, 62 %). EM (IEN)  $m/z$ : 764,0 (M+H)<sup>+</sup>.$

50 5Q.  $N-[(10R,14S)-14-\{N-[(3R)-3-(4\text{-cloro-3-fluoropiridin-2-il})-3\text{-oxopropil}]-2-(\text{dietoxifosforil})\text{acetamido}-17\text{-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo}[13,3.1,0^{2,7}] \text{nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 5P (15,5 mg, 0,020 mmol) en DCM anhidro (4 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (11,18 mg, 0,026 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para obtener 5Q (15 mg, 99 %). EM (IEN)  $m/z$ : 762,0 (M+H)<sup>+</sup>.$

60 Ejemplo 5. El Ejemplo 5 se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto que 1K se reemplazó por 5Q. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 7,60 (t,  $J=5,2$  Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,16 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 5,68 (dd,  $J=12,4, 5,0$  Hz, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,09 - 2,94 (m, 2H), 2,69 (dd,  $J=6,1, 3,3$  Hz, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,59 - 1,39 (m, 2H), 1,01 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 607,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 9,5 min, pureza = 92 %.

65 Ejemplo 6

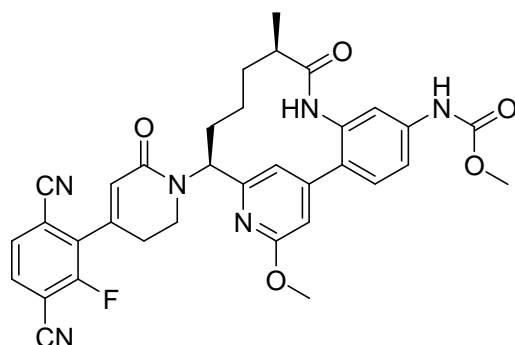
N-[(10R,14S)-14-[4-(4-cloro-3- metoxipiridin-2-il)-6-oxo-1,2,3,6- tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo- 8,16- diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA.



5 El Ejemplo 6 se obtuvo como un subproducto mientras se convirtió 5Q en el Ejemplo 5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,14 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,72 (dd, J = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,58 - 1,25 (m, 3H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 620,0 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 9,1 min, pureza = 95 %.

#### Ejemplo 7

15 N-[(10R,14S)-14-[4-(3,6-diciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16- diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo

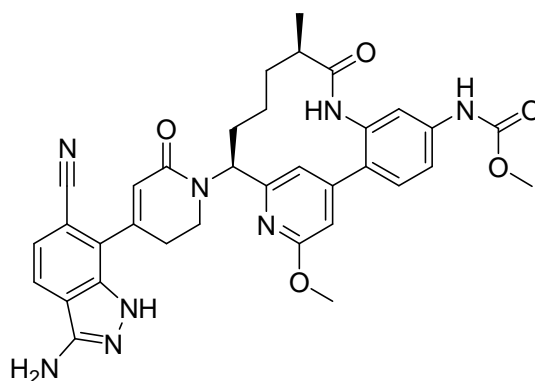


20 7A. N-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2- fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1- il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo- 8,16- diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo:7A se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto que en la etapa 1K, el Intermedio 1 se reemplazó por el Intermedio 2, y 1J se reemplazó por 5M. EM (IEN) m/z: 685,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25 El Ejemplo 7 se aisló como un producto derivado usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, excepto que el compuesto 2A se reemplazó por 7A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,33 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 4,32 (s a, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,80 - 2,51 (m, 3H), 2,08 (s a, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,39 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,63 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 623,1 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 8,9 min, pureza >95 %.

#### Ejemplo 8

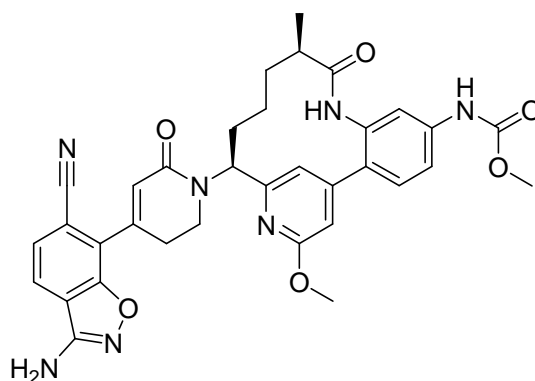
35 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-amino-6-ciano-1H- indazol-7-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1- il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo- 8,16- diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



En un vial para microondas, se añadieron el Ejemplo 7 (2,4 mg, 3,85  $\mu$ mol), n-BuOH (1 ml) y, por último, monohidrato de hidrazina (100  $\mu$ l, 2,056 mmol). El vial se cerró herméticamente con un septo y se calentó a 115  $^{\circ}$ C durante 4 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 8 (0,99 mg, 31,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN  $^1$ H (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  9,47 (s, 1H), 7,87 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 4H), 7,35 - 7,33 (m, 1H), 7,14 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 6,76 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,77 (dd,  $J$  = 12,7, 5,0 Hz, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,69 (d,  $J$  = 3,9 Hz, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,79 (t,  $J$  = 12,2 Hz, 1H), 1,58 - 1,43 (m, 2H), 1,01 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 635,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,4 min, pureza = 92 %.

## Ejemplo 9

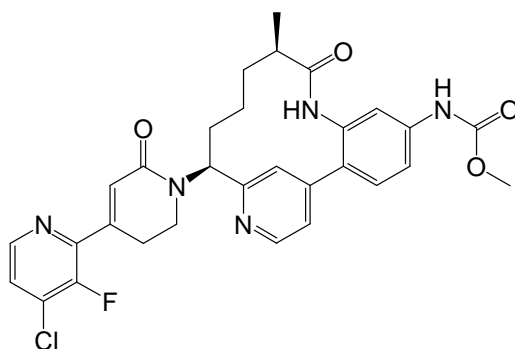
15 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-amino-6-ciano-1,2-benzoxazol-7-yl)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-yl]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-yl]carbamato de metilo, sal de TFA



20 A una solución de N-hidroxiacetamida (4,85 mg, 0,065 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron agua (0,2 ml) y  $K_2CO_3$  (17,85 mg, 0,129 mmol), y la reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Esta solución se añadió al Ejemplo 7 sólido (13,4 mg, 0,022 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 9 (1,97 mg, 12,21 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN  $^1$ H (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 3H), 7,16 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 6,77 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 6,42 - 6,39 (m, 1H), 5,73 (dd,  $J$  = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 2,96 (dt,  $J$  = 17,2, 5,8 Hz, 1H), 2,69 (s a, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,01 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 636,0 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,8 min.

## 30 Ejemplo 10

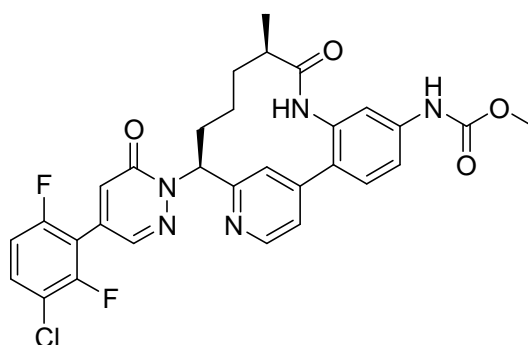
N-[(10R,14S)-14-[4-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-yl)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-yl]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-yl]carbamato de metilo, sal de TFA.



El Ejemplo 10 se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 5, excepto que 5M se reemplazó por 1J. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 6,1, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 6,63 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,11 - 2,96 (m, 2H), 2,65 (td, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,92 (cd, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,41 - 1,28 (m, 1H), 1,10 - 1,02 (m, 3H), 0,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H). EM (IEN) m/z: 577,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 4,0 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 11

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



11A. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: El Compuesto 1J (alternativo, 2HCl) (0,100 g, 0,227 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) para obtener una solución de color verde pálido transparente. La solución se añadió a un cartucho de resina previamente enjuagado Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO<sub>3</sub> MP. La filtración por gravedad, que se eluyó con metanol, produjo un filtrado levemente rosa transparente. La concentración produjo 11A (0,080 g, 84 %) en forma de un sólido rosa.

11B. N-[(10R,14S)-14-(((terc-butoxi)carbonil]amino)amino)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Se usó un procedimiento modificado descrito por Vidal (*Chem. Eur. J.*, 1997, 3(10), 1691). A una suspensión rosa enfriada (0 °C) de 11A (0,060 g, 0,163 mmol) en diclorometano (1,30 ml), se añadió gota a gota una solución incolora transparente de 3-(4-cianofenil)-1,2-oxaziridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,050 g, 0,204 mmol) en diclorometano (0,651 ml). La suspensión resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de 24 h, la mayor parte del sólido se convirtió en solución, y la solución se tornó amarilla. La reacción se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 11B (0,033 g, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z: 484,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,59 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,23 - 1,11 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,79 - 0,65 (m, 1H).

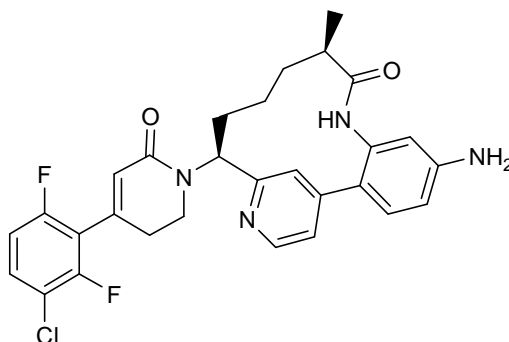
11C. N-[(10R,14S)-14-hidrazinil-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2HCl: Una solución de color amarillo transparente de 11B (0,033 g, 0,068 mmol) en HCl 4 M en dioxano (2,0 ml, 8,00 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Gradualmente, se formó un precipitado. Después de 1 h, la reacción se concentró para obtener un sólido amarillo. El sólido se disolvió en metanol y se concentró. Esto se repitió dos veces para obtener 11C (0,031 g, 84 %) en forma de un sólido amarillo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 384,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 11. Una solución de color amarillo transparente de 11C (0,031 g, 0,068 mmol) y el Intermedio 11 (0,017 g, 0,068 mmol) en MeOH (0,679 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción

resultante era de color pardo con un precipitado. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (0,7 ml) y se añadieron dos gotas de TFA para obtener a solución. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo el Ejemplo 11 (0,0059 g, 12 %) en forma de un sólido de color amarillo granular. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,63 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,79 (dd, *J* = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 6,22 (dd, *J* = 12,0, 5,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,86 - 0,75 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 594,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,6 min, pureza = 98 %.

#### 10 Ejemplo 12

(10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



15

12A: *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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: 12A se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 3 se reemplazó por el Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,3 min.

20

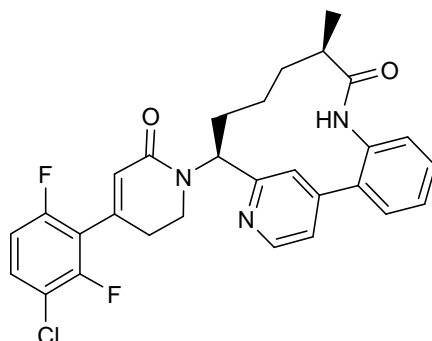
25 Ejemplo 12: A una solución de 12A (270 mg, 0,454 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), se añadió yodometrimetilsilano (908 mg, 4,54 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante la noche antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de DCM, y se lavó tres veces con 10 % de solución acuosa de tiosulfato de sodio y NaHCO<sub>3</sub> acuoso concentrado. La fase de DCM se volvió a lavar con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener un producto sólido crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el Ejemplo 12 (215 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,78 (dd, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,84 (s a, 2H), 3,69 (m, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,37 - 1,21 (m, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,01 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 537,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,9 min, pureza = 99 %.

35

#### Ejemplo 13

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

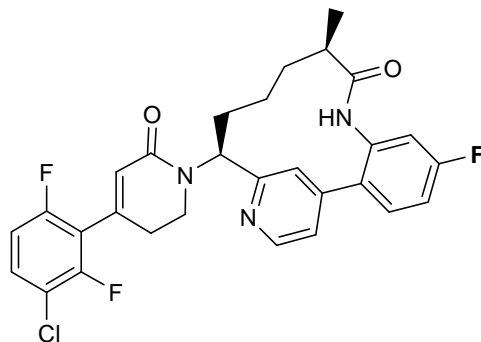
40



Al Ejemplo 12 (17,6 mg, 0,033 mmol) en un vial de 2 dracmas, se añadió H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85 %) (460 µl). Se calentó y se sometió a ultrasonido para disolverlo. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota nitrito de sodio (13,57 mg, 0,197 mmol) en agua (23,00 µl). Se añadió una solución helada de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (50 % ac.) (172 µl), y el vial se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua helada, se vertió en un embudo de decantación con DCM, y se añadió cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> saturado para basificar la mezcla. La solución resultante se extrajo 4x con DCM, y las capas orgánicas de DCM combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 13 en forma de un sólido blanquecino (13 mg, 63 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,40 (dd, *J* = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,31 (tdd, *J* = 12,8, 6,3, 3,6 Hz, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 522,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,2 min, pureza = 99 %.

#### 15 Ejemplo 14

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



20

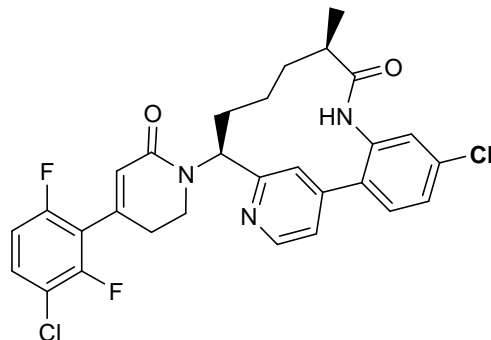
Al Ejemplo 12 (25 mg, 0,047 mmol) en un vial de 2 dracmas, se añadió tetrafluoroborato de nitrosonio (5,98 mg, 0,051 mmol) en 1 ml de DCM. Después de 5 min, se añadió más tetrafluoroborato de nitrosonio (5,98 mg, 0,051 mmol). La reacción se transfirió en un tubo para microondas, se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa. La fracción que se eluyó primero produjo el Ejemplo 14 en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,32 mg, 14 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,46 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,79 - 2,71 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,98 - 0,84 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 540,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,6 min, pureza = 98 %.

25

30

#### Ejemplo 15

(10R,14S)-5-cloro-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



40

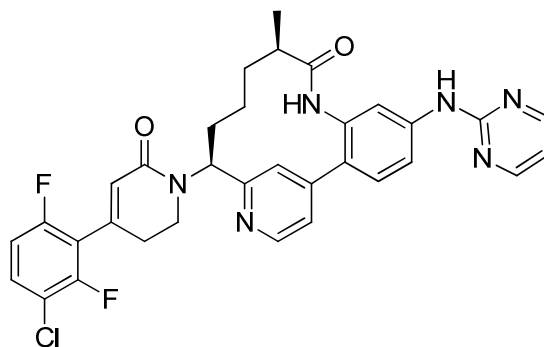
La fracción que se eluyó última del Ejemplo 14 produjo el Ejemplo 15 en forma de un sólido de color amarillo pálido (14,8 mg, 46 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,80 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,10 (s, 1H),



5,43 (dd,  $J = 12,4, 5,0$  Hz, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,41 - 1,27 (m, 1H), 1,03 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,90 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 556,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,3 min, pureza = 96 %.

#### 5 Ejemplo 16

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(pirimidin-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de 2 TFA.



10

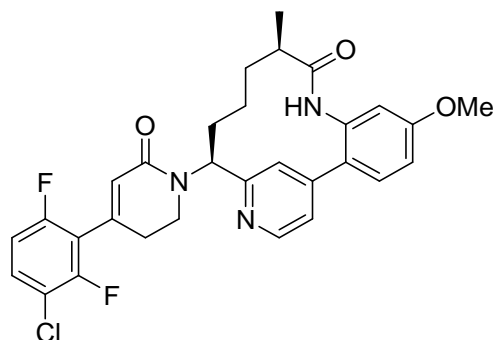
Una solución del Ejemplo 12 (0,016 g, 0,030 mmol), 2-cloropirimidina (10,24 mg, 0,089 mmol) y TFA (4,59  $\mu$ l, 0,060 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 min. Se añadió más 2-cloropirimidina (10,24 mg, 0,089 mmol), y la reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 16 (0,013 g, 49,2 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,75 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 8,18 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,86 (dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,10 (td,  $J = 9,2, 1,7$  Hz, 1H), 6,90 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,36 (dd,  $J = 12,4, 5,0$  Hz, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 1,07 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,03 - 0,91 (m, 1H) ppm. EM (IEN)  $m/z$ : 615,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,8 min, pureza = 95 %.

15

20

#### Ejemplo 17

25 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-metoxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



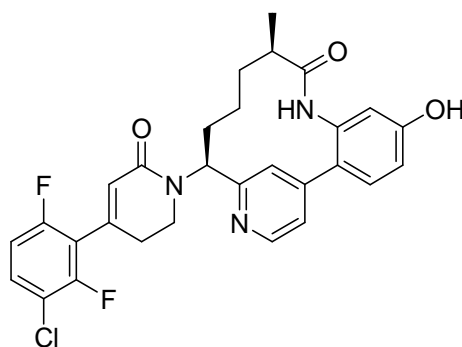
30

El Ejemplo 17 se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 14 se reemplazó por 5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,74 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,54 (td,  $J = 8,5, 5,9$  Hz, 1H), 7,17 - 6,99 (m, 2H), 6,89 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 6,15 - 6,01 (m, 1H), 5,40 (dd,  $J = 12,4, 4,7$  Hz, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,82 - 3,65 (m, 2H), 2,94 - 2,69 (m, 3H), 2,65 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3H), 2,30 (s a, 1H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,92 (dd,  $J = 8,8, 5,5$  Hz, 1H), 1,72 - 1,55 (m, 1H), 1,32 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,02 - 0,88 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 552,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,0 min, pureza > 95 %.

35

#### Ejemplo 18

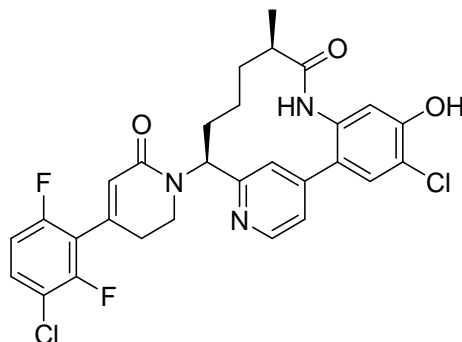
40 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



- 5 A una solución del Ejemplo 17 (12 mg, 0,022 mmol) en DCM (1 ml), se añadió  $\text{BBr}_3$  (0,022 ml, 0,022 mmol) en una porción a  $0^\circ\text{C}$  y la solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (3 ml). La solución resultante se concentró al vacío y se produjo un aceite que se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 18 (7,8 mg, 0,011 mmol, 52,3 % de rendimiento).  
 10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,72 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,10 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,94 (dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,39 (dd,  $J = 12,2, 4,8$  Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 2,91 - 2,69 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,08 (dd,  $J = 11,3, 4,7$  Hz, 1H), 1,92 (dd,  $J = 8,7, 5,6$  Hz, 1H), 1,63 (dd,  $J = 14,2, 6,2$  Hz, 1H), 1,31 (s a, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,03 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 538,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 5,3 min, pureza >95 %.

## Ejemplo 19

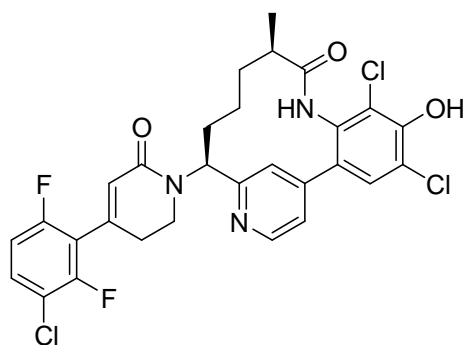
- 15 (10R,14S)-4-cloro-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



- 20 19A. A una solución del Ejemplo 17 (6,5 mg, 8,33  $\mu\text{mol}$ ) en acetonitrilo (1 ml), se añadió cloruro de sulfuro (0,675  $\mu\text{l}$ , 8,33  $\mu\text{mol}$ ) en una porción y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (1 ml). La solución resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener 19A (3,9 mg, 5,57  $\mu\text{mol}$ , 66,8 % de rendimiento). EM (IEN)  $m/z$ : 586,2 (M+H) $^+$ .
- 25 Ejemplo 19. A una solución de 19A (4 mg, 6,82  $\mu\text{mol}$ ) en DCM (1 ml), se añadió  $\text{BBr}_3$  (6,82  $\mu\text{l}$ , 6,82  $\mu\text{mol}$ ) en una porción a  $0^\circ\text{C}$  y la solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (3 ml). La solución resultante se concentró al vacío, y se produjo un aceite que se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 19 (1,26 mg, 1,799  $\mu\text{mol}$ , 26,4 % de rendimiento).  
 30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,72 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,54 (td,  $J = 8,7, 5,5$  Hz, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,39 (dd,  $J = 12,2, 4,8$  Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 2,91 - 2,69 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,08 (dd,  $J = 11,3, 4,7$  Hz, 1H), 1,92 (dd,  $J = 8,7, 5,6$  Hz, 1H), 1,63 (dd,  $J = 14,2, 6,2$  Hz, 1H), 1,31 (s a, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,03 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 572,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,0 min, pureza = 98 %.

## 35 Ejemplo 20

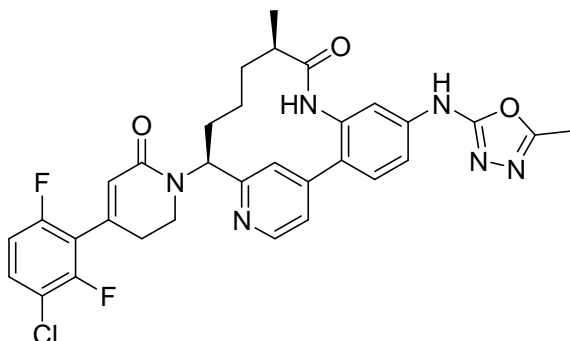
(10R,14S)-4,6-dicloro-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



5 A una solución del Ejemplo 18 (8 mg, 0,012 mmol) en acetonitrilo (1 ml), se añadió cloruro de sulfurilo (3,31 mg, 0,025 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición MeOH (1 ml). La solución resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 20 (2,22 mg, 3,02  $\mu$ mol, 24,6 % de rendimiento). RMN  $^1$ H (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,71 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (td,  $J$  = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,08 (td,  $J$  = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,53 (dd,  $J$  = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,58 (m, 2H), 2,76 - 2,52 (m, 4H), 2,22 (s a, 1H), 2,08 - 1,81 (m, 2H), 1,60 (dd,  $J$  = 14,9, 8,9 Hz, 1H), 1,12 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 4H). EM (IEN)  $m/z$ : 606,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,5 min, pureza >98 %.

## Ejemplo 21

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



20 21A. (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-isotiocianato-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona: Una solución del Ejemplo 12 (14 mg, 0,026 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a 0  $^{\circ}$ C. Después, se añadió gota a gota una solución de 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1H)-ona) (1,644 mg, 7,08  $\mu$ mol) en diclorometano (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla de producto en bruto se absorbió en 0,5 g de gel de sílice. Después el disolvente se retiró al vacío. El gel de sílice en polvo se cargó en una columna equipada con un microfiltro. Se hizo correr acetato de etilo a través de un lecho de gel de sílice mediante gravedad. Se recolectó el filtrado para 10 ml. Después el disolvente se retiró al vacío del filtrado para obtener un sólido oleoso amarillo claro 21A (15 mg). EM (IEN)  $m/z$ : 579 (M+H) $^+$ .

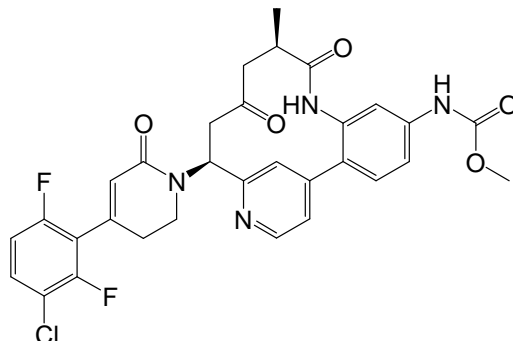
30 21B. N-(((10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamotioil)amino)acetamida: Una mezcla de 25A (7 mg, 0,012 mmol) y acetohidrazida (0,896 mg, 0,012 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h en una atmósfera de argón. El disolvente se retiró al vacío para obtener un aceite (8 mg). EM (IEN)  $m/z$ : 653 (M+H) $^+$ .

35 Ejemplo 21. Una mezcla de 21B (8 mg, 0,012 mmol), EDC (9,39 mg, 0,049 mmol) y trietilamina (10,24  $\mu$ l, 0,073 mmol) en DMF (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de argón. La reacción se controló mediante CLEM hasta que se completó. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener un sólido amarillo pálido (3,2 mg). RMN  $^1$ H (500 MHz, ACETONITRIL- $d_3$ )  $\delta$  8,57 (d,  $J$  = 5,50 Hz, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (d,  $J$  = 1,65 Hz, 1H), 7,37-7,49 (m, 4H), 6,97 (t,  $J$  = 9,22 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,27-5,36 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 2,46-2,70 (m, 6H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 3H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,24-1,32 (m, 1H), 0,84 (d,  $J$  = 6,88 Hz, 3H), 0,47 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 619,0 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,3 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 22

$N$ -[ $(10R, 14S)$ -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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA.

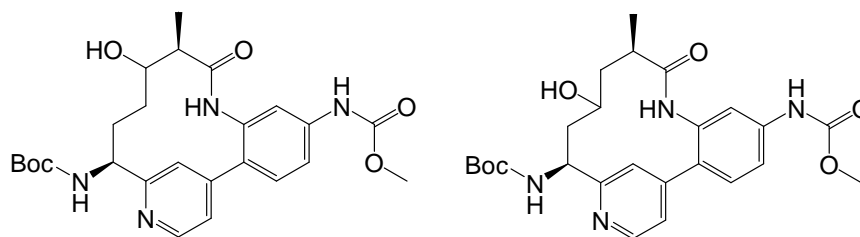
5



22A.  $N$ -[ $(10R, 14S)$ -11-hidroxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y 22B.

10

$N$ -[ $(10R, 14S)$ -12-hidroxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (mezcla)



15

A una solución de  $N$ -[ $(10R, 11E, 14S)$ -5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]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 temperatura ambiente 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), seguido de peróxido de hidrógeno (4,16 ml, 40,8 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para obtener una mezcla de dos productos 22A y 22B (323 mg, 49 %) en forma de un sólido gris claro. EM (IEN)  $m/z$ : 485,1 (M+H)<sup>+</sup>.

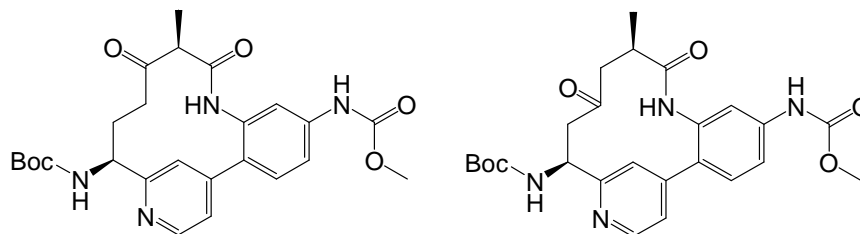
20

25

22C.  $N$ -[ $(10R, 14S)$ -5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9,11-dioxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y 22D

30

$N$ -[ $(10R, 14S)$ -5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9,12-dioxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

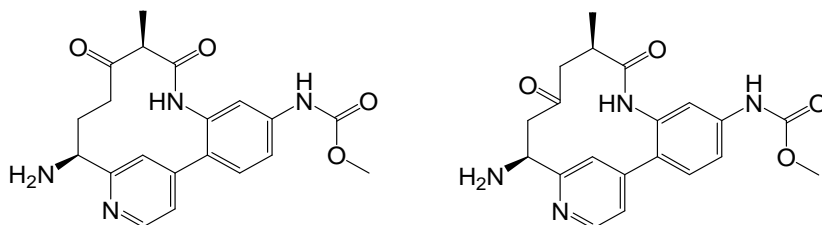


35

A la mezcla de 22A y 22B (116 mg, 0,239 mmol) en DCM (2,4 ml), se añadió reactivo de Martin (132 mg, 0,311 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % /hexanos) para obtener una mezcla 1:1 de 22C y 22D (78 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 483,1 (M+H)<sup>+</sup>.

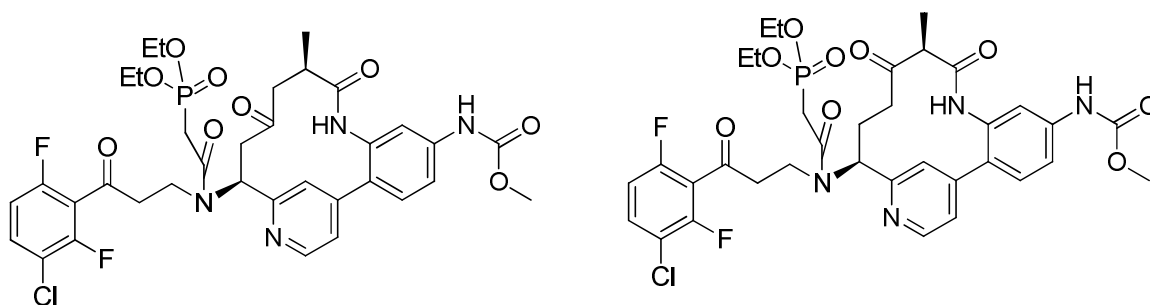
22E.  $N$ -[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9,11-dioxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo y 22F

5  $N$ -[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9,12-dioxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (mezcla)



10 La mezcla de 22C y 22D (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 temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró para obtener una mezcla de dos regioisómeros 22E y 22F (105 mg, 100 %) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 383,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 22G.  $N$ -[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo y 22H.  $N$ -[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo.

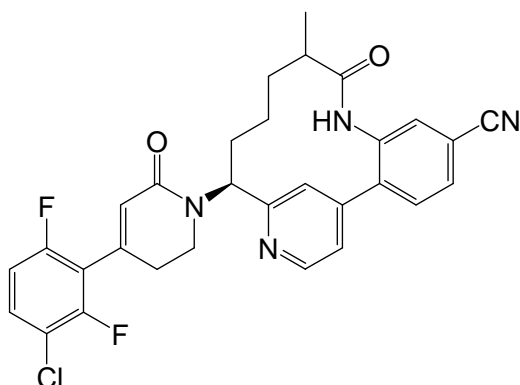


20 22G y 22H se prepararon usando un procedimiento análogo a 1K, excepto que 1J se reemplazó por una mezcla 1:1 de 22E y 22F. 22G se separó como un regioisómero de movimiento más lento en la HPLC preparativa. 22H se separó como un regioisómero de movimiento más rápido en la HPLC preparativa. EM (IEN)  $m/z$ : 763,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 22: El Ejemplo 22 se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, excepto que 1K se reemplazó por 22G. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método B): TR = 8,6 min, pureza = 98 %.

Ejemplo 23

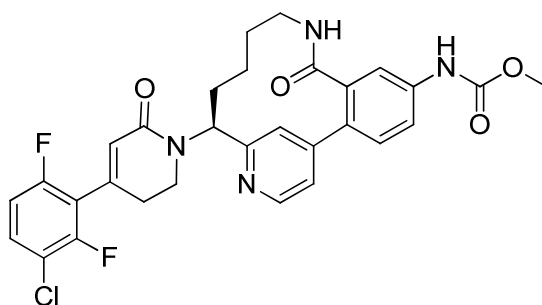
35 (14*R*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-carbonitrilo, sal de TFA



El Ejemplo 23 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,75 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,53 (dd,  $J = 5,2, 1,7$  Hz, 1H), 7,48 (td,  $J = 8,7, 5,5$  Hz, 1H), 7,05 (td,  $J = 9,1, 1,9$  Hz, 1H), 6,08 (s a, 1H), 5,67 (dd,  $J = 12,5, 4,3$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 1H), 1,31 (s a, 2H), 1,07 - 1,02 (m, 3H), 0,93 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 547,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 8,3 min, pureza = 95 %.

10 Ejemplo 24

N-[[14S]-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-8-oxo-9,16-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



15

24A. Ácido (S)-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, sal de TFA: A una solución de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,198 g, 5,30 mmol) y (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,0 g, 3,54 mmol) en DMSO (10 ml), se añadieron acetato de potasio (1,041 g, 10,61 mmol) y aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,289 g, 0,354 mmol). La reacción se purgó con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó durante 12 h a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo 24A (1,1 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 293,2 (M+H) $^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,54 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (dd,  $J = 5,8, 0,6$  Hz, 1H), 5,79 (ddt,  $J = 17,1, 10,2, 7,1$  Hz, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 2H), 4,86 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 1,40 (s a, 9H) ppm.

20

25

24B. 2-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-nitrobenzoato de (S)-metilo: Una solución de 24A (0,2 g, 0,492 mmol), 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (0,141 g, 0,542 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,802 g, 2,462 mmol) en DME (8 ml) y agua (1,600 ml) se purgó en argón durante 5 min, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,057 g, 0,049 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua/salmuera y EtOAc, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 24B (0,176 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 428,2 (M+H) $^+$ .

30

35

24C. 2-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-((metoxicarbonil)amino)benzoato de (S)-metilo: A una solución de 24B (0,33 g, 0,772 mmol) en MeOH (7,72 ml) se añadieron cloruro de amonio (0,413 g, 7,72 mmol) y zinc (0,505 g, 7,72 mmol). La reacción se agitó a 55 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  saturado, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para obtener la anilina (0,317 g, 103 %) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 398,2 (M+H) $^+$ . A una solución transparente enfriada (-78 °C) de anilina (0,317 g, 0,798 mmol) y piridina (0,097 ml, 1,196 mmol) en DCM (7,98 ml), se añadió gota a gota clorocarbonato de metilo (0,074 ml, 0,957 mmol). La reacción se agitó a -

40

78 °C durante 1 h, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se calentó a temperatura ambiente. 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 NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener una espuma de color pardo. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 24C (0,304 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 456,2 (M+H)<sup>+</sup>.

24D. Ácido (S)-2-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-((metoxicarbonil)amino)benzoico: A la solución de 24C (0,304 g, 0,667 mmol) en MeOH (6,67 ml), se añadió NaOH 1 N (2,67 ml, 2,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 h, la reacción se neutralizó con HCl 1 N y después se concentró para retirar el MeOH. El residuo se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener 24D (0,291 g, 99 %) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 442,2 (M+H)<sup>+</sup>.

24E. N-(4-(2-[(1S)-1-[[terc-butoxi]carbonil]amino]but-3-en-1-il)piridin-4-il)-3-[(prop-2-en-1-il)carbamoyl]fenil]carbamato de metilo: A una solución de 24D (0,06 g, 0,136 mmol), prop-2-en-1-amina (9,31 mg, 0,163 mmol), EDC (0,052 g, 0,272 mmol) y HOBT (0,042 g, 0,272 mmol) en DMF (1 ml), se añadió TEA (0,057 ml, 0,408 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 24E (0,056 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 481,3 (M+H)<sup>+</sup>.

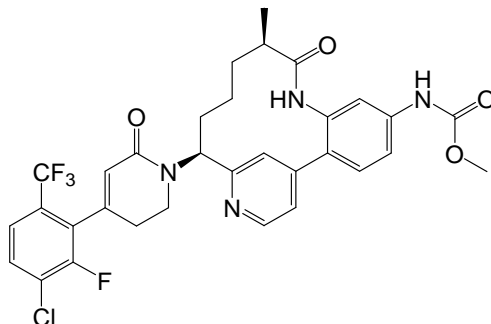
24F. N-[(11E,14S)-14-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-8-oxo-9,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: En un matraz de fondo redondo, se añadieron 24E (0,056 g, 0,117 mmol), pTsoH monohidrato (0,024 g, 0,128 mmol) y diclorometano (9,71 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 (0,020 g, 0,023 mmol) en DCM (1 ml) a la mezcla de reacción. Después de 3 h a reflujo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener un sólido de color pardo. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo 24F (0,026 g, 39,4 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 453,2 (M+H)<sup>+</sup>.

24G. N-[(14S)-14-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-8-oxo-9,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: Se hizo burbujear hidrógeno a través de la mezcla de 24F (0,026 g, 0,046 mmol) y 10 % de paladio sobre carbón (4,88 mg, 4,59 μmol) en MeOH (2 ml) durante 2 minutos; luego la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo). Después de 48 h, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite, enjuagándola con MeOH. El filtrado se concentró para obtener 24G (0,027 g, 103 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 455,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 24. El Ejemplo 24 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando 1l en la etapa 1J por 24G y reemplazando el Intermedio 3 en la etapa 1K por el Intermedio 1. EM (IEN) *m/z*: 581,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 3H), 7,54 (td, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,44 (dd, *J* = 12,1, 4,1 Hz, 1H), 3,92 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 5H), 2,97 - 2,71 (m, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,09 - 0,97 (m, 1H) ppm. HPLC analítica (método A) TR = 6,7 min, pureza = 100 %.

#### Ejemplo 25

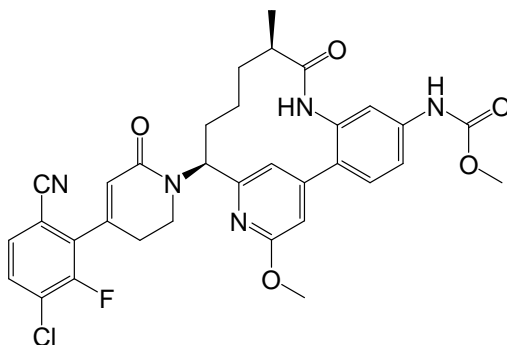
N-[(10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



El Ejemplo 25 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 3H), 7,36 - 7,42 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,66 (dd, *J* = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,96 (m, 1H), 3,69 - 3,81 (m, 4H), 2,51 - 2,69 (m, 3H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 1,83 - 1,99 (m, 2H), 1,50 - 1,60 (m, 1H), 1,24 - 1,34 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 645,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,2 min, pureza = 97 %.

#### Ejemplo 26

*N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



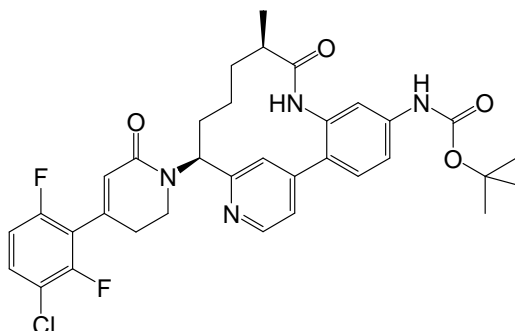
5

El Ejemplo 26 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 reemplazando 2A por 7A. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,70 (dd, *J* = 12,7, 5,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 - 3,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,58 - 1,41 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,74 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 632,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 9,9 min, pureza = 99 %.

10

Ejemplo 27

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-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de terc-butilo, sal de TFA

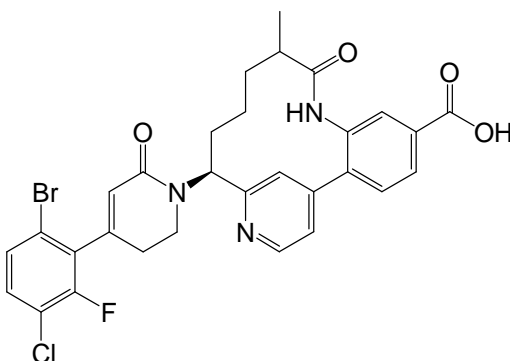


20 El Ejemplo 27 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,89 - 9,17 (m, 1H), 8,73 - 8,60 (m, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,65 (dd, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 2,76 - 2,50 (m, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 9H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 3H), 0,94 - 0,81 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 602,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,9 min, pureza = 97 %

25

Ejemplo 28

30 Ácido (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carboxílico, sal de TFA

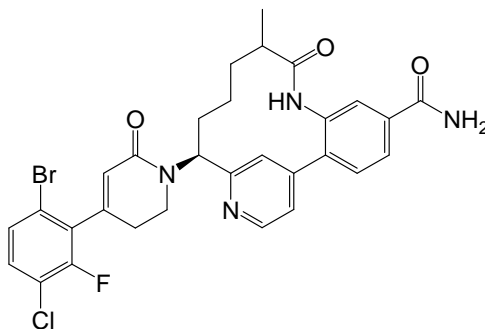




El Ejemplo 28 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,70 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,09 (dd,  $J = 8,1, 1,8$  Hz, H), 7,90 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 - 7,54 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 5,69 (dd,  $J = 12,6, 4,5$  Hz, 1H), 3,98 - 4,12 (m, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 1H), 2,56 - 2,66 (m, 3H), 2,13 - 2,25 (m, 1H), 1,79 - 1,97 (m, 2H), 1,47 - 1,59 (m, 1H), 1,24 - 1,38 (m, 1H), 1,04 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,86 - 0,99 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 628,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,6 min, pureza = 96 %.

## Ejemplo 29

10 (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(7),3,5,15,17-hexaen-5-carboxamida, sal de TFA



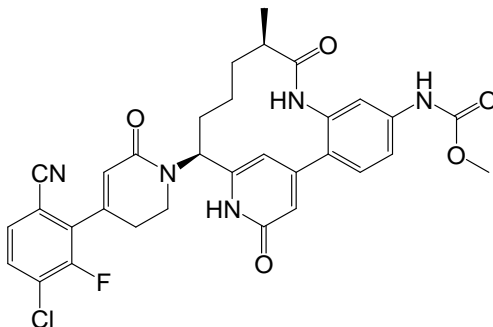
15 El Ejemplo 29 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8,1, 1,8$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 5,5, 1,7$  Hz, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,58 (dd,  $J = 12,7, 4,7$  Hz, 1H), 3,90 - 3,99 (m, 1H), 3,82 (ddd,  $J = 12,4, 9,2, 5,6$  Hz, 1H), 2,58 - 2,75 (m, 3H), 2,20 - 2,29 (m, 1H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 1,53 - 1,62 (m, 1H), 1,24 - 1,35 (m, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,97 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 627,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,9 min, pureza = 99 %.

20

## Ejemplo 30

25 *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-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

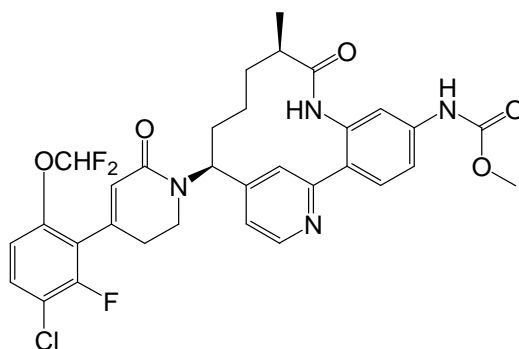
25



30 El Ejemplo 30 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  9,53 (s, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 6,67 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 6,23 (t,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 5,24 - 5,17 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (dt,  $J = 12,5, 7,4$  Hz, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 2,74 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,70 (s a, 1H), 1,62 (ddd,  $J = 14,1, 9,7, 4,5$  Hz, 1H), 1,23 (s a, 1H), 1,19 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 618,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,4 min, pureza = 95 %.

## 35 Ejemplo 31

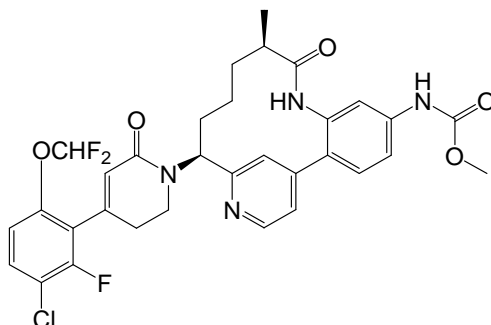
*N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



5 El Ejemplo 31 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,71 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 6,3, 1,7$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,06 (dd,  $J = 8,3, 0,8$  Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,45 (dd,  $J = 11,8, 5,2$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 2,58 - 2,77 (m, 2H), 2,45 - 2,53 (m, 1H), 1,97 - 2,12 (m, 2H), 1,74 - 1,84 (m, 1H), 1,42 - 1,53 (m, 1H), 1,22 - 1,33 (m, 1H), 1,00 - 1,11 (m, 1H), 0,97 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 643,0 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,7 min, pureza = 100 %.

#### 10 Ejemplo 32

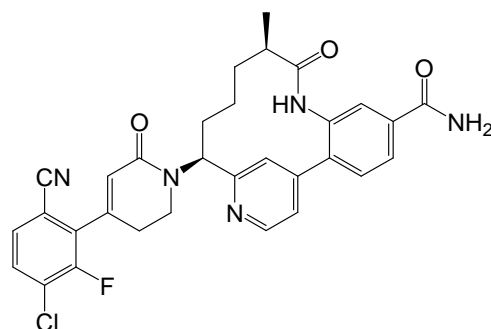
*N*-[(10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6- (difluorometoxi)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



15 El Ejemplo 32 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,71 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 6,3, 1,7$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,06 (dd,  $J = 8,3, 0,8$  Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,45 (dd,  $J = 11,8, 5,2$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 2,58 - 2,77 (m, 2H), 2,45 - 2,53 (m, 1H), 1,97 - 2,12 (m, 2H), 1,74 - 1,84 (m, 1H), 1,42 - 1,53 (m, 1H), 1,22 - 1,33 (m, 1H), 1,00 - 1,11 (m, 1H), 0,97 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 643,0 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,2 min, pureza = 100 %.

#### 25 Ejemplo 33

(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-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-carboxamida, sal de TFA

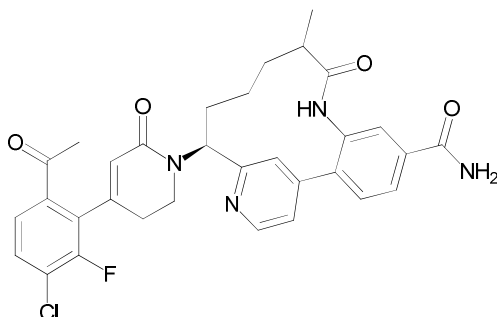


30 El Ejemplo 33 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, reemplazando 2A por el Ejemplo 29. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,81 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,97 - 8,02 (m, 2H), 7,77 - 7,84 (m, 3H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,51 (dd,  $J = 12,1, 3,9$  Hz, 1H), 3,87 - 3,95 (m, 1H), 3,80 (ddd,  $J = 12,4, 9,6$

5,2 Hz, 1H), 2,82 - 2,91 (m, 1H), 2,72 - 2,81 (m, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 2,22 - 2,32 (m, 1H), 2,00 - 2,10 (m, 1H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 1,54 - 1,64 (m, 1H), 1,27 - 1,38 (m, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,90 - 1,02 (m, 1H).. EM (IEN)  $m/z$ : 572,3 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 6,0 min, pureza = 94 %.

#### 5 Ejemplo 34

(14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-carboxamida, sal de TFA



10

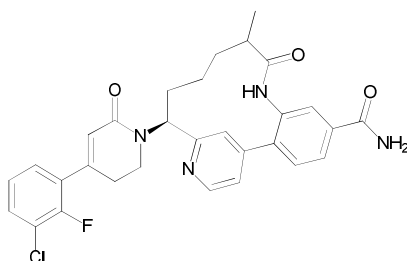
El Ejemplo 34 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 48, reemplazando 45 por el Ejemplo 29. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,83 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 2H), 7,91 - 7,78 (m, 4H), 7,67 (dd,  $J = 8,5, 7,2$  Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,52 (dd,  $J = 12,5, 4,3$  Hz, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 2H), 2,78 - 2,61 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,94 (dd,  $J = 8,5, 5,5$  Hz, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 1H), 1,47 - 1,29 (m, 1H), 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,02 - 0,96 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 589,0 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 5,9 min, pureza = 95 %.

15

#### Ejemplo 35

20

(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-carboxamida, sal de TFA



25

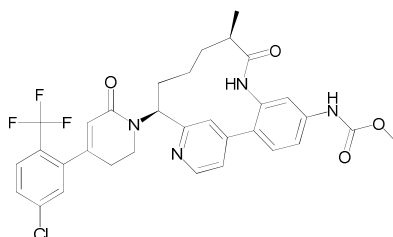
El Ejemplo 35 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,83 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,15 - 7,98 (m, 2H), 7,89 - 7,74 (m, 3H), 7,54 (td,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, 1H), 7,43 (td,  $J = 7,4, 1,5$  Hz, 1H), 7,25 (td,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (dd,  $J = 12,4, 4,7$  Hz, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 1H), 3,75 (ddd,  $J = 12,4, 9,5, 5,4$  Hz, 1H), 2,94 - 2,77 (m, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,31 (s a, 1H), 2,06 (s a, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 1H), 1,61 (dd,  $J = 14,4, 6,2$  Hz, 1H), 1,35 (s a, 1H), 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,96 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 547,0 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 6,4 min, pureza = 95 %.

30

#### Ejemplo 36

35

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



40 El Ejemplo 36 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64

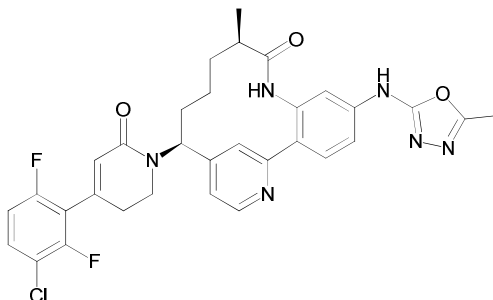
(d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 5H), 7,40 (dd,  $J = 5,0, 1,7$  Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,67 (dd,  $J = 12,7, 4,4$  Hz, 1H), 3,91 (d,  $J = 18,7$  Hz, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 2,69 - 2,57 (m, 3H), 2,19 (ddt,  $J = 16,2, 12,8, 3,3$  Hz, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 2H), 1,07 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 627,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,33 min, pureza = 95 %.

5

## Ejemplo 37

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

10



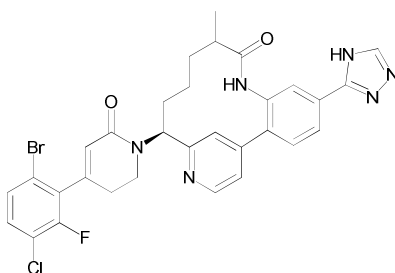
El Ejemplo 37 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 21. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, ACETONITRILLO-d<sub>3</sub>) δ 8,63 (d,  $J = 5,50$  Hz, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,53$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 2,20, 8,53$  Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 6,96 (dt,  $J = 1,51, 9,28$  Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,42 (dd,  $J = 4,13, 12,38$  Hz, 1H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,35 (td,  $J = 6,29, 12,45$  Hz, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,55 (d,  $J = 4,95$  Hz, 3H), 2,34-2,38 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 1H), 1,11-1,22 (m, 2H), 0,96 (d,  $J = 6,60$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 619,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,1 min, pureza = 99 %

15

## Ejemplo 38

(14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

25



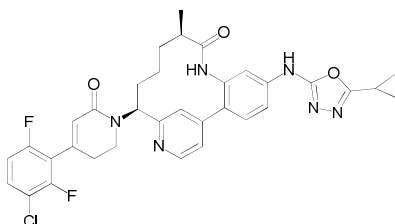
El Ejemplo 38 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,87 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J = 6,1, 1,7$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,47 (dd,  $J = 12,2, 4,5$  Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,70 (td,  $J = 11,6, 5,6$  Hz, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,95 (dd,  $J = 8,5, 5,5$  Hz, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,35 (s a, 1H), 1,10 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 651,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,8 min, pureza = 95 %.

30

## Ejemplo 39

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

35

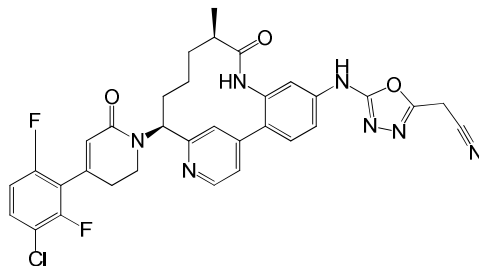


40

El Ejemplo 39 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 21. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, ACETONITRILLO- $d_3$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J = 5,50$  Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36-7,49 (m, 6H), 6,93-7,00 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,29 (dd,  $J = 4,40, 12,10$  Hz, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 2,18 (t,  $J = 12,65$  Hz, 2H), 1,94 (dt,  $J = 4,26, 8,73$  Hz, 2H), 1,70-1,81 (m, 4H), 1,37-1,47 (m, 1H), 1,28 (td,  $J = 4,75, 9,77$  Hz, 1H), 0,98 (dd,  $J = 2,34, 8,39$  Hz, 2H), 0,90 (dd,  $J = 1,93, 4,95$  Hz, 2H), 0,84 (d,  $J = 6,88$  Hz, 3H), 0,50 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 645,0 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,7 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 40

- 10 2-(5-(((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]amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetónitrilo, sal de TFA



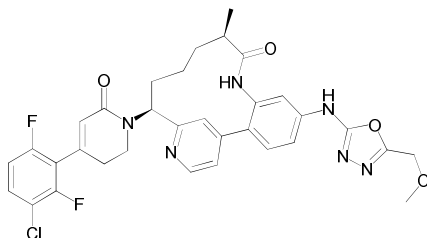
- 15 El Ejemplo 40 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 21. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  8,75 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 4H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,13 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,53 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,88 - 2,61 (m, 4H), 2,30 (s a, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,65 (s a, 1H), 1,37 (s a, 1H), 1,10 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 1,00 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 645,0 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,7 min, pureza >95 %.

20

## Ejemplo 41

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

25

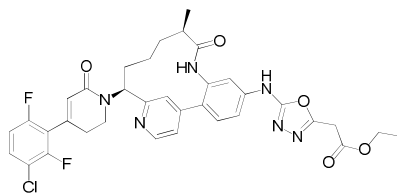


- 30 El Ejemplo 41 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 21. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  8,80 - 8,76 (m, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,87 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,57 (td,  $J = 8,6, 5,6$  Hz, 1H), 7,13 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,46 (dd,  $J = 12,4, 4,7$  Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,91 - 3,70 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 2H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 1,97 (dd,  $J = 8,5, 5,8$  Hz, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 1H), 1,37 (s a, 1H), 1,09 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,99 (s a, 1H) ppm. EM (IEN)  $m/z$ : 649,0 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,5 min, pureza >95 %.

## 35 Ejemplo 42

2-(5-(((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]amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato de etilo, sal de TFA

40



El Ejemplo 42 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 21. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  8,77 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,62 -

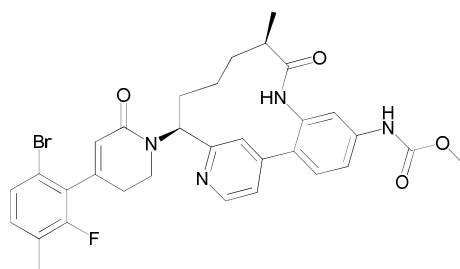
7,52 (m, 1H), 7,13 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,49 (dd,  $J = 12,4, 4,7$  Hz, 1H), 4,27 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,04 - 3,99 (m, 1H), 3,91 - 3,72 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,31 (s a, 1H), 2,07 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 1,97 (s a, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 1H), 1,33 (t,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,09 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,00 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 691,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,0 min, pureza >95 %.

5

## Ejemplo 43

N-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

10



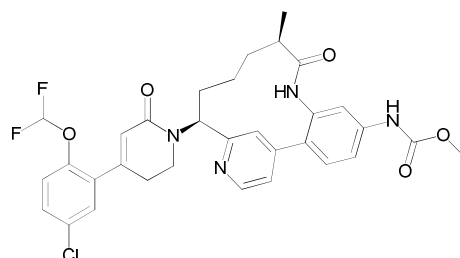
El Ejemplo 43 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,19 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,68 (dd,  $J = 12,7, 4,4$  Hz, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 5H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,58 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 1,07 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 636,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,14 min, pureza = 97 %.

15

## Ejemplo 44

N-[(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

20



25

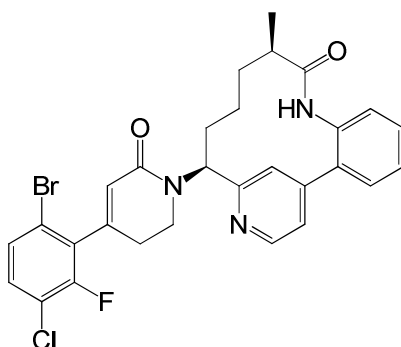
El Ejemplo 44 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J = 6,1, 1,7$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,26 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,09 - 6,71 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,40 (dd,  $J = 12,4, 4,7$  Hz, 1H), 3,82 - 3,65 (m, 5H), 3,32 (m, 1H), 2,96 - 2,76 (m, 2H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,71 - 1,56 (m, 1H), 1,37 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,99 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 625,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,1 min, pureza >95 %.

30

## Ejemplo 45

(10R,14S)-14-[4-(6-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA.

35



- 45A. (S,E)-N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida: Liu, G. et al., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999). A una solución de S-(-)-*t*-butil-sulfinamida (0,856 g, 7,06 mmol) en diclorometano (14,13 ml), se 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 etc, *Synthesis*, 991 (1996)]. La suspensión de color blanco se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la suspensión de color pardo se filtró a través de CELITE<sup>®</sup>, que se eluyó con DCM para obtener un filtrado de color pardo transparente. La concentración produjo un aceite de color pardo que pesaba 1,85 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1,31 g de 45A en forma de un aceite amarillo transparente. EM (IEN) *m/z*: 245,0 (M+H)<sup>+</sup>.
- 45B. (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 THF (170 ml), se añadió gota a gota bromuro de alilmagnesio (1 M en dietiléter) (62 ml, 61,3 mmol) durante 30 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadió una solución de 45A (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 entre acetato de etilo (200 ml) y agua (1 x 50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 45B (13,5 g, 106 %) en forma de un aceite amarillo. EM (IEN) *m/z*: 287,2 (M+H)<sup>+</sup>. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 45C. 1-(4-Cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*tert*-butilo: 45B (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 temperatura ambiente 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)<sup>+</sup>. El producto en bruto (42 g, 230 mmol) se disolvió en diclorometano (420 ml), se añadió Et<sub>3</sub>N (32,1 ml, 230 mmol), y después se añadió en porciones Boc<sub>2</sub>O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 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 500ml). 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 45C (61 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 283,2 (M+H)<sup>+</sup>.
- 45D. N-[(1S)-1-[4-(2-aminofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: 45C (2 g, 7,07 mmol), ácido (2-aminofenil)borónico (1,065 g, 7,78 mmol) en DMSO (35,4 ml) y H<sub>2</sub>O (0,637 ml, 35,4 mmol) se desgasificaron durante 30 min. Después, se añadieron ácido fosfórico, sal de potasio (3,00 g, 14,15 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloro paladio(ii) diclorometano (0,518 g, 0,707 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/éter y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtró y se concentró para obtener el producto en forma de un aceite negro. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (2,0 g, 83 %) como una espuma de color parduzco claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,79 - 5,58 (m, 2H), 5,12 - 4,97 (m, 2H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 3,80 (s a, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H). EM (IEN) *m/z*: 340,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 45E. N-[(1S)-1-(4-{2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: A una solución de 45D (1,4 g, 4,12 mmol), ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,58 g, 5,79 mmol) en EtOAc (41,2 ml), se añadió piridina (1,001 ml, 12,37 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C en Ar y se añadió gota a gota ácido propanfosfónico anhidro (4,91 ml, 8,25 mmol). Después, la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc, la fase acuosa combinada de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (1,47 g, 85 %) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,65 - 8,60 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 3H), 7,16 (dd, *J* = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 5,82 - 5,62 (m, 3H), 5,10 - 5,01 (m, 4H), 4,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,03 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,62 (tc, *J* = 14,1, 6,9 Hz, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 9H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 422,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 45F. N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: En un matraz de fondo redondo, se añadieron 45E (1,34 g, 3,18 mmol), pTsOH (0,665 g, 3,50 mmol) y diclorometano (265 ml). La solución de color amarillo claro se desgasificó con argón durante 30 min. Después, la reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. Después, se añadió gota a gota una solución de Grubbs II (0,486 g, 0,572 mmol) en DCM (4 ml) a la mezcla de reacción. Después de 4,5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener un sólido de color pardo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,97 g, 78 %) como una espuma de color parduzco claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,57 - 8,52 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,71 (ddd, *J* = 15,3, 10,5, 4,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 15,1, 9,4 Hz, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,72 (ddd, *J* = 8,6, 7,2, 3,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 394,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 45G. N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: A 45F (974 mg, 2,475 mmol) en EtOAc (49,500 ml) se añadió óxido de platino(IV) (56,2 mg, 0,248 mmol). La mezcla de reacción se cargó con un globo de H<sub>2</sub> y se sometió al vacío/H<sub>2</sub> varias

veces. La reacción se agitó a temperatura ambiente en H<sub>2</sub> durante la noche. La reacción se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (0,95 g, 97 %) en forma de un sólido de color parduzco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 5H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,79 (s a, 1H), 5,85 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s a, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,66 - 1,57 (m, 1H), 1,51 - 1,46 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,40 - 1,33 (m, 1H), 1,07 (s a, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z*: 396,2 (M+H)<sup>+</sup>.

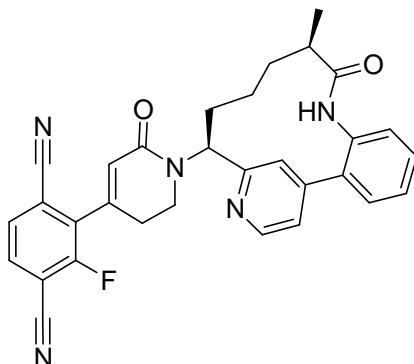
45H. (10R,14S)-14-amino-10-metil-8,16-[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona: A una suspensión de 45G (950 mg, 2,402 mmol) en DCM (20,300 ml), se añadió gota a gota TFA (5,55 ml, 72,1 mmol) durante 10 min. La solución de color parduzco oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del Ejemplo 45H como una goma de color parduzco oscuro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (IEN) *m/z*: 296,2 (M+H)<sup>+</sup>.

45I. ({[3-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-oxopropil][(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamoil}metil)fosfonato de dietilo: A una solución de 45H (0,52 g, 0,874 mmol) en DCM (17,48 ml), se añadió DIEA (0,916 ml, 5,25 mmol). La reacción se agitó durante 45 min para obtener la sal como una base libre. Se añadió gota a gota el Intermedio 2 (0,230 g, 0,874 mmol) en DCM (1 ml). La reacción continuó durante 1 h antes de enfriarla en un baño de sal. Se añadió (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (0,413 g, 1,923 mmol) en DCM (1,0 ml) por goteo. Después de 5 min, la reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó dos veces con NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,55 g, 85 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) (3:2 mezcla de rotámeros) δ 8,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 0,6H), 8,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 0,4H), 7,69 (s, 0,6H), 7,68 (s, 0,4H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 5H), 7,42 - 7,28 (m, 1H), 5,49 - 5,43 (m, 0,4H), 5,08 (dd, *J* = 12,4, 3,9 Hz, 0,6H), 4,84 - 4,82 (m, 2H), 4,25 - 4,11 (m, 5H), 3,92 - 3,72 (m, 2H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 1H), 2,30 - 2,07 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,58 (dc, *J* = 15,0, 5,5 Hz, 1H), 1,38 - 1,30 (m, 7H), 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z*: 739,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 45. (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA: A una solución transparente de 45I (550 mg, 0,746 mmol) en MeOH (14,9 ml), se añadió NaOMe (25 % en MeOH) (484 mg, 2,239 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió NaOMe (25 % en MeOH) (968 mg, 4,5 mmol). Después, se añadieron 0,3 ml de HCl 1,25 N en MeOH y 2 ml de HCl 1 N y MeOH se retiró al vacío para obtener una suspensión sólida blanca. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (0,396 g, 89 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,69 - 8,62 (m, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 5H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 5,92 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 12,7, 4,4 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,80 (ddd, *J* = 12,6, 8,5, 6,2 Hz, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 3H), 2,18 (tdd, *J* = 12,9, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 1H), 1,07 - 1,01 (m, 3H). EM (IEN) *m/z*: 582,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,4 min, pureza = 99 %.

Ejemplo 46

(10R,14S)-14-[4-(3,6-diciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



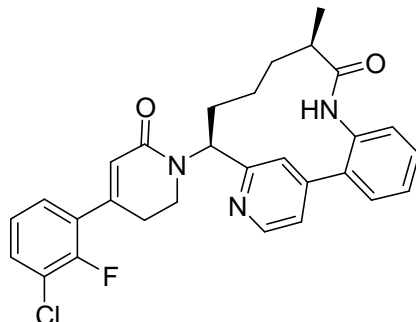
El Ejemplo 46 se preparó como un producto secundario en el Ejemplo 49. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,0, 6,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,60 (dd, *J* = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,58 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 520,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método D): TR = 1,1 min, pureza = 96 %.



## Ejemplo 47

(10R, 14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

5



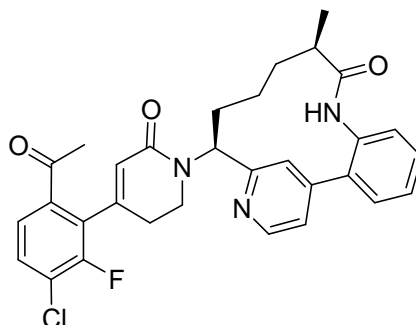
El Ejemplo 47 se preparó como un producto secundario en el Ejemplo 49. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,52 - 7,38 (m, 4H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,59 (dd, *J* = 12,5, 4,3 Hz, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,91 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 1,29 - 1,16 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,60 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 504,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,7 min, pureza = 100 %.

10

## Ejemplo 48

15

(10R, 14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



20

Una mezcla del Ejemplo 45 (27 mg, 0,046 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (0,031 ml, 0,093 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,25 mg, 4,63 μmol) en tolueno (1,029 ml) se desgasificó y se calentó a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el disolvente, después se diluyó con 2 ml de una mezcla 1:1 de HCl 1 N y THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Los disolventes se retiraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (22,2 mg, 71 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (s, 1H), 8,74 - 8,66 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,59 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 2,56 (m, 4H), 2,09 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 1,23 (s a, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,58 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 546,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,6 min, pureza = 95 %.

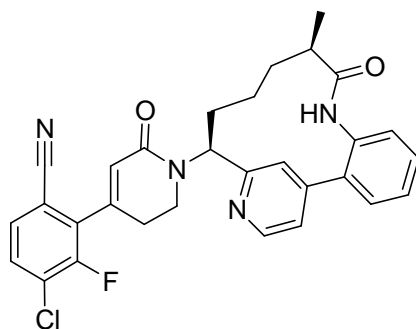
25

30

## Ejemplo 49

4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzotrilo, sal de TFA

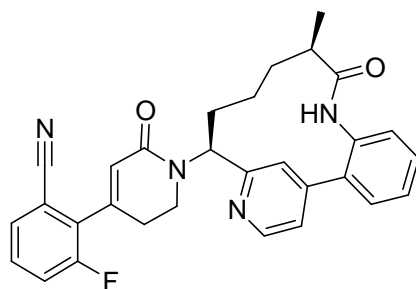
35



El Ejemplo 49 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, reemplazando 2A por el Ejemplo 45. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 4H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,52 (dd, *J* = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 2H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,61 (dd, *J* = 7,0, 5,1 Hz, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 - 0,92 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 529,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,5 min, pureza = 99 %.

#### 10 Ejemplo 50

3-fluoro-2-{1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzonitrilo, sal de TFA



15

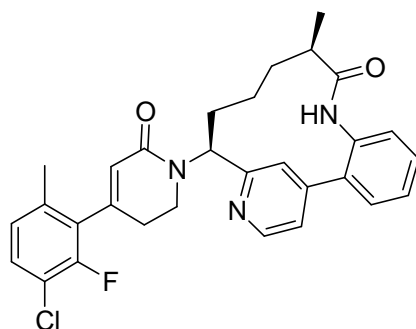
El Ejemplo 50 se preparó como un producto secundario en el Ejemplo 49. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 4H), 7,37 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,49 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,75 (m, 2H), 2,95 - 2,76 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,05 - 0,93 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 495,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,5 min, pureza = 98 %.

20

#### 25 Ejemplo 51

25

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



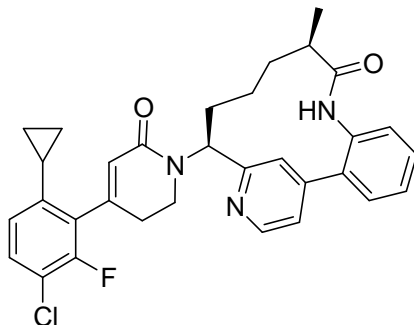
30

El Ejemplo 51 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, reemplazando 2A por el Ejemplo 45. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 4H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,63 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m,

2H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 1,92 (s a, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,44 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 1,25 (s a, 1H), 0,94 - 0,82 (m, 4H), 0,57 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 546,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,8 min, pureza = 95 %.

#### 5 Ejemplo 52

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciclopropil-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



10

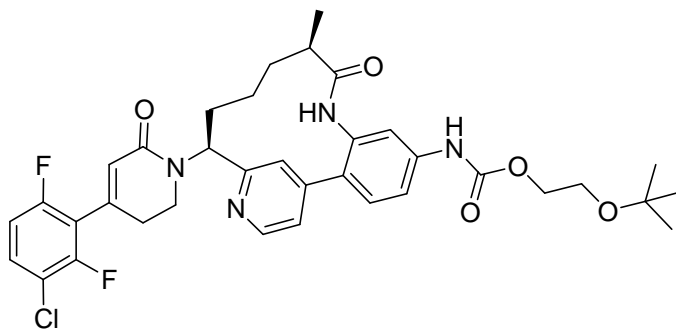
El Ejemplo 52 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 55. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,78 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (dd,  $J = 7,6, 1,5$  Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 6,79 (dd,  $J = 8,5, 0,8$  Hz, 1H), 5,96 (t,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 5,48 (dd,  $J = 12,5, 4,5$  Hz, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 2H), 2,81 - 2,56 (m, 3H), 2,29 (tdd,  $J = 12,8, 6,7, 3,4$  Hz, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,29 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 1,08 - 1,02 (m, 3H), 1,01 - 0,94 (m, 2H), 0,74 - 0,70 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 543,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,0 min, pureza = 96 %.

15

#### Ejemplo 53

20

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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de 2-(terc-butoxi)etilo, sal de TFA



25

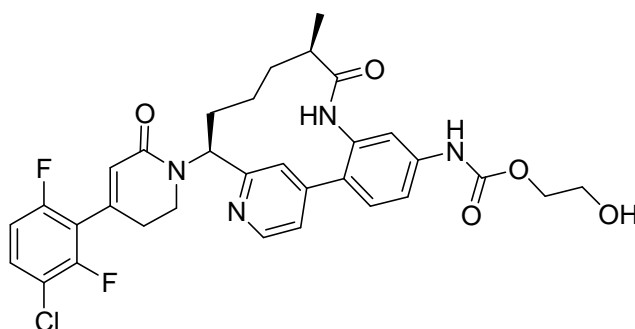
A una solución transparente de color amarillo claro del Ejemplo 12 (60 mg, 0,112 mmol) en DCM (3 ml)/MeCN (3 ml) a 0 °C, se añadió NaHCO<sub>3</sub> (28,2 mg, 0,335 mmol), seguido de una solución de fosgeno (20 % en tolueno) (0,176 ml, 0,335 mmol). Después de 30 min, la reacción se concentró al vacío durante 30 min para eliminar el disolvente y el fosgeno adicional. El residuo se disolvió en MeCN (1 ml)/DCM (1 ml) y a esta solución a 0 °C en argón, se añadieron ácido 2-hidroxiacético (6,18 mg, 0,081 mmol) y Et<sub>3</sub>N (7,55 μl, 0,054 mmol). La mezcla turbia resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, seguido de a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (17,4 mg, 19 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,74 (s, 1H), 8,79 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 5,9, 1,8$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,12 (td,  $J = 9,3, 1,8$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,39 (dd,  $J = 12,4, 4,7$  Hz, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,04 - 0,89 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 681,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,7 min, pureza = 99 %.

30

35

#### 40 Ejemplo 54

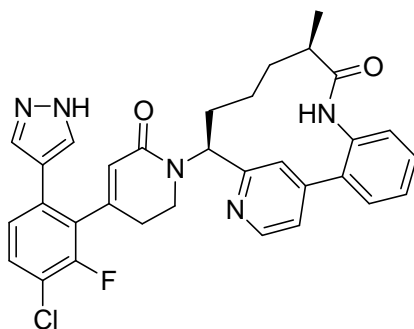
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de 2-hidroxi-etilo, sal de TFA



A una solución del Ejemplo 53 (15,8 mg, 0,020 mmol) en DCM (0,7 ml), se añadió TFA (0,153 ml, 1,987 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (10 mg, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,66 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,10 (td, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,41 (dd, *J* = 12,7, 4,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 4H), 2,90 - 2,59 (m, 3H), 2,29 (ddt, *J* = 16,0, 13,0, 3,3 Hz, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,32 (s a, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 - 0,88 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 625,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,8 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 55

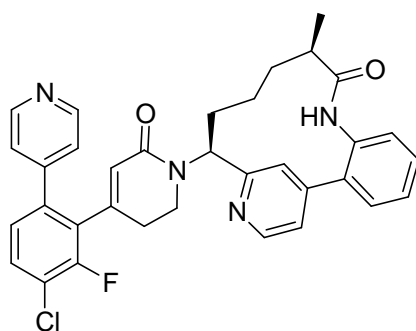
(10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



En un tubo para microondas, se añadieron el Ejemplo 45 (19 mg, 0,033 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (10,55 mg, 0,036 mmol), fosfato de potasio (32,6 μl, 0,098 mmol) y THF (326 μl). La mezcla de reacción se hizo burbujear Ar a su través durante varios minutos, y se añadió (DtBPF)PdCl<sub>2</sub> (1,062 mg, 1,630 μmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. Se añadieron 0,05 ml de MeOH y NaOH, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron unas pocas gotas de MeOH y NaOH 1 N, y se calentó a 50 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (10 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,81 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,72 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,3, 7,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,29 (s a, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 570,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,3 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 56

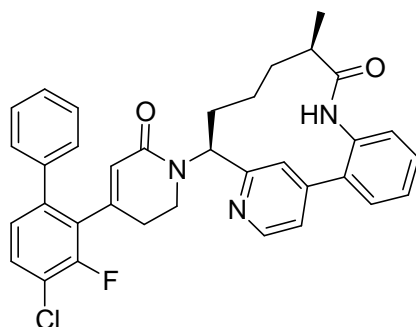
(10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(piridin-4-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



El Ejemplo 56 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 55. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 8,71 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,4, 7,3$  Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,43 (dd,  $J = 12,8, 4,4$  Hz, 1H), 3,75 - 3,54 (m, 2H), 2,68 - 2,50 (m, 3H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 1,97 - 1,78 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,34 - 1,16 (m, 1H), 1,04 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,01 - 0,93 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 581,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 5,0 min, pureza = 98 %.

#### 10 Ejemplo 57

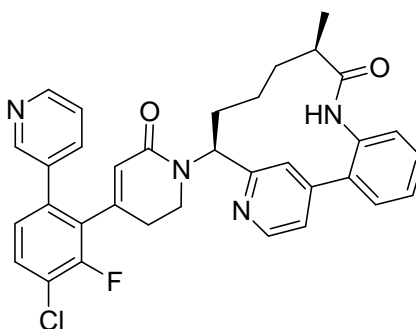
(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-fenilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



El Ejemplo 57 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 55. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,78 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J = 5,9, 1,8$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 3H), 7,43 - 7,31 (m, 6H), 7,21 (dd,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,29 (dd,  $J = 12,3, 4,8$  Hz, 1H), 3,55 - 3,36 (m, 2H), 2,60 (td,  $J = 7,3, 2,6$  Hz, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 1H), 2,36 - 2,15 (m, 2H), 2,01 - 1,79 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,31 - 1,19 (m, 1H), 1,02 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,98 - 0,81 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 580,3 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 8,6 min, pureza = 99 %.

#### 25 Ejemplo 58

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-(piridin-3-il)fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



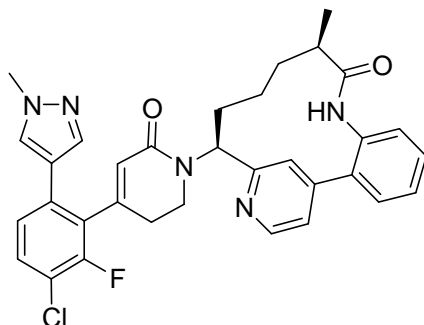
El Ejemplo 58 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 55. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,69 (s, 1H), 8,64 (d,  $J = 8,8$  Hz, 3H), 8,00 - 7,88 (m, 2H), 7,75 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,50 - 7,33 (m, 4H), 7,23 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,50 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,35 (s, 1H).

2H), 1,99 (t,  $J = 12,5$  Hz, 1H), 1,87 (s a, 1H), 1,61 (s a, 1H), 1,40 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 1,19 (s a, 1H), 0,87 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,51 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 581,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,8 min, pureza = 100 %.

## Ejemplo 59

5

(10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



10

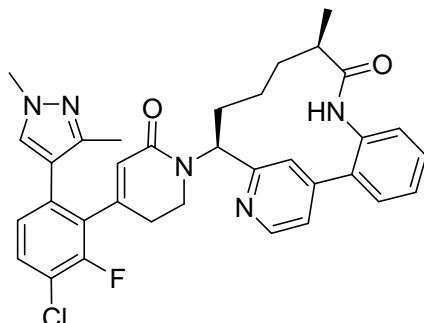
El Ejemplo 59 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 55. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (s a, 1H), 8,66 (s a, 1H), 7,95 (s a, 2H), 7,58 (s a, 4H), 7,50 - 7,38 (m, 3H), 7,29 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,87 (s a, 1H), 5,57 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 3,84 (s a, 3H), 3,62 (s a, 2H), 2,56 (s a, 1H), 2,35 (s a, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,89 (s a, 1H), 1,69 (s a, 1H), 1,42 (s a, 1H), 1,21 (s a, 1H), 0,87 (s a, 3H), 0,55 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 581,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,9 min, pureza = 96 %.

15

## Ejemplo 60

20

(10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



25

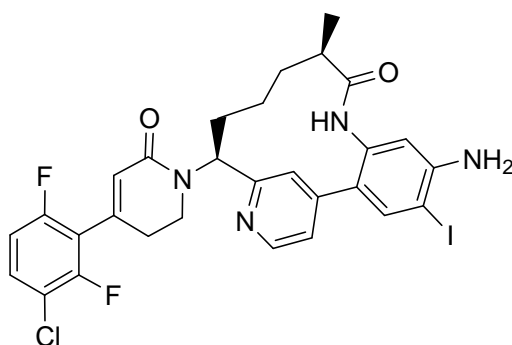
El Ejemplo 60 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 55. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (s, 1H), 8,62 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,56 (dd,  $J = 12,7, 4,4$  Hz, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,89 (s a, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 1H), 1,27 - 1,11 (m, 1H), 0,85 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,48 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 598,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método D): TR = 1,7 min, pureza = 96 %.

30

## Ejemplo 61

35

(10R,14S)-5-Amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-yodo-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

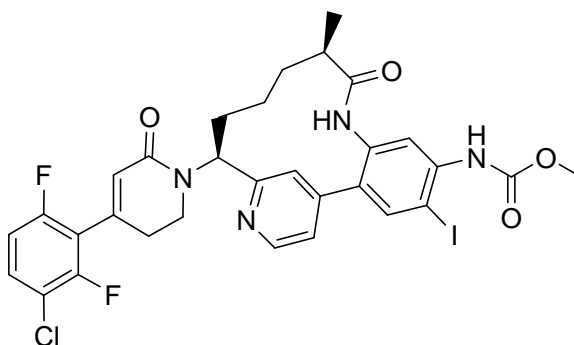


5 A la solución enfriada (0 °C) del Ejemplo 12 (25 mg, 0,047 mmol) en MeOH (4 ml), se añadió gota a gota una solución de monoyoduro de yodo (11,34 mg, 0,070 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml). Después de 5 min, la mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido amarillo. El sólido se dividió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 58 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,10 (s a, 1H), 5,62 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,81 (s a, 1H), 10 3,73 - 3,62 (m, 1H), 2,65 (s a, 2H), 2,54 (s a, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,98 - 1,79 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 1,38 - 1,14 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,90 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 663,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,9 min, pureza = 94 %.

## Ejemplo 62

15

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



20

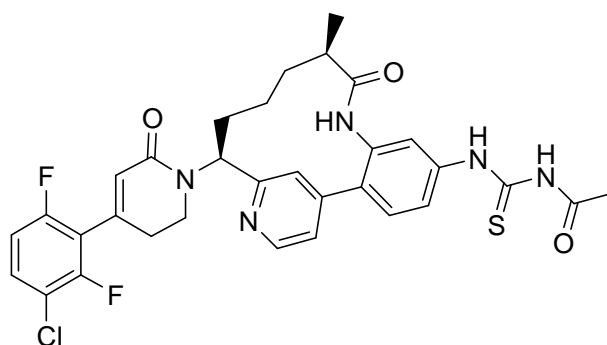
A una solución del Ejemplo 61 (18 mg, 0,027 mmol) y piridina (4,30 mg, 0,054 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), se añadió carbonocloridato de metilo (3,08 mg, 0,033 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió exceso de carbonocloridato de metilo (5,13 mg, 0,054 mmol) y piridina (4,39 µl, 0,054 mmol). Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 62 en forma de un sólido de color amarillo pálido (16,54 mg, 71 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (td, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,53 (dd, J = 12,5, 5,1 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,85 (ddd, J = 12,3, 10,0, 5,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,65 - 0,50 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 721,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,2 min, pureza = 97 %.

30

## Ejemplo 63

35

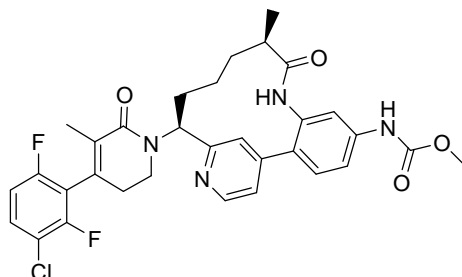
3-acetil-1-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]tiourea



- Al Ejemplo 12 (8 mg, 0,015 mmol) en acetona (0,5 ml), se añadió isotiocianato de acetilo (2,260 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló mediante CLEM. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa. La fracción deseada se neutralizó haciendo pasar un cartucho de resina de  $\text{NaHCO}_3$  y después se concentró para obtener un sólido amarillo pálido (0,88 mg, 9 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,66 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,81 (dc,  $J = 4,5, 2,2$  Hz, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,08 (td,  $J = 9,2, 1,9$  Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,67 (dd,  $J = 12,7, 4,4$  Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 2,74 - 2,54 (m, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 4H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 1,03 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,99 - 0,77 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 638,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método B): TR = 6,2 min, pureza = 92 %.

## Ejemplo 64

- 15 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-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



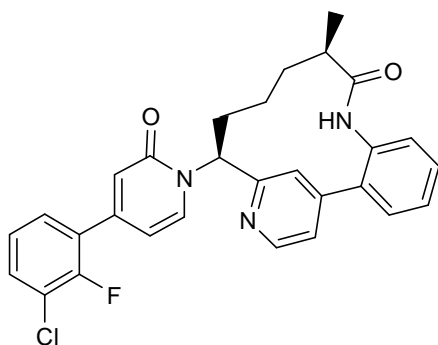
- 20 64A (1-cloro-1-oxopropan-2-il)fosfonato de etilo: A una solución de ácido 2-(dietoxifosforil)propanoico (242 mg, 1,151 mmol, preparada de acuerdo con Luke, G. P. et al., *J. Org. Chem.*, 73:6397 (2008) ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8 ml), se añadió dicloruro de oxalilo (2M en DCM) (0,8 ml, 1,600 mmol), seguido de una gota de DMF y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 64A en forma de un aceite amarillo (263 mg, 100 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  4,27 - 4,17 (m, 4H), 3,51 (dc,  $J = 23,4, 7,2$  Hz, 1H), 1,57 (dd,  $J = 17,1, 7,2$  Hz, 3H), 1,38 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  RMN (500 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm: 18,82.
- 25 64B N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-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 preparó de acuerdo con el procedimiento 1K cambiando el Intermedio 8 por 64A.

- 30 Ejemplo 64: A una solución de 64B (35 mg, 0,046 mmol) en THF (3 ml), se añadieron DBU (57,5 mg, 0,229 mmol) y cloruro de litio (19,44 mg, 0,459 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,22 mg, 3 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  9,63 (s, 1H), 8,73 (dd,  $J = 5,5, 2,5$  Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,73 - 7,53 (m, 4H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 5,54 (dd,  $J = 12,9, 3,9$  Hz, 1H), 3,86 - 3,68 (m, 5H), 2,72 - 2,53 (m, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 2H), 1,86 - 1,57 (m, 5H), 1,42 - 1,27 (m, 1H), 1,09 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,05 - 0,85 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 609,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método B): TR = 4,1 min, pureza = 90 %.

## Ejemplo 65

- 40 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

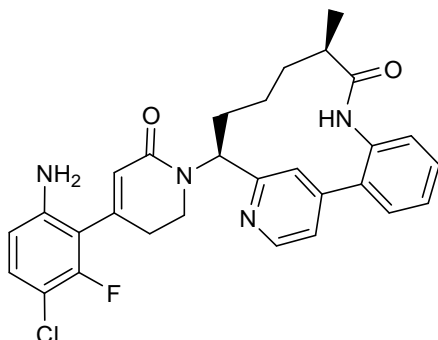




- 5 En una solución del Ejemplo 45 (31 mg, 0,053 mmol),  $\text{NH}_4\text{OH}$  (9,62  $\mu\text{l}$ , 0,069 mmol),  $\text{CuI}$  (2,026 mg, 10,64  $\mu\text{mol}$ ), L-prolina (2,449 mg, 0,021 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22,05 mg, 0,160 mmol) en DMSO (500  $\mu\text{l}$ ), se hizo burbujear Ar. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (7,3 mg, 22 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,74 (s a, 1H), 8,26 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,45 (m, 4H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 6,15 - 6,03 (m, 1H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,66 - 1,46 (m, 2H), 1,02 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,82 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 502,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. HPLC analítica (método B): TR = 8,5 min, pureza = 99 %.
- 10

## Ejemplo 66

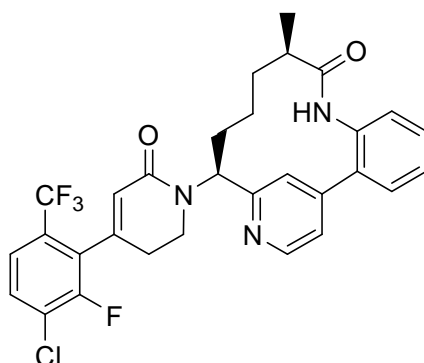
- 15 (10R,14S)-14-[4-(6-Amino-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



- 20 En una solución del Ejemplo 45 (31 mg, 0,053 mmol),  $\text{NH}_4\text{OH}$  (9,62  $\mu\text{l}$ , 0,069 mmol),  $\text{CuI}$  (2,026 mg, 10,64  $\mu\text{mol}$ ), L-prolina (2,449 mg, 0,021 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22,05 mg, 0,160 mmol) en DMSO (500  $\mu\text{l}$ ), se hizo burbujear Ar. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,4 mg, 3,5 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,73 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (dd,  $J = 7,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 7,33 (dd,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 7,11 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,56 (dd,  $J = 8,8, 1,4$  Hz, 1H), 6,05 - 5,98 (m, 1H), 5,60 (dd,  $J = 12,5, 4,3$  Hz, 1H), 3,89 - 3,71 (m, 2H), 2,72 - 2,55 (m, 3H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,11 - 1,86 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 1H), 1,43 - 1,23 (m, 2H), 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 519,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. HPLC analítica (método B): TR = 6,6 min, pureza = 99 %.
- 25

## Ejemplo 67

- 30 (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

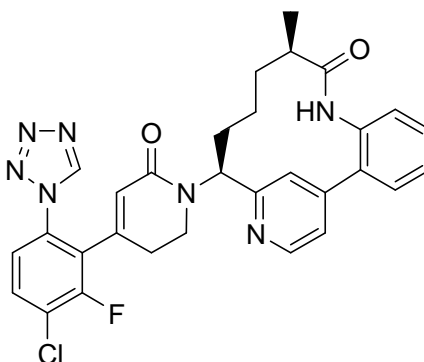


5 El Ejemplo 67 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 45. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,64 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 3H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,67 (dd,  $J$  = 12,9, 4,5 Hz, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,83 - 3,64 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,77 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 1,01 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 571,9 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método C): TR = 2,0 min, pureza = 100 %.

## Ejemplo 68

10

(10R,14S)-14-((4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



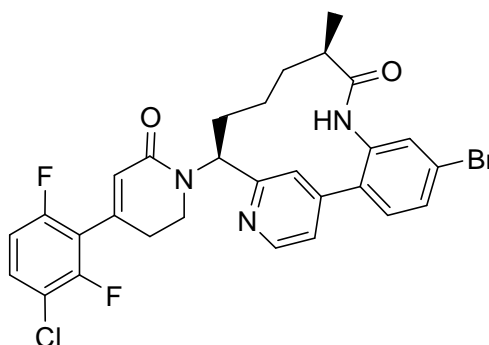
15

El Ejemplo 68 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 45. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,95 (s, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,71 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (dd,  $J$  = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,15 (dd,  $J$  = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 3,83 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 3,63 (ddd,  $J$  = 12,4, 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,35 (m, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 1H), 1,37 (s a, 1H), 0,98 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,62 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 571,8 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 6,4 min, pureza >95 %.

20

## Ejemplo 69

25 (10R,14S)-5-Bromo-14-((4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

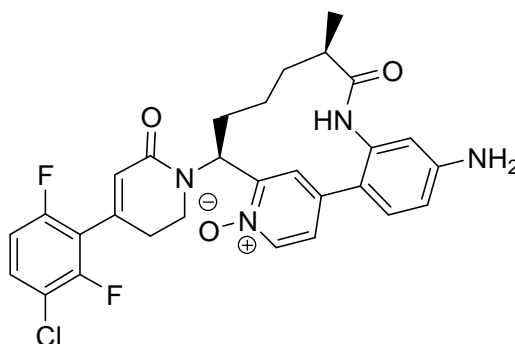


30 A una solución de nitrito de terc-butilo (0,029 ml, 0,218 mmol) en MeCN (0,5 ml), se añadió CuBr<sub>2</sub> (48,7 mg,

0,218 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió a una solución del Ejemplo 12 (78 mg, 0,145 mmol) en 3 ml de MeCN. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N diluido en agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró el sólido, se concentró y se purificó mediante ISCO para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (63 mg, 69 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,66 (dd, *J* = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 2,77 - 2,52 (m, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,97 - 1,78 (m, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 1H), 1,38 - 1,22 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,93 - 0,78 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 600,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,6 min, pureza >95 %.

## Ejemplo 70

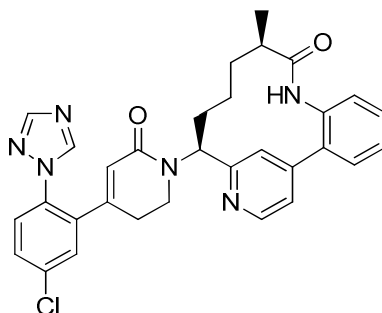
(10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-16-io-16-olato, sal de TFA



A una solución del Ejemplo 12 (20 mg, 0,033 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), se añadió yodotrimetilsilano (65,5 mg, 0,327 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con 10 % de solución acuosa de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado en forma de un sólido (2,24 mg, 12 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,49 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (s a, 1H), 5,97 (s a, 1H), 5,50 (s a, 2H), 5,27 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,41 (s a, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,56 (s a, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 0,99 - 0,85 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 553,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,5 min, pureza = 98 %.

## Ejemplo 71

(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



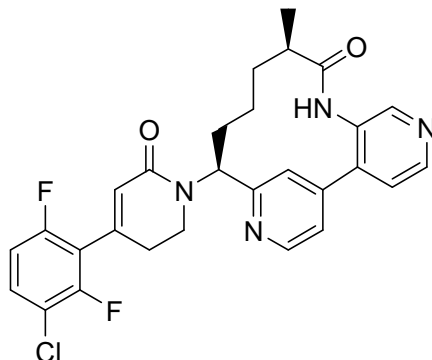
71A 5-cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído: A un recipiente de reacción, se añadieron 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,29 g, 7,89 mmol), 4H-1,2,4-triazol (0,574 g, 7,89 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,83 g, 8,68 mmol) y DMSO (15,78 ml). La mezcla se tapó y se calentó a 45 °C durante 4 h antes de enfriarla a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 71A como un producto sólido blanco (674 mg, 41 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

El Ejemplo 71 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 45 usando 71A como intermedio.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,81 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 5H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,31 (dd, *J* = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,99 - 0,86 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 553,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,5 min, pureza = 100 %.

## Ejemplo 72

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



72A. N-(4-{2-[(1S)-1-[(terc-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il}piridin-3-il)carbamato de terc-butilo: A 1C (1,080 g, 3,82 mmol) y ácido (3-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (1 g, 4,20 mmol) en un matraz que puede cerrarse herméticamente, se añadieron THF (19,09 ml) y fosfato de potasio tribásico (5,09 ml, 15,28 mmol), y se desgasificó con Ar. Se añadió (DtBPF)PdCl<sub>2</sub> (0,249 g, 0,382 mmol) y se volvió a desgasificar. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante la noche. Después, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante ISCO para obtener 72A en forma de un sólido de color pardo (670 mg, 40 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,65 (s a, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 5,15 - 5,03 (m, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 1,46 - 1,27 (m, 18H).

72B 4-{2-[(1S)-1-aminobut-3-en-1-il]piridin-4-il}piridin-3-amina, sal de TFA: A una solución de 72A (670 mg, 1,521 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se añadió TFA (3,52 ml, 45,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró para obtener 72B como un semisólido de color pardo amarillento (900 mg, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,87 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 5,8, 0,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,57 (m, 3H), 5,92 - 5,73 (m, 1H), 5,25 (m, 2H), 4,66 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,94 - 2,64 (m, 2H).

72C. N-[(1S)-1-[4-(3-aminopiridin-4-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo: A una solución de 72B (360 mg, 1,5 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió trietilamina (1 ml, 7,17 mmol). La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0 °C y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (327 mg, 1,500 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante ISCO para obtener 72C en forma de un sólido de color amarillo pálido (425 mg, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,83 - 5,73 (m, 1H), 5,09 - 4,98 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 1,38 (s a, 9H).

72D. N-[(1S)-1-(4-{3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin-4-il}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo: A una solución de 72C (425 mg, 1,248 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml), se añadieron gota a gota piridina (1 ml, 12,36 mmol) y el Intermedio 12 (356 mg, 3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 min, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (325 mg, 62 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,45 (s, 1H), 8,70 (dd, *J* = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 4H), 5,88 - 5,62 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 5,17 - 5,03 (m, 4H), 4,87 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

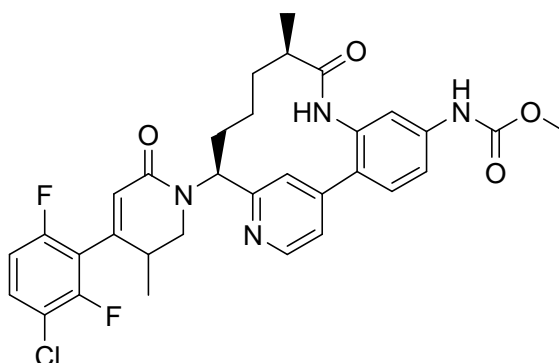
72E N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de terc-butilo: Una solución de 72D (220 mg, 0,521 mmol), pTsOH (194 mg, 1,020 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se desgasificó haciendo burbujear Ar a través de ella durante 10 min y se calentó a 40 °C durante 10 min. Después, se añadió gota a gota Grubbs II (190 mg, 0,224 mmol) en 3 ml de DCM desgasificado con Ar, mediante una bomba de jeringa en Ar y se calentó a 40 °C durante un total de 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, y las fracciones deseadas se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> concentrado, se concentraron hasta obtener un volumen pequeño, se extrajeron con EtOAc, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado en

forma de un sólido de color blanco (15 mg, 7,3 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,65 (dd, *J* = 11,4, 5,1 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 15,3, 10,6, 4,7 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 15,2, 9,5 Hz, 1H), 3,18 (dc, *J* = 9,3, 6,7 Hz, 1H), 2,78 (ddd, *J* = 8,4, 7,3, 3,9 Hz, 1H), 2,04 (q, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

5 El Ejemplo 72 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando 72E como intermedio. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,84 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,09 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,62 (dd, *J* = 12,5, 5,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,06 (m, *J* = 12,5, 6,3, 6,3 Hz, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 2,87 - 2,66 (m, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,69 (s, 1H). EM (IEN) *m/z*: 523,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,6 min, pureza = 96 %.

#### Ejemplo 73

15 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA.



20 73A. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-metilprop-2-en-1-ol: A una solución de bromuro de prop-1-en-2-ilmagnesio (0,5 M en THF) (2 ml, 1,000 mmol), se añadió gota a gota 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (136 mg, 0,769 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C en Ar y se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida produjo 73A en forma de un aceite incoloro (87 mg, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 5,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 2,56 (dt, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H).

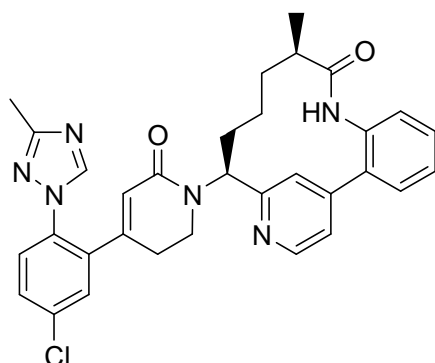
25 73B 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-metilprop-2-en-1-ona: A #A (87 mg, 0,398 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (253 mg, 0,597 mmol) y se agitó a temperatura ambiente para obtener una solución turbia de color blanco. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> concentrado y 10 % de solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, seguido de con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 73B en forma de un aceite incoloro (79 mg, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,50 - 7,38 (m, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 1H), 6,18 - 6,06 (m, 1H), 5,75 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 3H).

30 73C. N-[(10R,14S)-14-[[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-metil-3-oxopropil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 73B (44 mg, 0,203 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y MeOH (1 ml), se añadieron 1J (74,8 mg, 0,203 mmol) y DIEA (0,142 ml, 0,813 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 37C en forma de un sólido de color amarillo (54,7 mg, 33 %). EM (IEN) *m/z*: 585,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 73: A una solución de 73C (24 mg, 0,031 mmol) en MeOH (1 ml), se añadió gota a gota metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH) (27,2 mg, 0,126 mmol) diluido en MeOH (0,3 ml) a 0 °C en Ar y se agitó a 0 °C. Después de 45 min, la mezcla de reacción se inactivó con 0,1 ml de HCl 1 N acuoso y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado en forma de un sólido cristalino amarillo pálido (12,5 mg, 54 %), sal de TFA, como un par de diastereómeros, en una relación de aproximadamente 1:1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,66 (s, 1H), 8,81 - 8,73 (m, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,15 - 7,04 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,53 - 5,40 (m, 1H), 3,91 - 3,71 (m, 4H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,08 - 2,86 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,43 - 2,24 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,71 - 1,56 (m, 1H), 1,40 - 1,14 (m, 1H), 1,12 - 0,85 (m, 6H). EM (IEN) *m/z*: 609,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,1 min, pureza = 99 %.

50 Ejemplo 74

(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

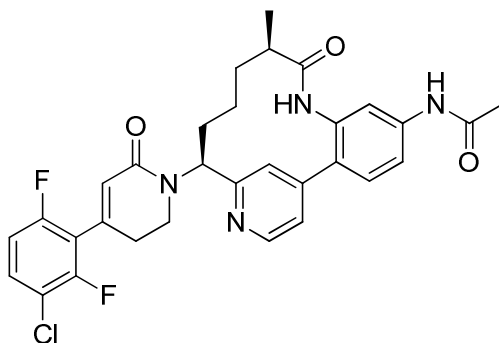


74A 5-cloro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído: En un matraz de fondo redondo de 25 ml, una mezcla de 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (505 mg, 3,09 mmol), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (270 mg, 3,09 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1007 mg, 3,09 mmol) en DMSO (6179 µl) se calentó a 45 °C durante 4 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 74A como un producto sólido blanco (140 mg, 20 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

El Ejemplo 74 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 45 usando 74A como intermedio. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,79 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 5H), 7,32 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,30 (dd, *J* = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 1H), 1,33 - 1,19 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z*: 567,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,7 min, pureza = 100 %.

#### Ejemplo 75

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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]acetamida, sal de TFA

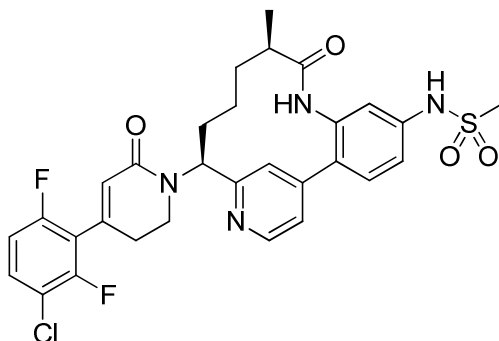


A una solución transparente de color amarillo pálido enfriada (0 °C) del Ejemplo 12 (0,025 g, 0,047 mmol) y piridina (0,019 ml, 0,233 mmol) en diclorometano (0,466 ml), se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo 1,0 M en diclorometano (0,047 ml, 0,047 mmol). La solución resultante de color amarillo brillante agitó a 0 °C. Después de 30 min, se añadió más cloruro de acetilo 1,0 M en diclorometano (0,030 ml, 0,030 mmol). Gradualmente, se formó un precipitado blanco. Después de 1 h más, la reacción se detuvo, se dividió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado, y las capas se separaron. La capa acuosa se 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 obtener un sólido blanco. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo el compuesto del título (0,0203 g, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo granular. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,53 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,45 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,01 - 0,89 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 579,1 (M+H)<sup>+</sup> y 581,1 (M+2+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,0 min, pureza = 98 %.

#### Ejemplo 76

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-

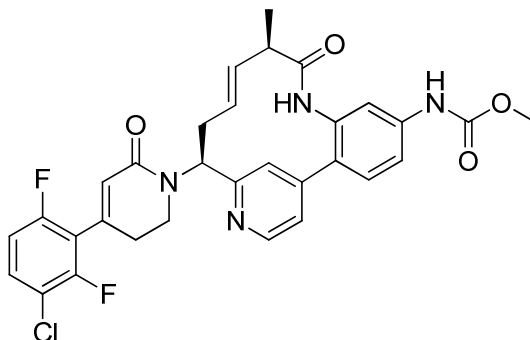
diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]metansulfonamida, sal de TFA



- 5 A una solución transparente de color amarillo pálido enfriada (0 °C) del Ejemplo 12 (0,020 g, 0,037 mmol) y piridina (0,015 ml, 0,186 mmol) en diclorometano (0,74 ml), se añadió gota a gota una solución de cloruro de metansulfonilo 1,0 M en diclorometano (0,037 ml, 0,037 mmol). La solución naranja resultante se agitó a 0 °C. Después de 30 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2,5 h más, la reacción se detuvo, se dividió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado, y las capas se separaron. La capa acuosa se 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 obtener un sólido naranja. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo el Ejemplo 76 (0,0171 g, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,76 - 8,69 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,53 - 5,45 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 15 3,06 (s, 3H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,98 - 0,87 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 615,1 (M+H)<sup>+</sup> y 617,1 (M+2+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,4 min, pureza = 99 %.

#### Ejemplo 77

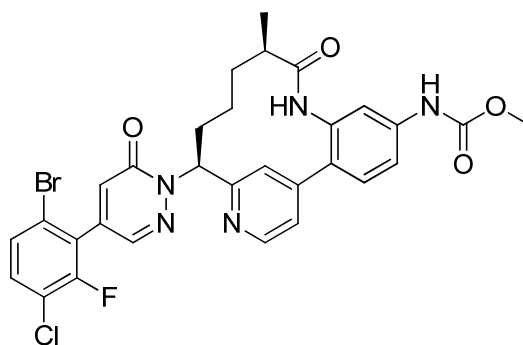
- 20 N-[[10R,11E,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



- 25 El Ejemplo 77 (0,044 g, sólido amarillo) se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando 1l por 1H en la etapa 1J y reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 1 en la etapa 1K. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,62 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 3H), 7,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,78 (ddd, J = 15,1, 10,6, 4,3 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 15,5, 9,8 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 30 3,22 (dc, J = 9,7, 6,6 Hz, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,80 (dt, J = 17,6, 5,4 Hz, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 593,2 (M+H)<sup>+</sup> y 595,1 (M+2+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,8 min, pureza = 99 %.

#### Ejemplo 78

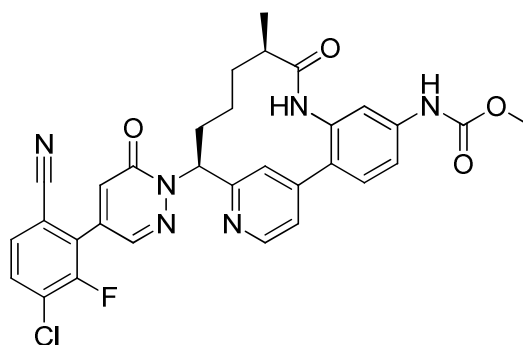
N-[[10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



5 El Ejemplo 78 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 11, reemplazando el Intermedio 11 por el Intermedio 15. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 5H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 12,0, 5,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,82 - 0,69 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 654,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,8 min, pureza = 97 %.

#### 10 Ejemplo 79

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



15

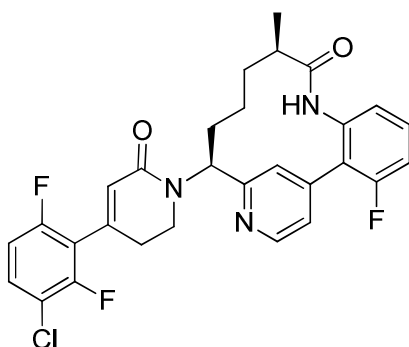
20 Un vial que contenía una mezcla de la base libre del Ejemplo 78 (0,018 g, 0,023 mmol), zinc (0,459 mg, 7,02 μmol) y cianuro de zinc (5,50 mg, 0,047 mmol) en DMF (1,170 ml) se sometió al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces. Después, se añadió *bis*(tri-*t*-butilfosfin)paladio(0) (1,196 mg, 2,341 μmol) y el vial se cerró herméticamente. La reacción se calentó a 90 °C durante 24 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 79 (0,004 g, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) m/z: 601,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 12,0, 5,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,85 - 0,73 (m, 1H). HPLC analítica (método A): TR = 6,2 min, pureza = 100 %.

25

#### Ejemplo 80

30 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



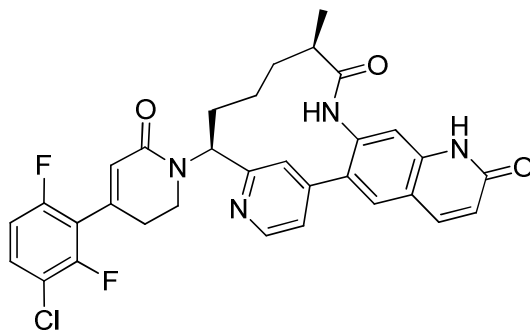


80A. N-[(1S)-1-[4-(2-amino-6-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo: A un tubo cerrado herméticamente, se añadieron 24A (0,05 g, 0,171 mmol), 2-bromo-3-fluoroanilina (0,036 g, 0,188 mmol), (DtBPF)PdCl<sub>2</sub> (5,58 mg, 8,56 μmol), fosfato de potasio 3 M (0,171 ml, 0,513 mmol) y THF (1,712 ml). El recipiente de reacción se sometió al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces; luego el tubo se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 90 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 80A (0,032 g, 52,3 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 358,0 (M+H)<sup>+</sup>.

El Ejemplo 80 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando 1F en la etapa 1G por 80A y reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 1 en la etapa 1K. EM (IEN) *m/z*: 540,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,78 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,30 (ddd, *J* = 9,8, 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,44 (dd, *J* = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,72 (m, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 1H), 1,05 - 0,83 (m, 4H). HPLC analítica (método A): TR = 8,2 min, pureza = 100 %.

#### 20 Ejemplo 81

(14R,18S)-18-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-14-metil-8,12,20-triazatetraciclo[17,3.1,0<sup>2,11</sup>,0<sup>4,9</sup>]tricoso-1(23),2,4(9),5,10,19,21-heptaen-7,13-diona, sal de TFA

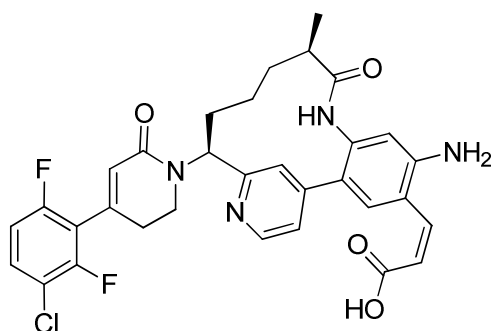


25

#### Ejemplo 82

Ácido (2Z)-3-[(10R,14S)-5-amino-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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-il]prop-2-enoico, 2 sal de TFA:

30

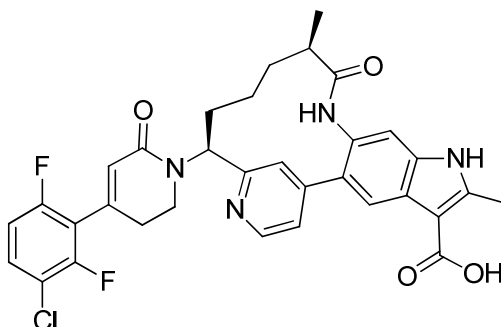


81A. (2E)-3-[(10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro- 2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6- tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16- diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-il]prop-2-enoato de metilo, 2 sal de TFA: A la solución del Ejemplo 61 (0,038 g, 0,057 mmol) en DMF (0,573 ml), se añadieron acrilato de metilo (9,87 mg, 0,115 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,515 mg, 2,293 μmol) y tributilamina (0,014 ml, 0,057 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 10 min y después se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo 81A (0,034 g, 69,9 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 621,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplos 81 y 82: La solución de 81A (0,034 g, 0,040 mmol) en HCl 6 N (1 ml, 6,00 mmol) se calentó en el microondas a 100 °C durante 30 min, y después la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión amarilla resultante se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 81 (0,011 g, 38,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo y el Ejemplo 82 (0,002 g, 5,9 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. Ejemplo 81: EM (IEN) *m/z*: 589,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 5,5, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,53 (dd, *J* = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 2,86 - 2,62 (m, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,43 - 1,30 (m, 1H), 1,08 - 0,78 (m, 4H). HPLC analítica (método A): TR = 6,1 min, pureza = 99 %. Ejemplo 82: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,29 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,79 (dd, *J* = 9,4, 6,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 2,53 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,61 - 1,43 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 607,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,4 min, pureza = 99 %.

Ejemplo 83

Ácido (13R,17S)-17-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6,13-dimetil-12-oxo-7,11,19-triazatetraciclo[16,3.1,0<sup>2,10</sup>,0<sup>4,8</sup>]docosa- 1(22),2,4(8),5,9,18,20-heptaen-5-carboxílico, sal de TFA.

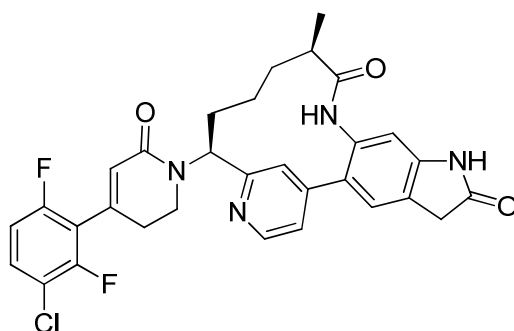


83A. (13R,17S)-17-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6,13-dimetil-12-oxo-7,11,19-triazatetraciclo[16,3.1,0<sup>2,10</sup>,0<sup>4,8</sup>]docosa-1(22),2,4(8),5,9,18,20-heptaen-5-carboxilato de *tert*-butilo, sal de TFA: Este compuesto se preparó de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Chen (*Organic Letters*, 2008, 10(4), 625-628.) A un tubo cerrado herméticamente, se añadieron el Ejemplo 61 (0,034 g, 0,051 mmol), *L*-prolina (1,181 mg, 10,26 μmol), yoduro cuproso (0,977 mg, 5,13 μmol), DMSO (2 ml), 3-oxobutanoato de *tert*-butilo (0,016 g, 0,103 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,067 g, 0,205 mmol). El recipiente de reacción se sometió a vacío y se volvió a llenar con argón tres veces, y el tubo se cerró herméticamente. La reacción se calentó a 90 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo 83A (0,016 g, 34,5 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 675,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 83. Una solución de 83A (0,018 g, 0,020 mmol) en TFA (0,5 ml, 6,49 mmol)/DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 83 (0,012 g, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 619,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (td, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,45 (dd, *J* = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 3,73 - 3,59 (m, 2H), 2,85 - 2,68 (m, 5H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,24 (s a, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): TR = 5,9 min, pureza = 99 %.

Ejemplo 84

(13R,17S)-17-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-13-metil-7,11,19-triazatetraciclo[16,3.1,0<sup>2,10</sup>,0<sup>4,8</sup>]docosa-1(22),2,4(8),9,18,20-hexaen-6,12-diona, sal de TFA.

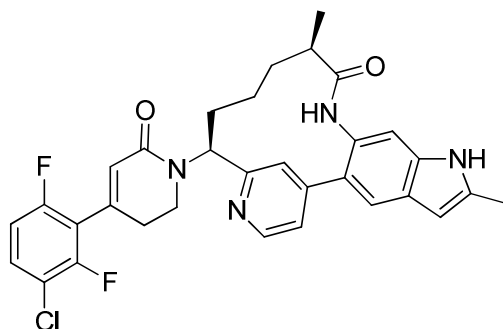


84A. (13R,17S)-17-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-13-metil-6,12-dioxo-7,11,19-triazatetraciclo[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]docosa-1(22),2,4(8),9,18,20-hexaen-5-carboxilato de metilo, sal de TFA: El compuesto 84A se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en 73A, reemplazando 3-oxobutanoato de *terc*-butilo por malonato de dimetilo. EM (IEN)  $m/z$ : 635,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 84. A una solución de 84A (0,014 g, 0,019 mmol) en MeOH (0,5 ml), se añadió HCl 6 N (0,5 ml, 3,00 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 90 °C durante 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 84 (0,007 g, 52,8 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,75 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H), 8,03 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J$  = 5,7, 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,09 (td,  $J$  = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,43 (dd,  $J$  = 12,4, 4,5 Hz, 1H), 3,81 - 3,60 (m, 4H), 2,88 - 2,55 (m, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,36 - 0,99 (m, 5H). EM (IEN)  $m/z$ : 577,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,9 min, pureza = 98 %.

Ejemplo 85

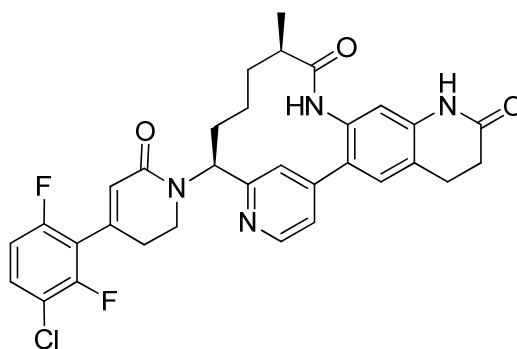
(13R,17S)-17-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6,13-dimetil-7,11,19-triazatetraciclo[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]docosa-1(22),2,4(8),5,9,18,20-heptaen-12-ona, sal de TFA.



El Ejemplo 85 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 84, reemplazando 84A por el Ejemplo 83. EM (IEN)  $m/z$ : 575,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,73 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H), 8,13 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J$  = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (td,  $J$  = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (td,  $J$  = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,47 (dd,  $J$  = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 3,72 - 3,54 (m, 2H), 2,84 - 2,53 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,38 - 1,10 (m, 5H). HPLC analítica (método A): TR = 6,7 min, pureza = 95 %..

Ejemplo 86

(14R,18S)-18-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-14-metil-8,12,20-triazatetraciclo[17.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]tricoso-1(23),2(11),3,9,19,21-hexaen-7,13-diona, sal de TFA



86A. N-[(10R,14S)-5-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A la suspensión de 1 l (1 g, 2,134 mmol) en MeOH (32,8 ml), se añadió NaOH 1 N (12,81 ml, 12,81 mmol). La reacción se agitó en un matraz sellado a 75 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener 86A (0,9 g, 103 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 411,1 (M+H)<sup>+</sup>. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

86B. N-[(10R,14S)-5-amino-4-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A una solución enfriada (0 °C) de 86A (0,87 g, 2,119 mmol) en MeOH (21,19 ml), se añadió una solución de monoclóruo de yodo (0,516 g, 3,18 mmol) en DCM (5,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 86B (0,9 g, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 537,1 (M+H)<sup>+</sup>.

86C. (2E)-3-[(10R,14S)-5-amino-14-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-il]prop-2-enoato de metilo: A una solución de 86B (0,15 g, 0,280 mmol) en DMF (2,80 ml), se añadieron acrilato de metilo (0,048 g, 0,559 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,51 mg, 0,011 mmol) y tributilamina (0,067 ml, 0,280 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 10 min y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 86c (0,124 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 495,2 (M+H)<sup>+</sup>.

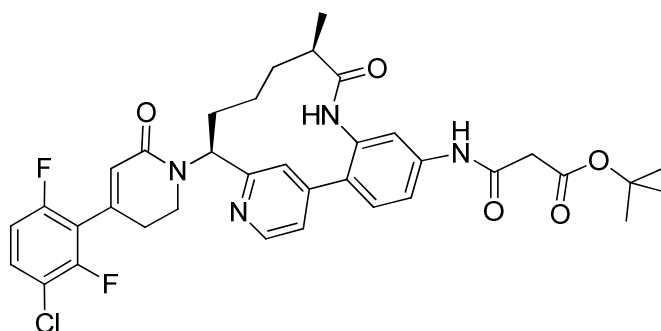
86D. 3-[(10R,14S)-5-amino-14-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-il]propanoato de metilo: A una solución de 86C (0,095 g, 0,192 mmol) en EtOH (5 ml), se añadió 10 % de paladio sobre carbón (0,020 g, 0,019 mmol). La reacción agitó en un globo de H<sub>2</sub>. Después de 18 h, la reacción se detuvo y se filtró a través de un lecho de Celite, enjuagándola con MeOH. El filtrado se concentró para obtener 86D (0,09 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 497,2 (M+H)<sup>+</sup>. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

86E. N-[(14R,18S)-14-metil-7,13-dioxo-8,12,20-triazatetraciclo[17,3.1,0<sup>2,11</sup>,0<sup>4,9</sup>]tricoso-1(23),2(11),3,9,19,21-hexaen-18-il]carbamato de terc-butilo, sal de TFA: Una solución de 86D (0,09 g, 0,181 mmol) en MeOH (5 ml) se calentó a 80 °C. Después de 30 h, se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (3,45 mg, 0,018 mmol), y la reacción se calentó a reflujo. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo 83E (0,068 g, 64,8 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 465,1 (M+H)<sup>+</sup>.

El Ejemplo 86 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando 1l en la etapa 1J por 86E y reemplazando el Intermedio 3 en la etapa 1K por el Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,77 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,10 (td, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,41 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,89 - 2,69 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 591,1 (M+H)<sup>+</sup>. Analítica (método A): TR = 6,1 min, pureza = 99 %.

#### Ejemplo 87

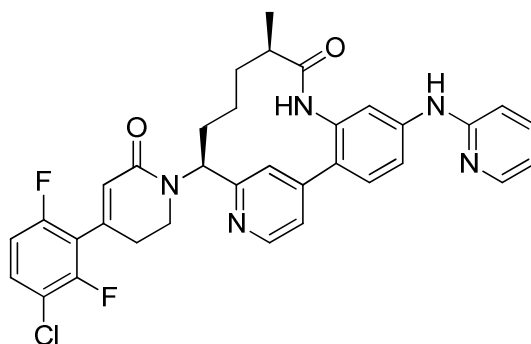
2-[[[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamoil]acetato de terc-butilo, sal de TFA



5 A una solución del Ejemplo 12 (0,04 g, 0,074 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron ácido 3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropanoico (0,024 g, 0,149 mmol), EDC (0,029 g, 0,149 mmol), HOBT (0,023 g, 0,149 mmol) y DIPEA (0,023 ml, 0,372 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, se añadió más ácido 3-(*terc*-butoxi)-3-oxopropanoico (0,024 g, 0,149 mmol), y la reacción se calentó a 55 °C. Después de 8 h, la reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa (dos veces) produjo el Ejemplo 87 (0,032 g, 53,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,79 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 3H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,36 (dd, *J* = 12,3, 4,6 Hz, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,95 - 2,60 (m, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,40 - 1,28 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,00 - 0,86 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 679,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,6 min, pureza = 98 %.

#### 15 Ejemplo 88

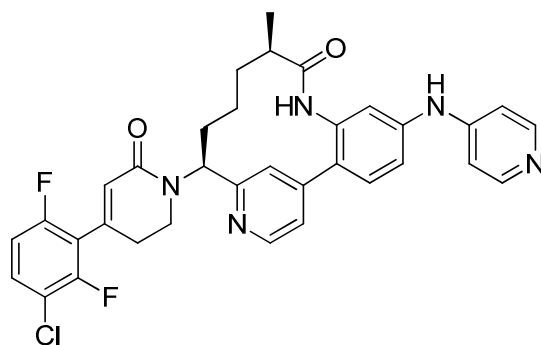
(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(piridin-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2sal de TFA



20 Un vial para microondas cerrado herméticamente que contenía el Ejemplo 12 (0,020 g, 0,026 mmol) y 2-fluoropiridina (0,011 ml, 0,131 mmol) en EtOH (0,523 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 min. Después, se añadió más 2-fluoropiridina (0,011 ml, 0,131 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 175 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa (dos veces) produjo el Ejemplo 88 (1,11 mg, 5,04 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 5,5, 1,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,51 (dd, *J* = 12,5, 4,6 Hz, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 2H), 2,86 - 2,57 (m, 3H), 2,23 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 1H), 1,10 - 0,93 (m, 4H).. EM (IEN) *m/z*: 614,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,5 min, pureza = 100 %.

#### Ejemplo 89

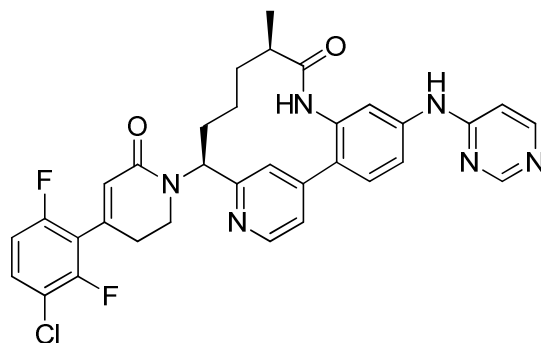
35 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(piridin-4-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA



5 El Ejemplo 89 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 88, reemplazando 2-fluoropiridina por 4-bromopiridina, 1HCl. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,09 (td, *J* = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,62 (dd, *J* = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,83 - 3,71 (m, 1H), 2,80 - 2,55 (m, 3H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), 1,07 - 0,85 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 614,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,2 min, pureza = 97 %.

#### 10 Ejemplo 90

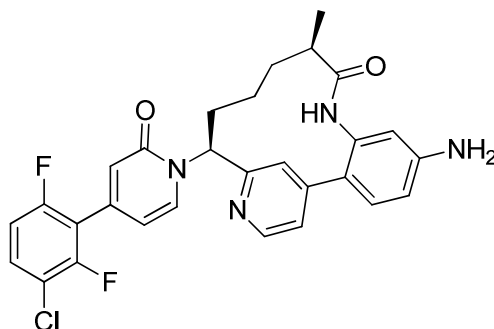
(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(pirimidin-4-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA



15 El Ejemplo 90 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 88, reemplazando 2-fluoropiridina por 4-bromopirimidina, 1HCl. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,92 - 8,89 (m, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 4H), 7,58 - 7,49 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,47 (dd, *J* = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 2,89 - 2,60 (m, 3H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,42 - 1,30 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,98 - 0,82 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 615,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,2 min, pureza = 95 %.

#### 25 Ejemplo 91

(10R,14S)-5-Amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA

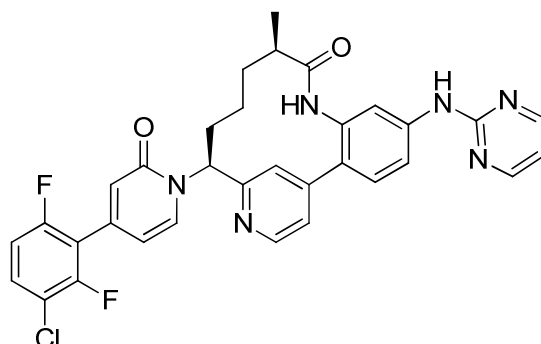


30 Un vial que contenía el Ejemplo 12 (0,02 g, 0,026 mmol), L-prolina (0,602 mg, 5,23 μmol), yoduro cuproso (0,498 mg, 2,61 μmol), DMSO (1 ml), 3-yodopiridina (10,72 mg, 0,052 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,034 g, 0,105 mmol) se

sometió a vacío y se volvió a llenar con argón tres veces, y el vial se cerró herméticamente. La reacción se agitó a 80 °C durante 20 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 91 (0,007 g, 33,6 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,64 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 7,15 (td, *J* = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,21 - 1,96 (m, 2H), 1,68 - 1,46 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 - 0,79 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 535,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,2 min, pureza = 96 %.

## 10 Ejemplo 92

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(pirimidin-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA



15

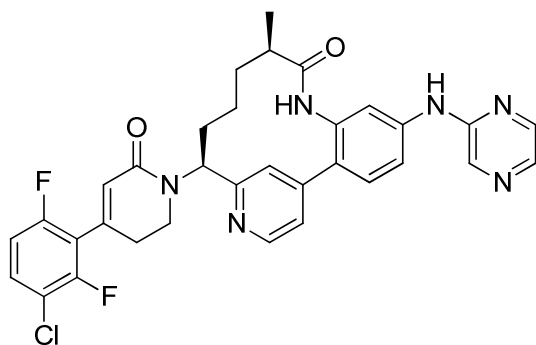
Una solución del Ejemplo 91 (0,005 g, 6,55 μmol) y 2-cloropirimidina (2,252 mg, 0,020 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 1 h, y después la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añadió TFA (1,010 μl, 0,013 mmol), y la reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 1 h, seguido de a 160 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 92 (1,37 mg, 24,8 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,69 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,16 (td, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,01 (dd, *J* = 12,2, 4,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,20 - 2,01 (m, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,85 - 0,73 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 613,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,7 min, pureza = 100 %.

20

25

## Ejemplo 93

30 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(pirazin-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA



35 El Ejemplo 93 se preparó de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Lach (*Tetrahedron Lett.*, 2011, 52(16), 1882-1887.) Un vial para microondas que contenía el Ejemplo 12 (0,025 g, 0,047 mmol), carbonato de cesio (0,030 g, 0,093 mmol), acetato de paladio(II) (1,045 mg, 4,66 μmol), Xantphos (5,39 mg, 9,31 μmol) y 2-cloropirazina (8,00 mg, 0,070 mmol) en 1,4-dioxano (0,931 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. El vial se cerró herméticamente y después se calentó a 85 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 93 (0,009 g, 22,8 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8,76 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 3H), 7,99 - 7,92 (m, 3H), 7,82 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,3, 4,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 2,95 - 2,64 (m, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,17 - 2,05

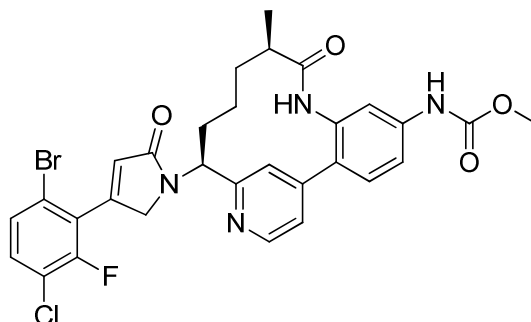
40

(m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 1H), 1,07 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,03 - 0,89 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 615,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,5 min, pureza = 99 %.

Ejemplo 94

5

N-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



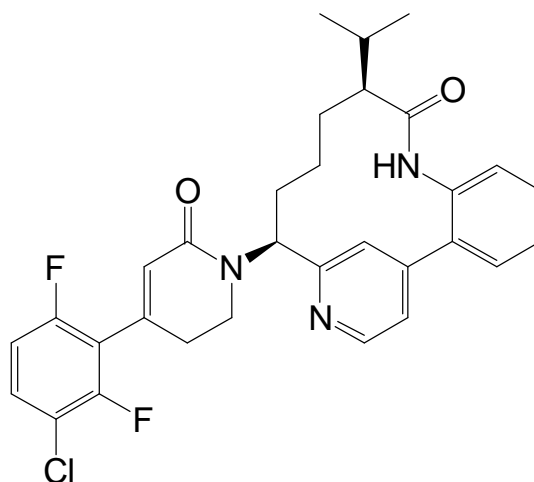
10

A la mezcla del Intermedio 15 (0,025 g, 0,081 mmol) y 1J (0,03 g, 0,081 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (2 ml), se añadieron cianoborohidruro de sodio (7,68 mg, 0,122 mmol) y ácido acético (9,32  $\mu$ l, 0,163 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (dos veces) produjo el Ejemplo 94 (4,53 mg, 4,73  $\mu$ mol, 5,8 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,74 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (dd,  $J = 5,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 5H), 6,41 - 6,38 (m, 1H), 5,33 (dd,  $J = 11,8, 5,8$  Hz, 1H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 3H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,28 - 2,09 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,68 - 1,41 (m, 2H), 0,96 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,58 - 0,44 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 641,2 (M+H)<sup>+</sup>, 643,1 (M+2+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,0 min, pureza = 79 %.

15

20 Ejemplo 95

(10S,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-(propan-2-il)-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-9-ona, sal de TFA



25

95A. (1-(4-(2-aminofenil)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo: En un vial de 20 ml para microondas, se añadieron 1C (1,0 g, 3,54 mmol), ácido (2-aminofenil)borónico (0,533 g, 3,89 mmol), DMSO (17,68 ml) y agua (0,319 ml, 17,68 mmol). La suspensión se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 min. Después, se añadieron aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,289 g, 0,354 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3,00 g, 14,15 mmol). El vial se cerró herméticamente, y la suspensión de color rojo oscuro se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener una espuma negra. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 101A (1,00 g, 83 %) como una goma naranja. EM (IEN)  $m/z$ : 340,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,61 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 7,21 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,85 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 5,84 - 5,56 (m, 2H), 5,09 - 4,98 (m, 2H), 4,93 - 4,78 (m, 1H), 3,80 (s a, 2H), 2,62 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

30

35

95B. ((1S)-1-(4-(2-(2-isopropilbut-3-enamido)fenil)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo: Una solución



de 95A (0,3 g, 0,88 mmol) y el Intermedio 13 (0,13 g, 0,97 mmol) en piridina (4,42 ml) y acetonitrilo (4,42 ml) se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadió gota a gota  $\text{POCl}_3$  (0,12 ml, 1,33 mmol). Después de 10 min, la reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, y se extrajo con EtOAc (3x), seguido de con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 95B (0,19 g, 49 %) como un vidrio amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 450,4 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,63 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,01 (m, 5H), 5,85 - 5,51 (m, 3H), 5,24 - 4,94 (m, 4H), 4,85 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 2,70 - 2,43 (m, 3H), 2,17 (ddd,  $J = 13,6, 6,7, 3,4$  Hz, 1H), 0,97 - 0,68 (m, 6H).

95C.N-[(10S,11E,14S)-9-oxo-10-(propan-2-il)- 8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(18),2,4,6,11,15(19),16-heptaen-14-il]carbamato de terc-butilo, diastereómeros A y 95D.N-[(10R,11E,14S)-9-oxo-10-(propan-2-il)- 8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18), 2,4,6,11,15(19),16-heptaen-14-il]carbamato de terc-butilo, diastereómero B: En un vial de 20 ml para microondas, se añadieron 95B (0,217 g, 0,483 mmol) y dicloroetano (12 ml). La solución se desgasificó con argón durante 30 min. Después, se añadió Grubbs II (0,082 g, 0,097 mmol) a la mezcla de reacción. El vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió más Grubbs II (0,082 g, 0,097 mmol), y el vial para microondas se cerró herméticamente. La reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 60 min y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución de color pardo oscuro se concentró para obtener un residuo pardo oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 95C, diastereómero A (0,0181 g, 8,9 % de rendimiento) como un residuo amarillo y 95D, diastereómero B (0,0207 g, 10,2 % de rendimiento) como un residuo pardo rojizo.

Diastereómero A: EM (IEN)  $m/z$ : 422,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,55 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,66 (ddd,  $J = 15,3, 10,9, 4,3$  Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 1H), 4,37 (dd,  $J = 15,3, 9,8$  Hz, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,58 (t,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,53 - 1,25 (m, 9H), 0,87 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,79 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

Diastereómero B: EM (IEN)  $m/z$ : 422,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,49 (dd,  $J = 5,1, 0,7$  Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,78 - 5,66 (m, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,53 (dd,  $J = 15,3, 9,8$  Hz, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 1,96 - 1,79 (m, 1H), 1,46 - 1,28 (m, 9H), 0,90 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,81 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

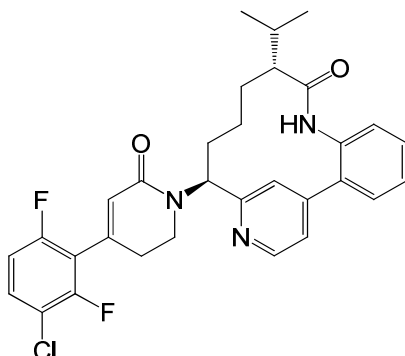
95E.N-[(10S,14S)-9-oxo-10-(propan-2-il)- 8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: La sal de TFA del compuesto 95C, diastereómero A (39 mg, 0,073 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml). Se añadió catalizador Pearlman (20 % en peso) (0,025 g, 0,036 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente con 55 psi de H<sub>2</sub> durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró para obtener 95E (30 mg, 97 % de rendimiento) como un vidrio transparente. EM (IEN)  $m/z$ : 424,2(M+H)<sup>+</sup>.

95F.(10S,14S)-14-amino-10-(propan-2-il)-8,16- diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-9-ona, sal de TFA: Una solución de 95E (30 mg, 0,071 mmol) en 25 % de TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 95F (30 mg, 75 %) como una espuma beige. EM (IEN)  $m/z$ : 324,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 95. El Ejemplo 95 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando 1J por 95F y reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 1 en la etapa 1K. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,78 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,71 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 3H), 7,33 (t,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 7,10 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,52-5,42 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 2,85 - 2,66 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,68 (m, 1H), 1,67-1,55(m, 1H), 1,26-1,14 (m, 2H), 1,03 - 0,85 (m, 6H). EM (IEN)  $m/z$ : 550,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,7 min, pureza = 96 %.

Ejemplo 96

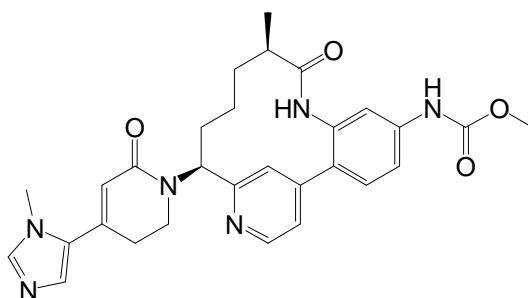
(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-(propan-2-il)-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-9-ona, sal de TFA



El Ejemplo 96 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 95, reemplazando 95C, diastereómero A por 95D, diastereómero B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,76 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 3H), 7,41 - 7,26 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,44-5,33 (m, 1H), 4,01 (dt, *J* = 12,3, 6,3 Hz, 1H), 3,85 (ddd, *J* = 12,2, 9,5, 5,2 Hz, 1H), 3,00 - 2,86 (m, 1H), 2,85 - 2,71 (m, 1H), 2,352,26(m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,20-1,09 (m, 2H), 1,02 (dd, *J* = 6,5, 4,3 Hz, 6H). EM (IEN) *m/z*: 550,2 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 7,4 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 97

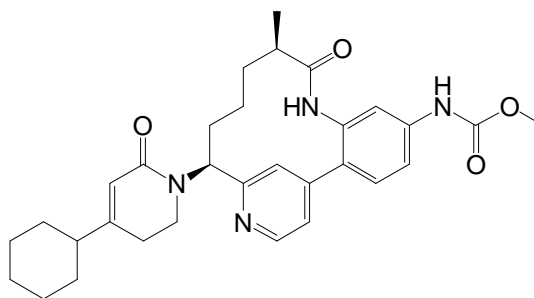
N-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2 TFA



El Ejemplo 97 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 6 en la etapa 1K. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,64 (s, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,94 - 7,73 (m, 2H), 7,66 - 7,50 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 5,46-5,37 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 3H), 3,87 - 3,60 (m, 5H), 2,94 - 2,72 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,362,22 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,43 - 1,22 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (m,1H). EM (IEN) *m/z*: 529,3 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 2,8 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 98

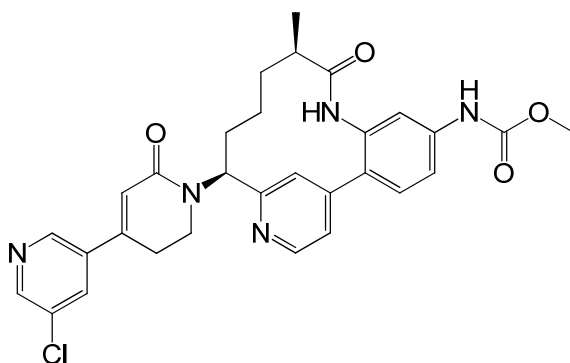
N-[(10R,14S)-14-(4-ciclohexil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



El Ejemplo 98 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 4 en la etapa 1K. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,66 (s, 1H), 8,72 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,36 - 5,17 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 - 3,43 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,53 - 2,34 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,051,94 (m, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 5H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,43 - 1,13 (m, 6H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97-0,82 (m, 1H) EM (IEN) *m/z*: 531,2 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 6,5 min, pureza = 97 %.

## Ejemplo 99

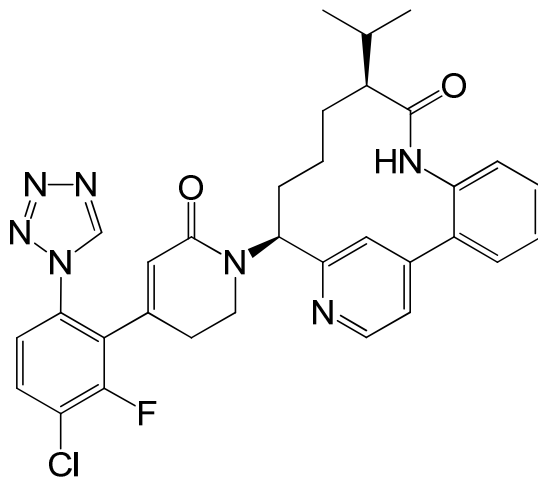
N-[(10R,14S)-14-[4-(5-cloropiridin-3-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de bis TFA



5 El Ejemplo 99 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 5 en la etapa 1K. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,66 (s, 1H), 8,83 - 8,67 (m, 2H), 8,67 - 8,52 (m, 1H), 8,19 - 7,98 (m, 2H), 7,94 - 7,81 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,45 - 5,33 (m, 1H), 3,87 - 3,64 (m, 5H), 2,95-2,97 (m, 2H), 2,71 - 2,55 (m, 1H), 2,40 - 2,20 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 1H), 1,69 - 1,51 (m, 1H), 1,42 - 1,25 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,00 - 0,84 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 560,2 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 5,0 min, pureza = 93 %.

#### 10 Ejemplo 100

(10*S*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-(propan-2-il)-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-9-ona, sal de TFA

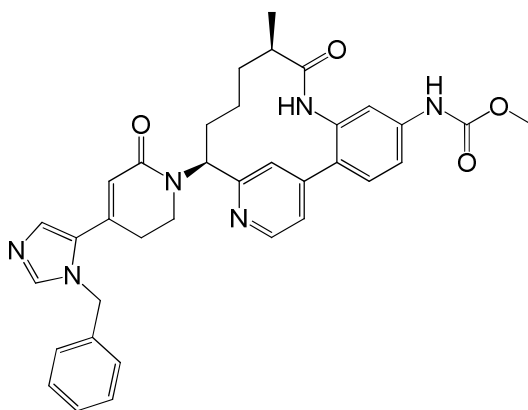


15

20 El Ejemplo 100 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 45, reemplazando el Intermedio 45H por 95F y reemplazando el Intermedio 2 por el Intermedio 27. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 8,83 - 8,62 (m, 1H), 8,04 - 7,87 (m, 1H), 7,85 - 7,65 (m, 3H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 7,30 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,50 - 5,31 (m, 1H), 3,67-3,53 (m, 2H), 2,65 - 2,40 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,84 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 1H), 1,23 - 1,07 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H). EM (IEN) *m/z*: 600,1 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 6,8 min, pureza = 95 %.

#### 25 Ejemplo 101

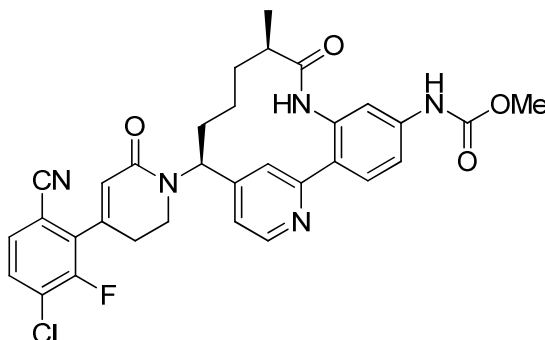
N-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(1-benzil-1*H*-imidazol-5-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de bis TFA



El Ejemplo 101 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 7. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,89 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,52(dd, J = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 1H), 1,25 - 1,11 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,57 - 0,40 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 605,3 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método D): TR = 1,1 min, pureza =100 %.

#### Ejemplo 102

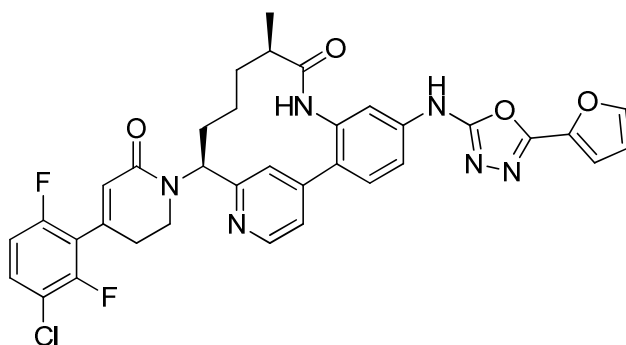
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



El Ejemplo 102 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, ACETONITRILLO-d<sub>3</sub>) δ 8,59 (d, J = 5,23 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J = 4,13 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,45 (dd, J = 3,85, 12,38 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,28 (td, J = 6,50, 12,59 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 9,90 Hz, 3H), 1,98 (td, J = 2,48, 4,95 Hz, 2H), 1,71 (td, J = 2,48, 4,95 Hz, 2H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,26-1,34 (m, 1H), 1,03-1,12 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,88 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 602,3 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 6,1 min, pureza = 100 %

#### Ejemplo 103

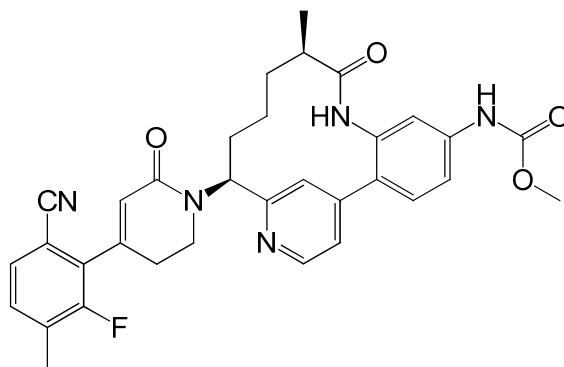
(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[[5-(furan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



5 El Ejemplo 103 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, ACETONITRIL- $d_3$ )  $\delta$  8,65 (s a, 1H), 8,56 (d,  $J = 5,23$  Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 1,10$  Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,49 (d,  $J = 0,83$  Hz, 2H), 7,40 (dt,  $J = 5,50, 8,67$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 4,13$  Hz, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 6,58 (dd,  $J = 1,93, 3,58$  Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,38-5,47 (m, 1H), 3,87-4,00 (m, 1H), 3,61-3,71 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 1H), 1,98 (td,  $J = 2,48, 4,95$  Hz, 1H), 1,37-1,47 (m, 1H), 1,23-1,31 (m, 2H), 1,16 (t,  $J = 7,29$  Hz, 3H), 0,86 (d,  $J = 6,88$  Hz, 3H), 0,54 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 671,0 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,1 min, pureza = 100 %

#### 10 Ejemplo 104

N-[(10R,14S)-14-[4-(6-ciano-2-fluoro-3-metilfenil)-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

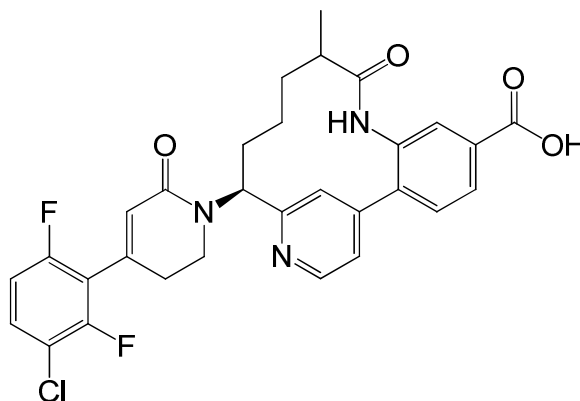


15

20 El Ejemplo 104 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  9,66 (s, 1H), 8,76 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,83 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 3H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,48 (dd,  $J = 12,2, 4,5$  Hz, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 3H), 2,94 - 2,73 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,39 (d,  $J = 1,9$  Hz, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,95 (dd,  $J = 8,7, 5,4$  Hz, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 1H), 1,34 (s a, 1H), 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 582,0 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,3 min, pureza = 97 %.

#### 25 Ejemplo 105

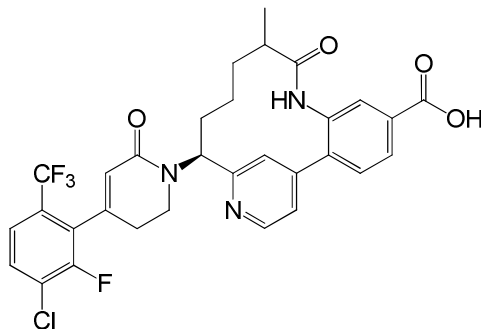
Ácido (14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-carboxílico, sal de TFA



El Ejemplo 105 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,13 (dd,  $J = 8,1, 1,8$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,11 (td,  $J = 9,2, 1,7$  Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,63 (dd,  $J = 12,5, 4,5$  Hz, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 1H), 1,10 - 1,04 (m, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 566,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,1 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 106

10 Ácido (14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-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-carboxílico, sal de TFA



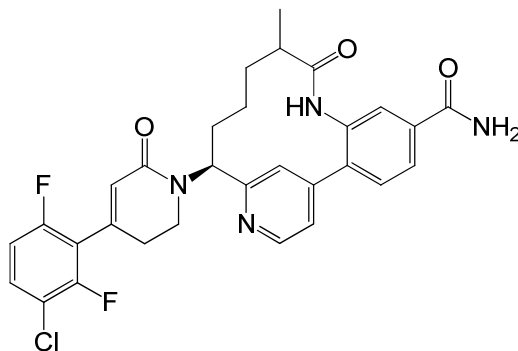
15 El Ejemplo 106 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,14 (dd,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 6,00 - 5,88 (m, 1H), 5,64 - 5,54 (m, 1H), 4,03 - 3,76 (m, 2H), 2,76 - 2,60 (m, 3H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 2H), 1,40 - 1,32 (m, 1H), 1,11 - 1,04 (m, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 616,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7. 7 min, pureza = 99 %.

20

## Ejemplo 107

(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(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-carboxamida, sal de TFA

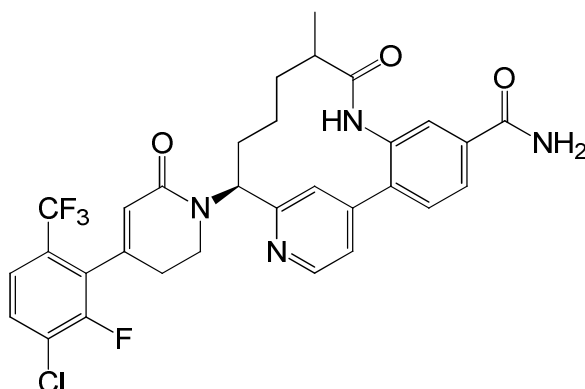
25



30 El Ejemplo 107 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,82 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,08 - 7,96 (m, 2H), 7,90 - 7,76 (m, 3H), 7,56 (td,  $J = 8,7, 5,5$  Hz, 1H), 7,12 (td,  $J = 9,2, 1,7$  Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,51 (dd,  $J = 12,4, 4,7$  Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,77 (ddd,  $J = 12,4, 9,6, 5,5$  Hz, 1H), 2,90 - 2,71 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,93 (dd,  $J = 8,8, 5,8$  Hz, 1H), 1,70 - 1,54 (m, 1H), 1,37 - 1,29 (m, 1H), 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,00 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 565,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 4,2 min, pureza = 97 %.

## 35 Ejemplo 108

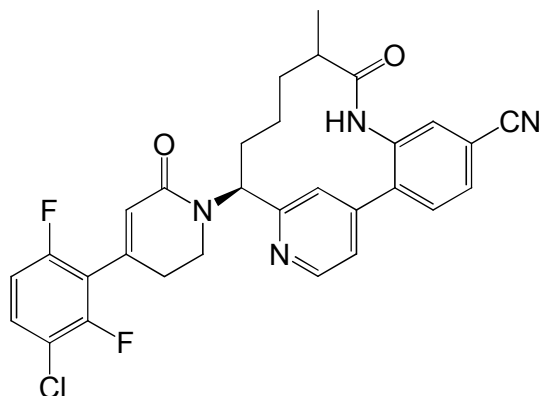
(14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-carboxamida, sal de TFA



El Ejemplo 108 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,81 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,01 (dd,  $J = 8,0, 1,9$  Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,55 (dd,  $J = 12,4, 4,1$  Hz, 1H), 3,96 - 3,74 (m, 2H), 2,65 (s a, 2H), 2,29 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 2,09 - 1,89 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 2H), 1,08 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,00 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 615,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 4,2 min, pureza = 97 %.

Ejemplo 109

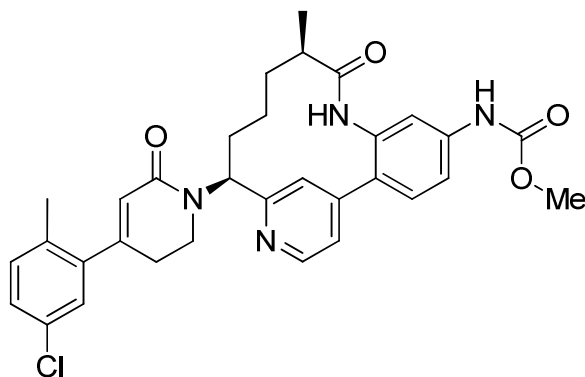
(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-carbonitrilo, sal de TFA



El Ejemplo 109 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,80 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,93 - 7,77 (m, 3H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,55 (td,  $J = 8,7, 5,5$  Hz, 1H), 7,12 (td,  $J = 9,4, 1,7$  Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,66 - 5,52 (m, 1H), 4,03 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 1H), 2,88 - 2,60 (m, 3H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,57 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 1,37 (s a, 1H), 1,09 - 0,98 (m, 3H), 0,83 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 547,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 8,1 min, pureza = 98 %.

Ejemplo 110

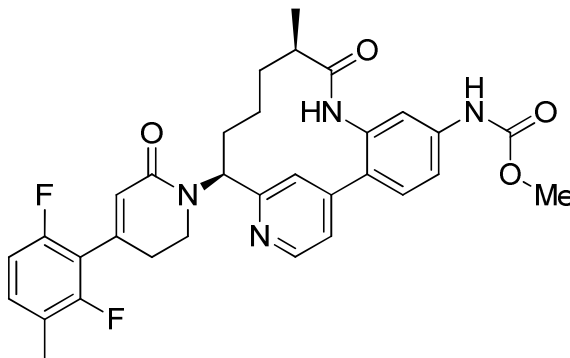
N-[(10R, 14S)-14-[4-(5-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



El Ejemplo 110 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 5,62 (dd, *J* = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 4H), 2,61 - 2,53 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,43 (dd, *J* = 15,1, 7,4 Hz, 1H), 1,22 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,50 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 573,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método D): TR = 1,6 min, pureza = 91 %.

## Ejemplo 111

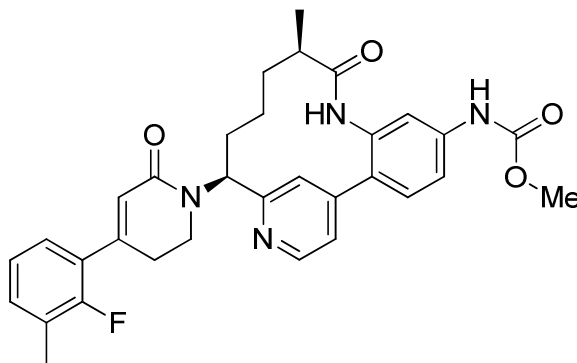
10 N-[(10R,14S)-14-[4-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



15 El Ejemplo 111 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 3H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 7,07 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,60 (dd, *J* = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 4H), 2,62 - 2,53 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,54 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 575,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,8 min, pureza = 97 %.

## 20 Ejemplo 112

N-[(10R,14S)-14-[4-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

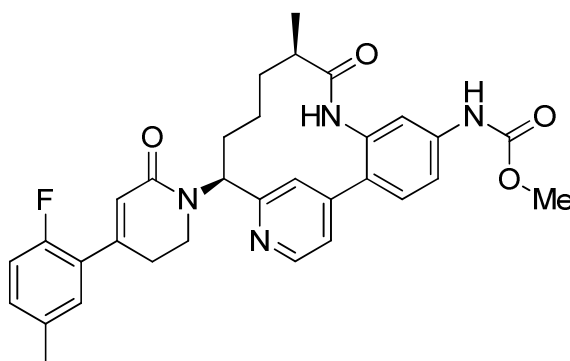


25 El Ejemplo 112 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,42 (s a, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,03 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,80 (s a, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 2,04 - 1,90 (m, 5H), 1,68 - 1,47 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,44 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 557,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,4 min, pureza = 98 %.

## 35 Ejemplo 113

N-[(10R,14S)-14-[4-(2-fluoro-5-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo

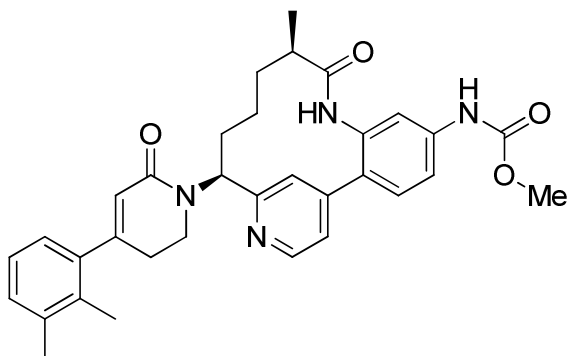




El Ejemplo 113 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,90 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,61 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,15 (dd,  $J = 11,3, 8,5$  Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,61 (dd,  $J = 12,5, 4,5$  Hz, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,92 (s a, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,30 - 1,18 (m, 1H), 0,89 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,55 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 557,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método C): TR = 1,6 min, pureza = 98 %.

#### 10 Ejemplo 114

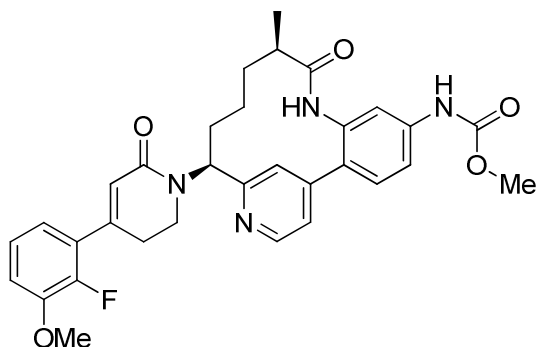
N-[(10R,14S)-14-[4-(2,3-dimetilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



El Ejemplo 114 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,90 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,63 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 2H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,98 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,61 (dd,  $J = 13,0, 4,4$  Hz, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 5H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,46 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 1,24 (s a, 1H), 0,88 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,55 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 553,3 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,4 min, pureza = 99 %.

#### 25 Ejemplo 115

N-[(10R,14S)-14-[4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-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

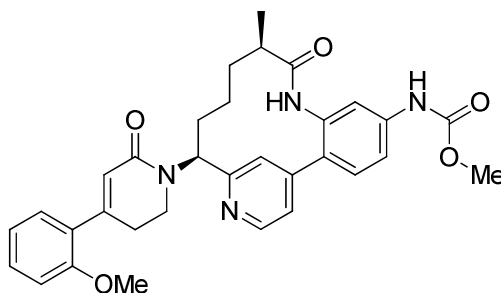


30

El Ejemplo 115 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,87 (s a, 1H), 8,68 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,01 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,92 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 - 3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (d,  $J = 18,9$  Hz, 1H), 2,89 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1H), 2,67 (s a, 1H), 2,63 - 2,47 (m, 1H), 1,97 (s a, 1H), 1,61 (s a, 1H), 1,54 - 1,31 (m, 2H), 1,31 - 1,13 (m, 1H), 1,00 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 573,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,8 min, pureza = 97 %.

## Ejemplo 116

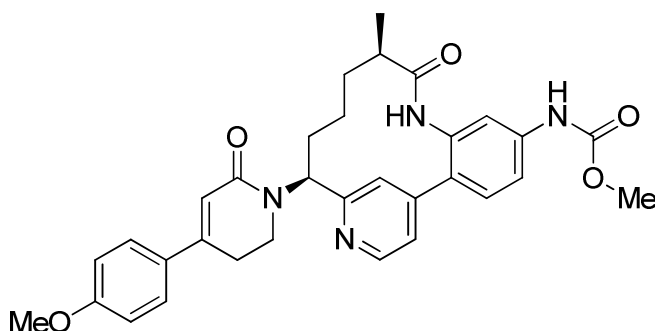
N-[(10R,14S)-14-[4-(2-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



El Ejemplo 116 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,90 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,62 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,52 (s, 3H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 7,28 (dd,  $J = 7,6, 1,5$  Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,61 (dd,  $J = 12,4, 4,4$  Hz, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 2,66 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,92 (s a, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,44 (dd,  $J = 15,7, 7,4$  Hz, 1H), 1,24 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1H), 0,89 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,57 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 555,4 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método C): TR = 1,6 min, pureza = 96 %.

## Ejemplo 117

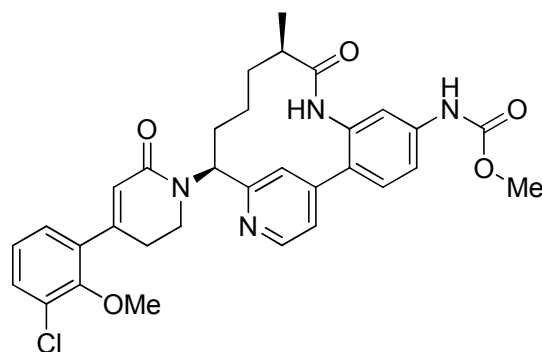
N-[(10R,14S)-14-[4-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



El Ejemplo 117 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,93 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,61 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,03 - 6,95 (m,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,62 (dd,  $J = 12,5, 4,3$  Hz, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,70 (s a, 1H), 2,59 (s a, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,93 (s a, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 1,28 - 1,18 (m, 1H), 0,88 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,53 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 555,4 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método C): TR = 1,7 min, pureza = 97 %.

## Ejemplo 118

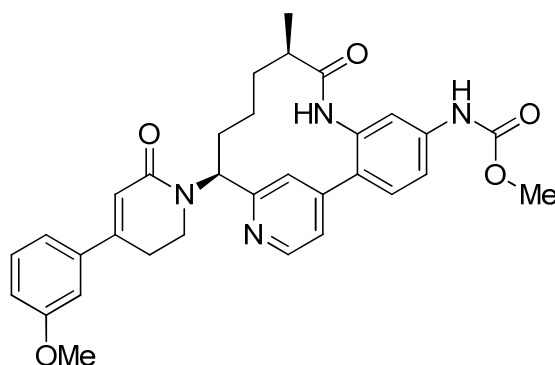
N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



5 El Ejemplo 118 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (s a, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,63 (dd, *J* = 12,5, 4,3 Hz, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 7H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,93 (s a, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 1,31 - 1,18 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,52 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 589,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,8 min, pureza = 94 %.

10 Ejemplo 119

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

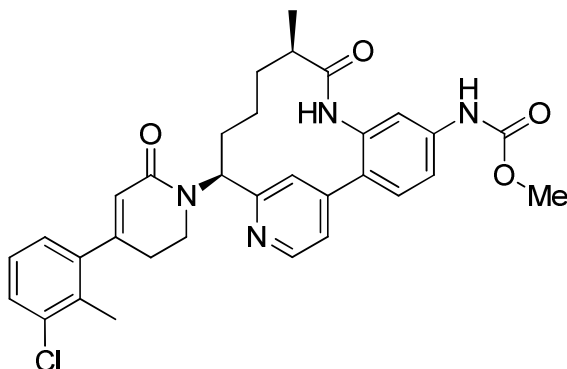


15

20 El Ejemplo 119 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,04 - 6,88 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,54 (dd, *J* = 12,2, 4,3 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,67 - 3,54 (m, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,61 (m, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,57 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 555,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,6 min, pureza = 93 %.

25 Ejemplo 120

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

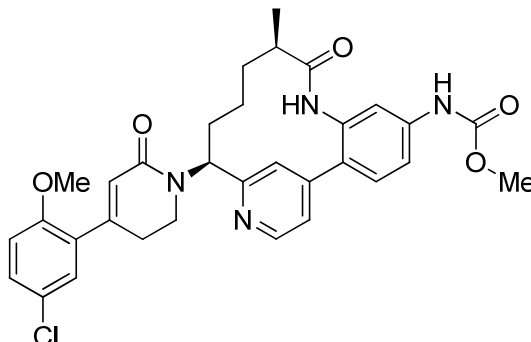


30

- 5 El Ejemplo 120 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 3H), 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,57 (dd, *J* = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 5H), 2,57 (s a, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,69 (s a, 1H), 1,50 - 1,36 (m, 1H), 1,31 - 1,14 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,54 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 573,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,9 min, pureza = 94 %.

## Ejemplo 121

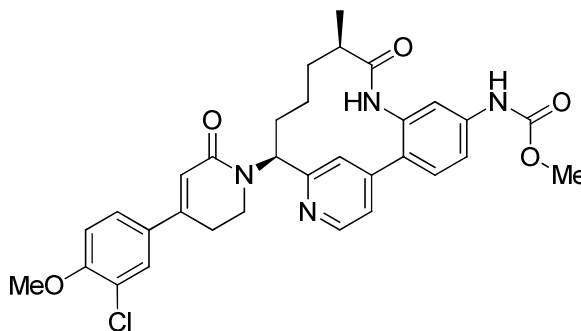
- 10 N-[(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



- 15 El Ejemplo 121 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,90 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,65 (s a, 2H), 2,58 (s a, 1H), 2,05 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,90 (s a, 1H), 1,67 (s a, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,55 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 589,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,8 min, pureza = 92 %.

## Ejemplo 122

- 25 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

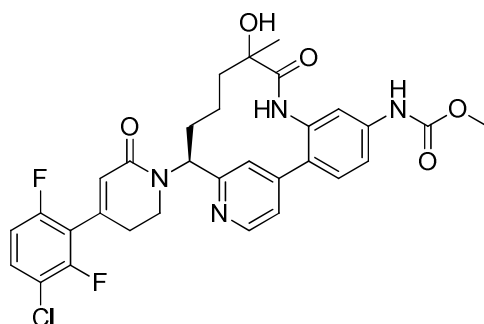


- 30 El Ejemplo 122 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,67 - 5,53 (m, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,04 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,62 (s a, 1H), 1,52 - 1,36 (m, 1H), 1,30 - 1,16 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,52 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 589,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,7 min, pureza = 99 %.

35

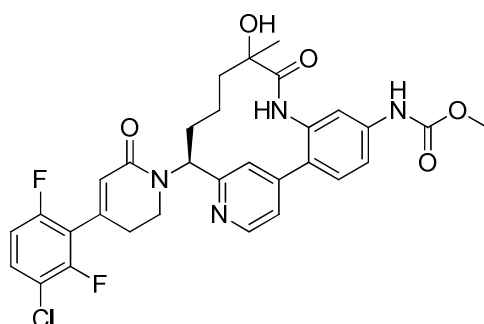
## Ejemplo 123 (diastereómero 1)

- 40 N-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



y Ejemplo 124 (diastereómero 2)

- 5 N-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



- 10 123A N-[(11E,14S)-10-(benziloxi)-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de terc-butilo: 123A se preparó siguiendo los procedimientos análogos (1A a 1H) descritos en el Ejemplo 1 usando, en cambio, el Intermedio 16 en la etapa 1G. EM (IEN) *m/z*: 559,2 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15 123 B N-[(11E,14S)-10-hidroxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2(7),3,5,11,15(19),16-heptaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A una solución de 123A (770 mg, 1,378 mmol) en MeOH (125,00 ml) en Ar, se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (77 mg, 0,551 mmol) y formiato de amonio (3477 mg, 55,1 mmol). La mezcla se sometió a reflujo a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 123B (360 mg, 0,765 mmol, 55,5 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 471,2 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20 123C N-[(14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]- 9,10-dioxo-8,16- diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A una solución de 123B (360 mg, 0,765 mmol) en DCM (7,5 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (357 mg, 0,842 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con una pequeña cantidad de NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se añadió cierta cantidad de agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (IEN) *m/z*: 487,2 (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>.
- 25 123D N-[(14S)-14-amino-10-hidroxi-10-metil-9- oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Una solución de 123C (345 mg, 0,736 mmol) en THF (7 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con bromuro de metilmagnesio (0,245 ml, 0,736 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente 1 h. La reacción se volvió a enfriar a 0 °C, se trató con bromuro de metilmagnesio (0,491 ml, 1,473 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM mostró que aún había material de inicio. La reacción se enfrió a 0 °C, se trató con bromuro de metilmagnesio (0,491 ml, 1,473 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y después se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x), y los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. El material puro se disolvió en DCM, se trató con TFA y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío, y se obtuvo 123D (135 mg, 0,220 mmol, 29,9 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (IEN) *m/z*: 385,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 40

El Ejemplo 123 y el Ejemplo 124 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando 123D en la etapa 1K. Los diastereómeros se separaron, y se obtuvieron datos para cada uno. Ejemplo 123: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 6,05 (s a, 1H), 5,54 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,70 (s a, 3H), 2,68 (s a, 2H), 2,00 (s a, 1H), 1,93 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,45 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H),

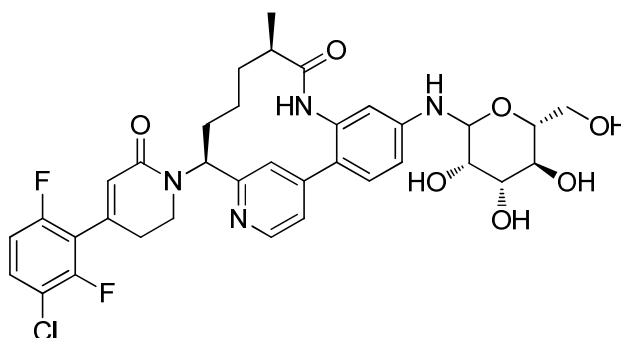
45

1,39 (s a, 4H), 0,53 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 611,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,8 min, pureza = 85 %.

5 Ejemplo 124: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,89 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,62 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,68 (td,  $J = 8,7, 5,8$  Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,57 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,66 (s a, 2H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,69 (s a, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,25 - 1,13 (m, 4H), 0,53 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 612,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,8 min, pureza = 97 %.

10 Ejemplo 125

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[[[(3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino]-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



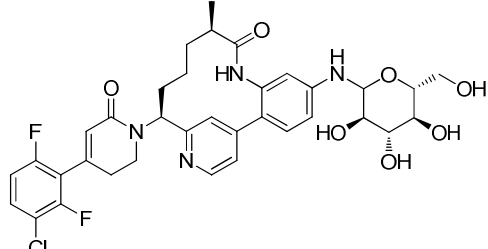
15

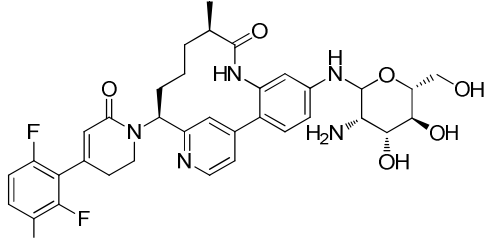
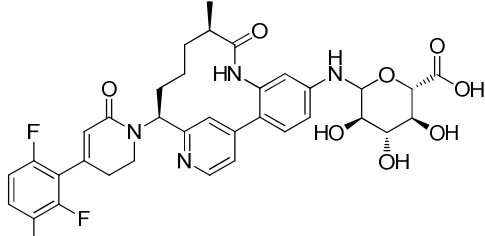
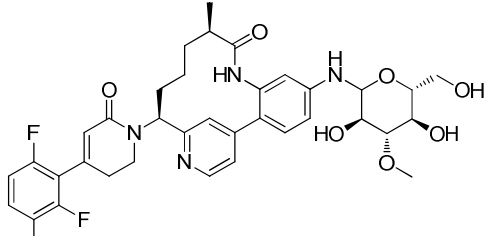
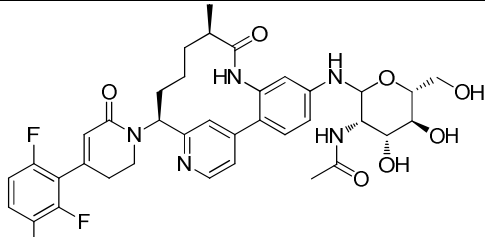
Ejemplo 125: Una mezcla del Ejemplo 12 (5 mg, 9 μmol) y D-manosa (8,4 mg, 0,05 mmol) en EtOH (1 ml) se agitó a 70 °C en Ar durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,62 - 9,52 (m, 1H), 8,60 - 8,50 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 6,92 - 6,79 (m, 1H), 6,63 (s a, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,57 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,66 (d,  $J = 11,3$  Hz, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 3H), 3,17 (s a, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,04 (s a, 1H), 1,92 (d,  $J = 14,3$  Hz, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,43 (s a, 1H), 1,23 (s a, 1H), 0,87 (d,  $J = 5,8$  Hz, 3H), 0,58 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 699,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,5 min, pureza = 88 %.

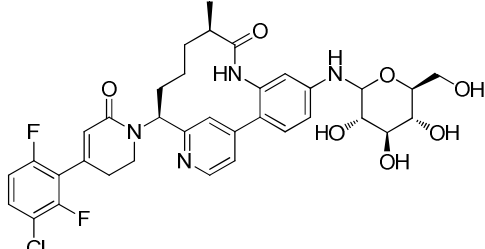
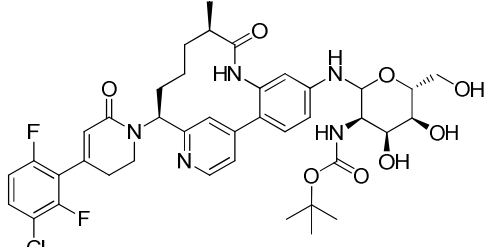
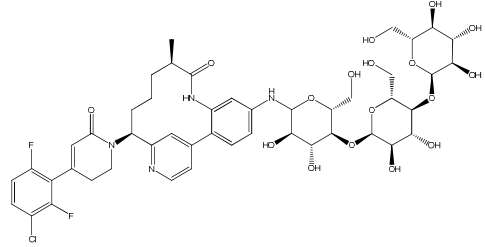
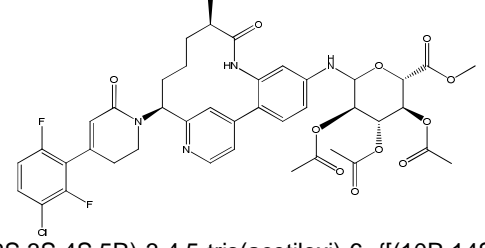
25

Los siguientes ejemplos en la Tabla 3 se prepararon de manera similar al Ejemplo 125.

Tabla 3

Ejemplo	Estructura y nombre	Datos analíticos
126	 <p>(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[[[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino]-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 - 9,53 (m, 1H), 8,59 - 8,51 (m, 1H), 7,67 (td, <math>J = 8,7, 5,8</math> Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,32 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 6,68 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 1H), 6,52 (d, <math>J = 1,9</math> Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,58 (dd, <math>J = 12,7, 4,4</math> Hz, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 1H), 4,45 (t, <math>J = 8,3</math> Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,94 (s a, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,42 (d, <math>J = 7,4</math> Hz, 1H), 1,29 - 1,15 (m, 1H), 0,88 (d, <math>J = 6,9</math> Hz, 3H), 0,58 (s a, 1H).</p> <p>EM (IEN) <math>m/z</math>: 699,3 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

127	 <p>(10R,14S)-5-[[[(3S,4R,5S,6R)-3-amino-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino]-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 - 9,53 (m, 1H), 8,59 - 8,51 (m, 1H), 7,67 (td, <i>J</i> = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,58 (dd, <i>J</i> = 12,7, 4,4 Hz, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 1H), 4,45 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,94 (s a, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 1,29 - 1,15 (m, 1H), 0,88 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 0,58 (s a, 1H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 698,4 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
128	 <p>Ácido (2S,3S,4S,5R)-6-[[[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino]-3,4,5-trihidroxi-oxan-2-carboxílico</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,58 (s a, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,39 - 7,14 (m, 3H), 6,75 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (s a, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,59 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,15 - 4,98 (m, 1H), 4,60 - 4,44 (m, 1H), 3,65 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,08 (s a, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 2,14 - 1,85 (m, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,44 (s a, 1H), 1,24 (s a, 1H), 0,88 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 713,4 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
129	 <p>(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[[[(3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxioxan-2-il]amino]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,64 - 9,45 (m, 1H), 8,64 - 8,50 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,37 - 7,17 (m, 3H), 6,83 - 6,33 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,10 (s a, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 1H), 3,65 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 3H), 2,67 - 2,53 (m, 3H), 2,06 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 1,94 (s a, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,44 (s a, 1H), 1,23 (s a, 1H), 0,97 - 0,82 (m, 3H), 0,67 - 0,45 (m, 1H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 713,4 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
130	 <p>N-[(3S,4R,5S,6R)-2-[[[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino]-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-3-il]acetamida</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 - 9,42 (m, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,19 (m, 4H), 6,92 - 6,73 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,21 - 5,92 (m, 1H), 5,58 (s a, 1H), 5,00 - 4,75 (m, 2H), 4,47 - 4,12 (m, 2H), 3,75 - 3,53 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,66 (s a, 1H), 1,43 (s a, 1H), 1,21 (s a, 1H), 0,88 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 740,6 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

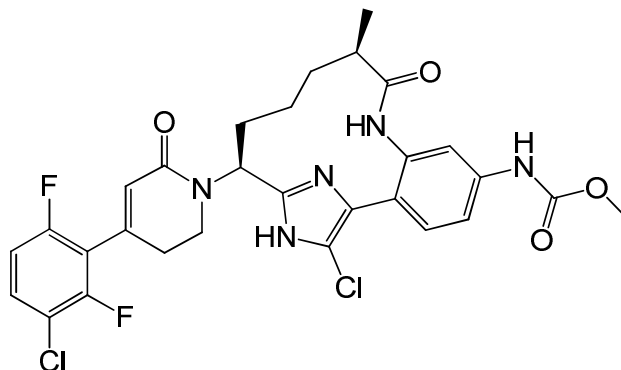
131	 <p>(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[[[(3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino]-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,65 - 9,39 (m, 1H), 8,54 (dd, <i>J</i> = 11,3, 4,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,60 (m, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,15 (m, 3H), 6,79 - 6,65 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,58 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,90 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 3,71 - 3,56 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,14 - 1,86 (m, 2H), 1,66 (s a, 1H), 1,43 (s a, 1H), 1,22 (s a, 1H), 0,89 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 3H), 0,74 - 0,52 (m, 1H)</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 699,4 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
132	 <p>N-[(3R,4S,5S,6R)-2-[[[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino]-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-3-il]carbamato de terc-butilo</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s a, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 3H), 7,01 - 6,39 (m, 2H), 6,30 - 6,17 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,58 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,04 (s a, 2H), 4,48 (s a, 2H), 3,90 (s a, 2H), 2,04 (s a, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 9H), 0,87 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H)</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 798,6 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
133	 <p>(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[[[(3R,4R,5S,6R)-5-[[[(2R,3R,4R,5S,6R)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetil)-5-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]oxan-2-il]oxi]-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,71 - 9,38 (m, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,71 - 7,54 (m, 52H), 7,47 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 2H), 7,37 - 7,08 (m, 3H), 6,81 - 6,33 (m, 4H), 6,04 (s a, 1H), 5,67 - 5,31 (m, 2H), 5,12 - 4,89 (m, 2H), 4,54 (s a, 2H), 1,43 (s a, 1H), 1,26 - 1,09 (m, 1H), 0,88 (s a, 3H)</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 1023,5 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
134	 <p>(2S,3S,4S,5R)-3,4,5-tris(acetiloxi)-6-[[[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino]oxan-2-carboxilato de metilo</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,63 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,57 (m, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 2H), 7,07 - 6,90 (m, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 1H), 6,63 (s a, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,69 - 5,31 (m, 3H), 5,15 - 4,84 (m, 2H), 4,67 - 4,38 (m, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 6H), 2,65 - 2,44 (m, 6H), 1,67 (s a, 1H), 1,44 (s a, 1H), 1,21 (s a, 1H), 0,89 (s a, 3H)</p> <p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 798,6 (M+H)<sup>+</sup>.</p>



## Ejemplo135

N-[(10R,14S)-17-cloro-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<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

5



135A. 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 añadió carbonato ácido de potasio (1,622 g, 16,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. A la mezcla anterior se añadió gota a gota una solución del Intermedio 17 (4,28 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml), la reacción se calentó a temperatura ambiente, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 h, la reacción se detuvo y se enfrió a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo una espuma amarilla como 135A (6,09 g, 100 %). EM (IEN) *m/z*: 450,5 (M-H)<sup>+</sup>.

10

15

135B. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 1000 ml que contenía 135A (6,09 g, 13,49 mmol), se 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, se 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 calentó a 110 °C durante 2 h y, luego, a 140 °C durante 2 h. Después de agitarla durante 4 horas en total, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x) seguido de salmuera. Después, las capas orgánicas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La goma 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 135B (0,91 g, 15,6 %). EM (IEN) *m/z*: 432,5 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

135C. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1H-imidazol-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Un matraz de fondo redondo de 25 ml secado a llama, se cargó con NaH (0,092 g, 2,295 mmol) seguido de se añadió THF (4,17 ml) para obtener una suspensión gris. La suspensión se enfrió a 0 °C, y luego, se añadió gota a gota una solución de color amarillo transparente de 135B (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 temperatura ambiente, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h más. La suspensión amarilla se enfrió nuevamente a 0 °C y, luego, se 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 NH<sub>4</sub>Cl 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 NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo que pesaba 1,6 g se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El producto deseado de la reacción se obtuvo como una espuma amarilla (0,424 g, 36 %). EM (IEN) *m/z*: 562,0 (M+H)<sup>+</sup>. 1D NOE confirmó la posición regioisomérica de SEM en el anillo de imidazol.

30

35

135D. N-[(1S)-1-(4-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: A la solución de 3C (0,424 g, 0,755 mmol) en MeOH (5 ml), se añadieron zinc (0,494 g, 7,55 mmol) y cloruro de amonio (0,404 g, 7,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se diluyó con DCM y, luego, se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con IPA 15 %/CHCl<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener un sólido naranja como el producto deseado (0,31 g, 77 %). EM (IEN) *m/z*: 532,4 (M+H)<sup>+</sup>.

40

45

135E. N-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *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 añadieron el Intermedio 10 (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 NaHCO<sub>3</sub> 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 obtener una espuma naranja. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 135E (4,53 g, 81 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. La RMN de protón indicó una mezcla diastereomérica de 3:1. EM (IEN) *m/z*: 614,4 (M+H)<sup>+</sup>.

135F. N-[(10R,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo (diastereómero A) y 135G. N-[(10S,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo (diastereómero B): A una solución de 135E (4,40 g, 7,17 mmol) en diclorometano (717 ml), se 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 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener una espuma de color pardo. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 135F, Diastereómero A (1,71 g, 40,7 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino y una mezcla de 135F (Diastereómero A) y 135G (Diastereómero B) (1,4 g). EM (IEN) *m/z*: 586,3 (M+H)<sup>+</sup>.

135H. N-[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de terc-butilo: Una solución de color pardo oscuro de 135F (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 blanquecino que pesaba 1,66 g. La recristalización de metanol (30 ml) produjo 135H (0,575 g, 33,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 588,4(M+H)<sup>+</sup>.

135I. N-[(10R,14S)-17-cloro-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A una solución de 135H (450 mg, 0,766 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (5,47 ml) y acetonitrilo (5,47 ml) en un tubo a presión, se añadió NCS (123 mg, 0,919 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 55 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción progresó hasta ~40 % del producto deseado, según LC/EM. La mezcla se volvió a calentar a 55 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 135I (434 mg, 91 %) como un sólido. EM (IEN) *m/z*: 588 (M+H)<sup>+</sup>.

135J. N-[(10R,14S)-14-amino-17-cloro-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0<sup>2,7</sup>]-octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: 135I (0,476 g, 0,765 mmol) se trató con TFA (2,95 ml, 38,2 mmol) en DCM (15 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con fosfato de potasio 1,5 M. La capa orgánica se lavó otra vez con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Este material se usó en la siguiente etapa en el estado en que se encontraba. EM (IEN) *m/z*: 522,3 (M+H)<sup>+</sup>.

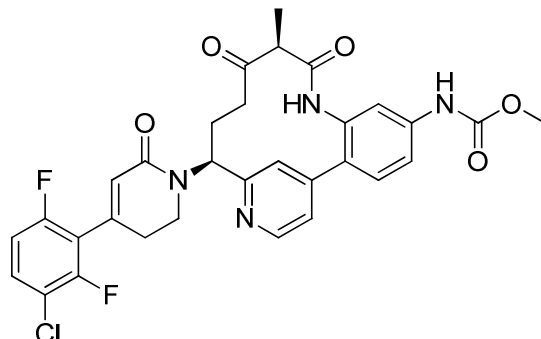
135K. N-[(10R,14S)-17-cloro-14-{N-[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: A una suspensión de 135J (0,194 g, 0,372 mmol) en DCM (9,29 ml), se añadió DIEA (0,649 ml, 3,72 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonido y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió el Intermedio 1 (0,075 g, 0,372 mmol) en DCM (1,0 ml). Después de 100 min, la reacción se enfrió a 0 °C, y a continuación se añadieron gota a gota piridina (0,301 ml, 3,72 mmol) y ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,179 ml, 1,115 mmol), seguido de POCl<sub>3</sub> (0,104 ml, 1,115 mmol). La reacción se llevó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 135K (0,054 g, 0,060 mmol, 16,10 % de rendimiento) como una película pardo. EM (IEN) *m/z*: 902,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 135. N-[(10R,14S)-17-cloro-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<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA: A 135K (0,054 g, 0,060 mmol) en MeOH (8 ml), se añadió NaOMe (25 % en peso en MeOH) (0,082 ml, 0,359 mmol). Después de 30 min, se observó una relación prácticamente de 1:1 entre el producto protegido por SEM y el producto sin SEM. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición gota a gota de HCl 1,25 M en MeOH para hacer que la solución de color amarillo se convirtiera en incolora. La solución resultante se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para el Ejemplo 135 (0,008 g, 10,38 μmol, 17,35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,77 (s, 1H), 7,63 (td, *J* = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 3H), 7,22 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,75 (dd, *J* = 11,6, 6,3 Hz, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,72 - 2,53 (m, 3H), 1,96 - 1,80 (m, 2H), 1,54 (s a, 1H), 1,37 - 1,15 (m, 2H), 0,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 618,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método B): TR = 7,12 min, pureza = >95 %.

## Ejemplo 136

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9,11-dioxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

5



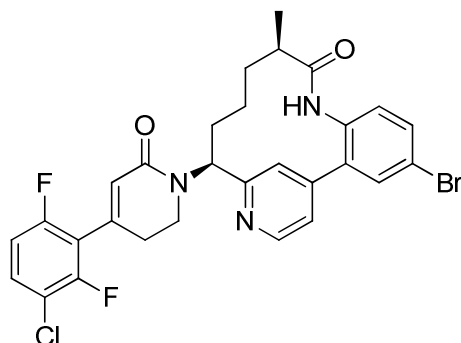
El Ejemplo 136 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 22. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,63 (s, 1H), 8,81 - 8,57 (m, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,63 - 7,42 (m, 4H), 7,19 - 7,04 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,30 (dd, *J* = 12,1, 5,1 Hz, 1H), 4,06 (dt, *J* = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 4H), 3,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,04 - 2,83 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,43 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 609,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,7 min, pureza = 99 %.

10

## Ejemplo 137

15

(10R,14S)-4-bromo-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



20

137A. N-[(10R,14S)-4-bromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A una suspensión de 45G (616 mg, 1,558 mmol) en acetonitrilo (15,200 ml) en un vial sellado, se añadió NBS (277 mg, 1,558 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante la noche. Se añadió más NBS (300 mg, 1,686 mmol) y se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 137A en forma de un sólido de color blanco (664 mg, 90 %). EM (IEN) *m/z*: 476,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25

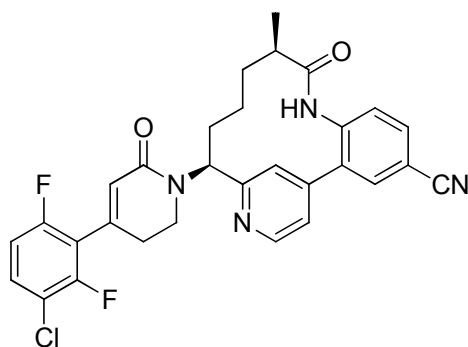
El Ejemplo 137 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1, con 137A en la etapa 1J. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (td, *J* = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,66 (dd, *J* = 12,4, 4,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 2,77 - 2,50 (m, 3H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,76 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,20 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 - 0,75 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 602,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,7 min, pureza = 97 %.

30

## Ejemplo 138

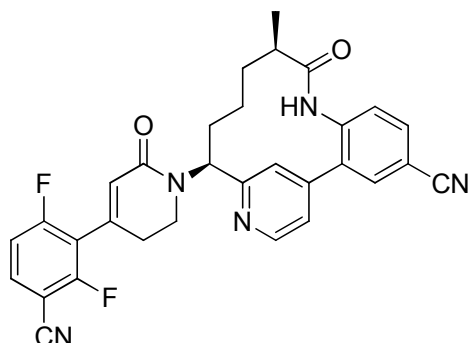
35

(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carbonitrilo



y Ejemplo 139

- 5 (10R,14S)-14-[4-(3-ciano-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carbonitrilo

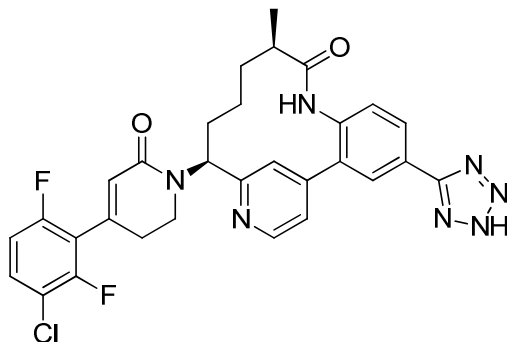


- 10 Ejemplo 138 y Ejemplo 139: Al Ejemplo 137 (40 mg, 0,067 mmol) en un tubo para microondas, se añadieron dicianozinc (8,60 mg, 0,073 mmol), Zn (1,306 mg, 0,020 mmol) y DMF (1331  $\mu$ l). Se hizo burbujear Ar a su través durante varios minutos, y se añadió bis(tri-*t*-butilfosfin)paladio(0) (3,40 mg, 6,66  $\mu$ mol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 138 (32 mg, 72 %) y el Ejemplo 139 (6 mg, 14 %). Ejemplo 138: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,82 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 5,5, 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,45 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,79 (ddd, *J* = 12,5, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,78 - 2,62 (m, 2H), 2,28 (tt, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,83 (m, 2H), 1,64 - 1,33 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,71 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 547,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,1 min, pureza = 98 %.
- 15 Ejemplo 139: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,79 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 5,5, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (td, *J* = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,52 (dd, *J* = 12,5, 5,1 Hz, 1H), 4,06 (dt, *J* = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 3,80 (ddd, *J* = 12,5, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,61 (m, 3H), 2,25 (tt, *J* = 12,7, 4,6 Hz, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,72 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 538,1(M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,1 min, pureza = 99 %.
- 20
- 25

Ejemplo 140

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

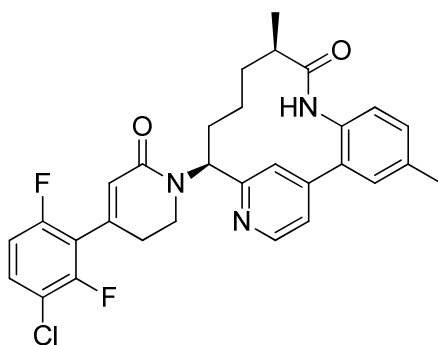
30



Ejemplo 140: A una mezcla del Ejemplo 138 (28 mg, 0,042 mmol), azida de sodio (13,77 mg, 0,212 mmol) y cloruro de amonio (13,60 mg, 0,254 mmol) en un vial, se añadió DMF (424  $\mu$ l). La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. Después, se añadieron 16 mg de NaN<sub>3</sub> y 18 mg de NH<sub>4</sub>Cl. Se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 140 (18 mg, 59 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 5,5, 1,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,09 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,54 (dd, *J* = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 4,00 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 3,79 (ddd, *J* = 12,5, 9,6, 5,4 Hz, 1H), 2,89 - 2,62 (m, 3H), 2,27 (tt, *J* = 12,6, 4,8 Hz, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,37 (td, *J* = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,83 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 590,2(M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,9 min, pureza = 98 %.

## Ejemplo 141

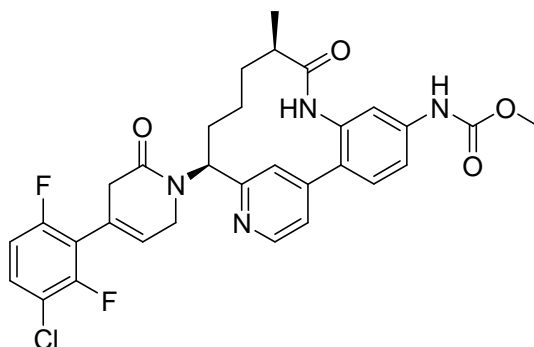
(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Ejemplo 141: En un tubo para microondas, se añadieron el Ejemplo 137 (14 mg, 0,023 mmol), ácido metilborónico (1,534 mg, 0,026 mmol), fosfato de potasio (0,023 ml, 0,070 mmol) y THF (0,5 ml). Se hizo burbujear Ar a través durante varios minutos y se añadió (DtBPF)PdCl<sub>2</sub> (0,759 mg, 1,165  $\mu$ mol). Se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 141 (6 mg, 40 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,61 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,70 (td, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,61 (dd, *J* = 12,7, 4,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,69 (s a, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,69 (s a, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,09 (m, 4H), 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 536,1(M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método D): TR = 1,9 min, pureza = 95 %.

## Ejemplo 142

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

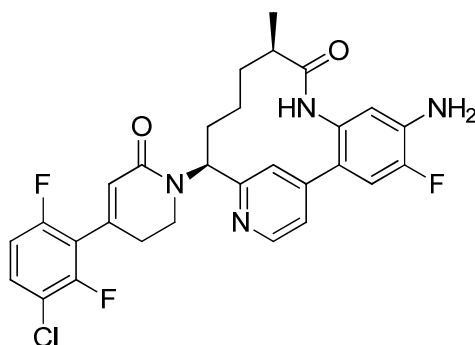


142A: Al Ejemplo 12A (106 mg, 0,178 mmol) en BuOH (10 ml), se añadió hidróxido de sodio (1 N, acuoso) (8 ml, 8,00 mmol), se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente a 90 °C durante 4 días. La reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, la capa de tBuOH y la capa acuosa se separaron, la capa de t-BuOH se quitó y el disolvente se eliminó mediante Biotage para obtener un sólido amarillo pálido. La capa acuosa se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se combinó con el residuo de las capas de tBuOH y la purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 142A en forma de una espuma de color blanquecino (83 mg, 87 %). CLEM (IEN) *m/z*: 537,2 (M+H)<sup>+</sup>.

El Ejemplo 142A (83 mg, 0,155 mmol) y piridina (41,9  $\mu$ l, 0,518 mmol) en DCM (1546  $\mu$ l) se enfriaron hasta alcanzar -78  $^{\circ}$ C. Se añadió cloroformiato de metilo (11,97  $\mu$ l, 0,155 mmol) en una pequeña cantidad de DCM. La reacción se volvió inmediatamente de color naranja, seguido de color amarillo pálido. La reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, se extrajo con DCM y las capas combinadas de DCM se lavaron con salmuera, se secaron en  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo un sólido blanco que se separó mediante HPLC quiral para obtener el Ejemplo 142 como el isómero secundario (11 mg, 12 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,44 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,11 - 6,95 (m, 3H), 6,83 (td,  $J = 8,9, 1,5$  Hz, 1H), 5,97 (s a, 1H), 5,81 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 5,11 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H), 4,37 (dd,  $J = 18,6, 3,4$  Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,25 (d,  $J = 3,9$  Hz, 2H), 2,57 (s a, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,95 (s a, 1H), 1,69 (s a, 1H), 1,40 (s a, 2H), 0,93 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,55 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 595,1(M+H) $^+$ .

## Ejemplo 143

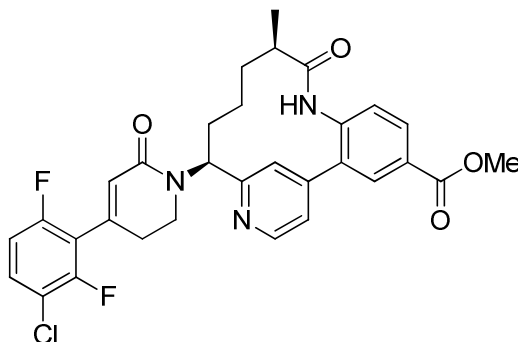
(10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Ejemplo 143: A una solución del Ejemplo 12 (23 mg, 0,043 mmol) en MeCN (428  $\mu$ l) a 0  $^{\circ}$ C, se añadió Selectfluor (15,17 mg, 0,043 mmol), y la reacción se volvió inmediatamente de color parduzco. Después de 30 min, la reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  y MeOH, y se filtró. La purificación mediante HPLC preparativa produjo el Ejemplo 143 (4 mg, 12 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,78 - 8,56 (m, 1H), 8,22 - 8,04 (m, 1H), 7,97 - 7,79 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 1H), 7,18 - 6,90 (m, 1H), 6,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,57 - 5,24 (m, 1H), 3,75 - 3,53 (m, 2H), 2,91 - 2,52 (m, 3H), 2,41 - 2,20 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 1H), 1,71 - 1,54 (m, 1H), 1,27 (s a, 2H), 1,16 - 0,94 (m, 4H). EM (IEN)  $m/z$ : 555,1 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 144

(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(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxilato de metilo

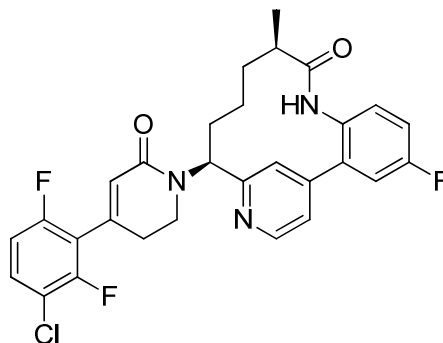


El Ejemplo 144 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,69 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 1H), 8,09 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 7,68 - 7,30 (m, 4H), 7,08 (td,  $J = 9,2, 1,8$  Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,68 (dd,  $J = 12,5, 4,6$  Hz, 1H), 4,22 - 4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (ddd,  $J = 12,8, 9,1, 5,6$  Hz, 1H), 2,84 - 2,54 (m, 3H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,69 (m, 2H), 1,66 - 1,43 (m, 1H), 1,40 - 1,21 (m, 1H), 1,05 - 0,92 (m, 3H), 0,78 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 580,3 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,7 min. pureza = 98 %.

## Ejemplo 145

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-

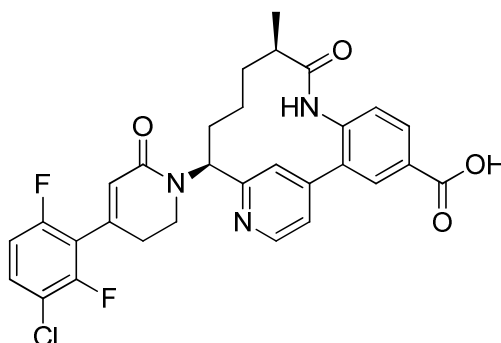
diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



- 5 El Ejemplo 145 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,81 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 5,7, 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,09 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,43 (dd, *J* = 12,3, 4,6 Hz, 1H), 3,88 - 3,66 (m, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 1H), 1,27 (s a, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z*: 540,3 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 7,7 min, pureza = 97 %.

Ejemplo 146

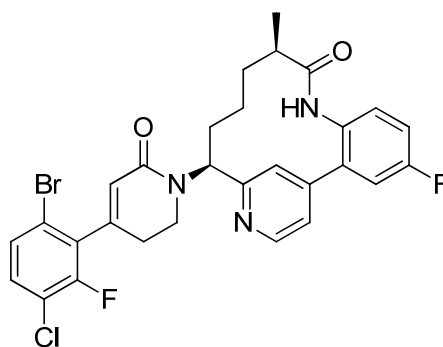
- 15 Ácido (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxílico



- 20 Ejemplo 146: Al Ejemplo 144 (25 mg, 0,043 mmol) en MeOH (1 ml), se añadió hidróxido de litio (0,129 ml, 0,259 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró. Se añadieron CH<sub>3</sub>CN/DMF y una gota de TFA. La purificación mediante HPLC preparativa produjo el Ejemplo 146. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, ACETONITRILLO-d<sub>3</sub>) δ 8,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 5,7, 1,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,20 (dd, *J* = 12,3, 5,5 Hz, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 1H), 3,77 (ddd, *J* = 12,4, 9,1, 5,5 Hz, 1H), 2,99 - 2,79 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 2H), 2,52 - 2,36 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,51 - 1,37 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z*: 566,3 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 6,6 min, pureza = 90 %.

Ejemplo 147

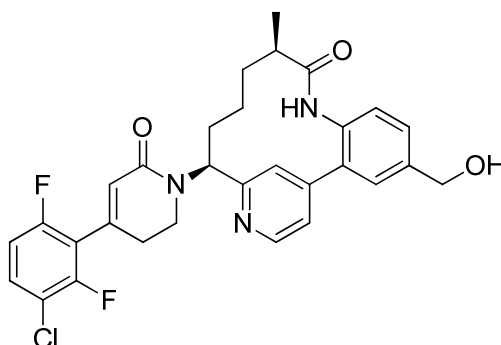
- 30 (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



El Ejemplo 147 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,67 - 8,32 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 7,03 (dd,  $J = 5,1, 1,3$  Hz, 1H), 6,97 - 6,72 (m, 3H), 5,96 (s, 1H), 5,85 - 5,61 (m, 1H), 4,37 - 4,16 (m, 1H), 3,78 (ddd,  $J = 12,4, 9,8, 5,1$  Hz, 1H), 2,75 - 2,40 (m, 3H), 2,06 (t,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 1,97 - 1,58 (m, 3H), 1,49 - 1,08 (m, 3H), 0,94 - 0,84 (m, 3H), 0,41 (s a, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 602,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 8,4 min, pureza = 96 %.

Ejemplo 148

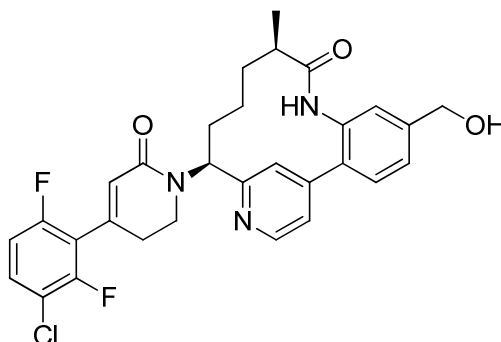
(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Ejemplo 148: A una suspensión del Ejemplo 146 (9,15 mg, 0,013 mmol) y BOP (14,88 mg, 0,034 mmol) en THF (1 ml), se añadió DIPEA (0,012 ml, 0,067 mmol). La solución incolora transparente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (6 mg, 0,159 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró y se volvió a disolver en MeOH con una gota de TFA. La purificación mediante HPLC preparativa produjo el Ejemplo 148 (5,3 mg, 56 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J = 5,6, 1,7$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,30 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,09 (td,  $J = 9,2, 1,8$  Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,53 - 5,44 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,89 - 3,67 (m, 2H), 2,85 - 2,54 (m, 3H), 2,26 (ddt,  $J = 16,0, 12,8, 3,3$  Hz, 1H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 1H), 1,04 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,01 - 0,91 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 552,3 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,1 min, pureza = 94 %.

Ejemplo 149

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

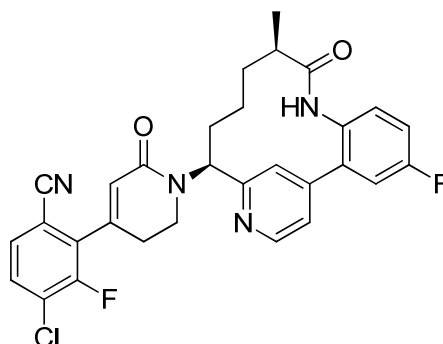




El Ejemplo 149 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 148 usando, en cambio, el Ejemplo 105 como material de inicio. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J = 5,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 7,12 (td,  $J = 9,2, 1,8$  Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,47 (dd,  $J = 12,5, 4,6$  Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 2,92 - 2,58 (m, 3H), 2,30 (ddd,  $J = 16,2, 10,0, 3,1$  Hz, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,32 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 1,08 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,05 - 0,94 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 551,9 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 6,2 min, pureza = 85 %.

Ejemplo 150

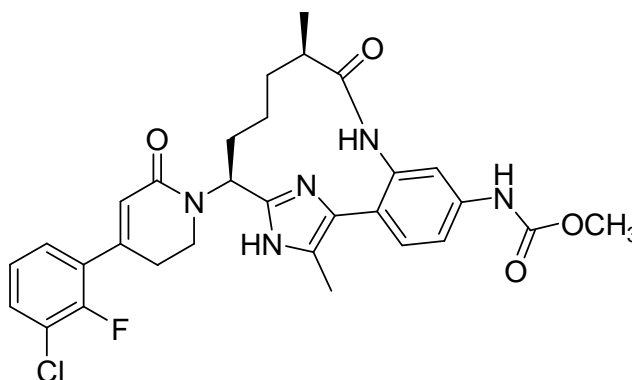
4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]benzonitrilo



Ejemplo 150: Al Ejemplo 147 (24 mg, 0,040 mmol) en un vial, se añadieron dicianozinc (4,69 mg, 0,040 mmol), Zn (0,783 mg, 0,012 mmol) y DMF (1997  $\mu\text{l}$ ), y se hizo burbujear Ar a su través durante varios minutos. Se añadió bis(tri-*t*-butilfosfin)paladio(0) (2,041 mg, 3,99  $\mu\text{mol}$ ). Se cerró herméticamente y se calentó a 80  $^{\circ}\text{C}$  durante 18 h. La reacción se volvió a tapar (no se desgaseificó) y se calentó a 80  $^{\circ}\text{C}$  durante la noche. La purificación mediante HPLC preparativa produjo el Ejemplo 150 (5,3 mg, 56 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,82 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J = 5,6, 1,7$  Hz, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,54 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,59 - 5,48 (m, 1H), 3,98 - 3,75 (m, 2H), 2,97 - 2,73 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 1H), 1,39 - 1,23 (m, 1H), 1,07 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,02 (s, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 547,3 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,3 min, pureza = 99 %

Ejemplo 151

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10,17-dimetil-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



151. A N-[(10R,14S)-17-bromo-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: En un matraz de fondo redondo, se añadieron 135H (1320 mg, 2,246 mmol) y  $\text{CHCl}_3$  (100 ml). La reacción se enfrió a 0  $^{\circ}\text{C}$  antes de agregar NBS (400 mg, 2,246 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a 0  $^{\circ}\text{C}$  durante 20 min. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró y el producto en bruto se purificó usando el sistema ISCO (0-100 % de EtOAc/Hex) para obtener 151A en forma de un sólido blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 666,3 (M+H) $^+$ .

151B. N-[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10,17-dimetil-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: En un vial para

microondas, se añadieron 151A (300 mg, 0,450 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (73,5 mg, 0,090 mmol), ácido metilborónico (404 mg, 6,75 mmol) y dioxano (15 ml). La reacción se purgó con argón y después se cerró herméticamente. Después la reacción se agitó a 150 °C en un horno de microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el sistema ISCO (EtOAc al 0-100 %/Hex) para obtener 151B (175 mg, 0,291 mmol, 64,6 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 602,5 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 5,58 - 5,47 (m, 2H), 4,97 (s a, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 5H), 2,63 (s a, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,99 (s a, 2H), 1,52 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 10H), 0,98 - 0,89 (m, 5H), 0,80 - 0,57 (m, 1H), 0,03 (m, 9H).

151C: N-[(10R,14S)-14-amino-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de di-TFA: En un matraz de fondo redondo, se añadieron 151B (140 mg, 0,233 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró para obtener 151C (178 mg, 0,247 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido beige. EM (IEN) *m/z*: 502,3 (M+H)<sup>+</sup>.

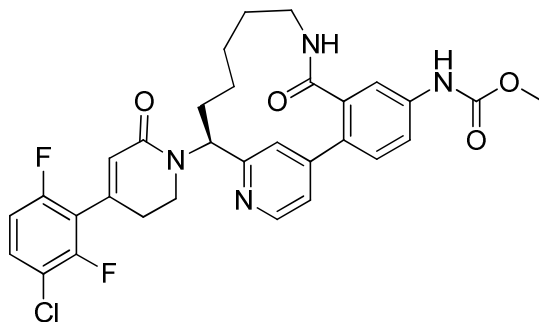
151D: N-[(10R,14S)-14-{N-[3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: En un matraz de fondo redondo, se añadieron 151C(50 mg, 0,069 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y TEA (0,067 ml, 0,480 mmol). La reacción se agitó durante 30 min antes de agregar el Intermedio 1 (12,65 mg, 0,069 mmol) a la reacción. La reacción se controló hasta que todo el material de inicio había reaccionado. Después, se añadieron ácido 2-(dietoxifosforil)acético (40,3 mg, 0,206 mmol) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (131 mg, 0,206 mmol) a la reacción, y esta se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la reacción se dividió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante el sistema ISCO (EtOAc al 0-100 % /Hex) para obtener 151D (35 mg, 0,040 mmol, 59,1 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 686,4 (M+H)<sup>+</sup>.

151E: N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: En un matraz de fondo redondo, se añadieron 151D (35 mg, 0,040 mmol) y MeOH (2 ml). La reacción se enfrió a 0 °C, y se le añadió metóxido de sodio (26,2 mg, 0,121 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, la reacción se inactivó mediante HCl 1 N (0,081 ml, 0,081 mmol). Después la reacción se dividió entre EtOAc (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener 151E de metilo (22 mg, 0,031 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 710,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 151: A un tubo cerrado herméticamente se añadieron 151E (20 mg, 0,028 mmol) y HCl 4 N (0,704 ml, 2,82 mol) en dioxano. La reacción se cerró herméticamente y se agitó a 60 °C durante 3 h. Después, la reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener un sólido blanco (10,6 mg, 0,015 mmol, 51,5 % de rendimiento). EM (IEN) *m/z*: 580,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 3H), 7,28 (td, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,54 (dd, *J* = 11,7, 6,2 Hz, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,10 - 2,88 (m, 2H), 2,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 3H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,47 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 3H), 0,97 - 0,83 (m, 1H). HPLC analítica (método A): TR = 9,54 min, pureza = 95 %.

Ejemplo 152

N-[(15S)-15-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-8-oxo-9,17-diazatriciclo[14,3.1.0<sup>2,7</sup>]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

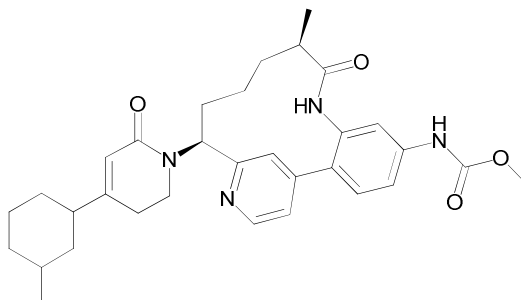


El Ejemplo 152 se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 24, reemplazando prop-2-en-1-amina por but-3-en-1-amina en la etapa 24E. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,48 (dd, *J* = 11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 - 3,60 (m, 3H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,84 - 2,70 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,82 - 1,64 (m, 2H), 1,55 - 1,22 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*:

595,2 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 6,74 min, pureza = 98,9 %.

Ejemplo 153 (isómero 3)

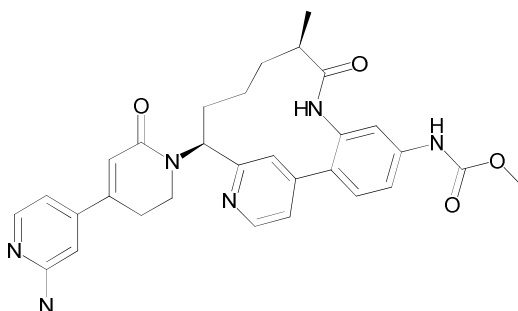
- 5 N-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(3-metilciclohexil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



- 10 Ejemplo 153: El Ejemplo 159 se separó mediante el método de cromatografía preparativa quiral (instrumento: Burger Multigram II SFC. Columna: Chiralpak IB, 30 x 250 mm, 5 micrómetros, fase móvil: 30 % de MeOH / 70 % de CO<sub>2</sub>. Condiciones de flujo: 85 ml/min, 150 bar, 40 °C. Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de inyección: 0,75 ml de ~8 mg/ml en MeOH). Se obtuvieron 4 isómeros.  
15 Ejemplo 153 (isómero 3): EM (IEN) *m/z*: 545,35(M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método C): TR = 2,01 min, pureza = 79,6 %.

Ejemplo 154

- 20 N-[(10R,14S)-14-[4-(2-aminopiridin-4-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2 TFA

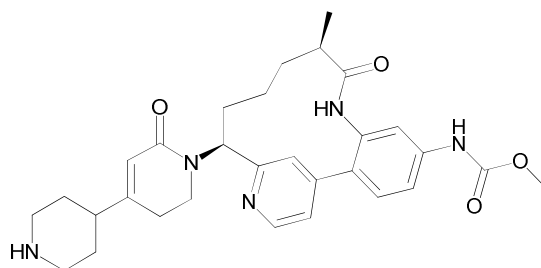


- 25 154A. N-(4-{1-[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo: El compuesto del título se preparó de manera análoga a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 19 en la etapa 1K. EM (IEN) *m/z*: 641,4 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 154: Una solución del Ejemplo 154A (10 mg, 0,013 mmol) se agitó en 25 % de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 154 (5,9 mg, 56 % de rendimiento) como una película. EM (IEN) *m/z*: 541,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 3,06 min, pureza = 97 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 4H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,63 - 5,50 (m, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74-3,67(m, 1H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H),  
35 1,96-1,86 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,32-1,21 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 155

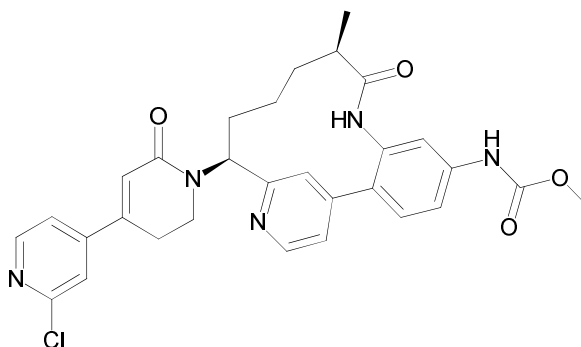
- 40 N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-14-[6-oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2 TFA



El Ejemplo 155 se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 20 en la etapa 1K, seguido de la desprotección de Boc con TFA, como se describe en el Ejemplo 154. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,43 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,34 (m, 1H), 8,14 - 8,03 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,55 (dd, J = 12,5, 4,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,73(s, 3H) 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,0-2,91 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,32-1,27 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,74 - 1,54 (m, 3H), 1,44-1,35 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,88-0,77 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 532,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 2,84 min, pureza = 97 %.

## Ejemplo 156

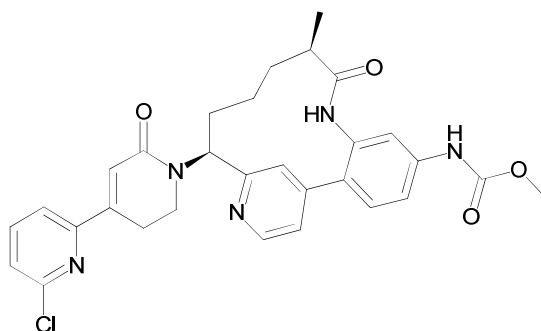
N-[(10R,14S)-14-[4-(2-cloropiridin-4-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2 TFA



El Ejemplo 156 se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 21 en la etapa 1K. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 12,7, 4,4 Hz, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,622,56 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,65 - 0,45 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 560,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,42 min, pureza = 95 %.

## Ejemplo 157

N-[(10R,14S)-14-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2 TFA

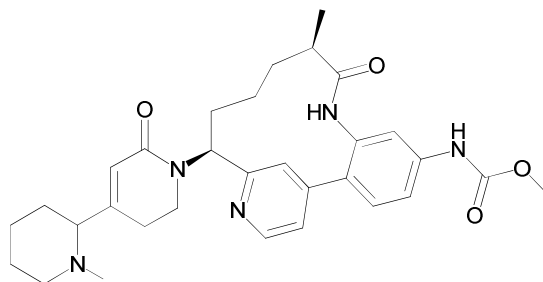


El Ejemplo 157 se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 22 en la etapa 1K. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,67 (d,

$J = 4,4$  Hz, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,46 (s a, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,62 - 5,47 (m, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 4H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 1H), 1,511,41 (m, 1H), 1,30-1,19 (m, 1H), 0,90 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,67-0,52 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 560,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,65 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 158

N-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(1-metilpiperidin-2-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2 TFA



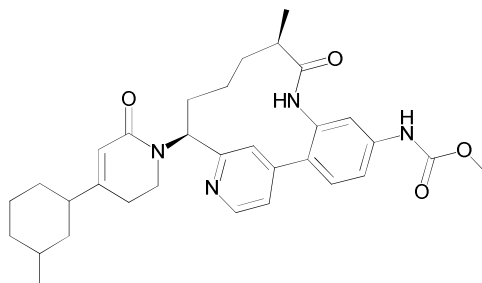
158A. 2-{1-[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: El compuesto del título se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 23 en la etapa 1K. EM (IEN)  $m/z$ : 632,3 (M+H)<sup>+</sup>.

158B. N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-14-[6-oxo-4-(piperidin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2 TFA: Una solución de 158A (12 mg, 0,016 mmol) se agitó en 50 % de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). Después de 1,5 h, la reacción se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 158B (11,9 mg, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 532,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 158: 158B (9 mg, 0,012 mmol) se disolvió en metanol (1,5 ml). Se añadió formaldehído (2  $\mu$ l, 0,073 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (3 mg, 0,048 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y después se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 158 (6,56 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco amorfo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,86 - 8,54 (m, 1H), 7,87 - 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,43 (m, 4H), 6,08 (s, 1H), 5,58 - 5,43 (m, 1H), 3,76 (m, 5H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 3,16 - 2,99 (m, 1H), (2,80 (s, 1,5H), 2,78 (s, 1,5H)), 2,64 - 2,31 (m, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 7H), 1,69 - 1,45 (m, 2H), 1,37 - 1,15 (m, 2H), 1,05 (m 4H) (-1:1 mezcla de diastereómeros). EM (IEN)  $m/z$ : 546,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 3,30 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 159

N-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(3-metilciclohexil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (isómeros diastereoméricos)

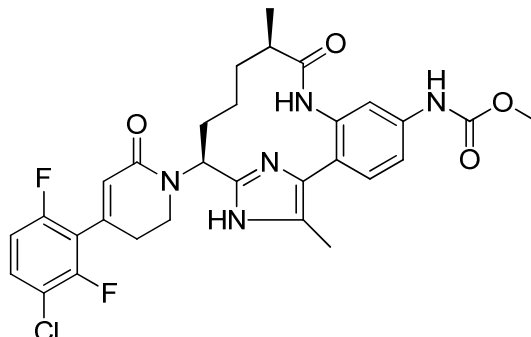


El Ejemplo 159 se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 24 en la etapa 1K. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,90 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 5,61 - 5,43 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,71 (s a, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 2,13 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,79 - 1,53 (m, 5H), 1,47 - 1,36 (m, 2H), 1,35 - 1,25 (m, 1H), 1,24 - 1,14 (m, 1H), 1,11 - 0,99 (m, 1H), 0,93 - 0,75 (m, 8H), 0,63 - 0,42 (m, 1H) como una mezcla de 4 diastereómeros. EM (IEN)  $m/z$ : 545,35 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 2,06-2,08 min, pureza = 98 %.

## Ejemplo 160

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

5



El Ejemplo 160 se preparó de manera análoga a los procedimientos descritos en el Ejemplo 151, reemplazando 1-(3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona por el Intermedio 1 en la etapa 151D. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 160 (2,4 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 559,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,27 min, pureza = 98 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 3H), 7,49 - 7,38 (m, 3H), 7,12 (td,  $J = 9,2, 2,0$  Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,51 (dd,  $J = 11,6, 6,1$  Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,82 - 1,64 (m, 1H), 1,63 - 1,42 (m, 2H), 1,04 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,96 - 0,74 (m, 1H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ -113,89 (s, 1F), -114,36 (s, 1F)

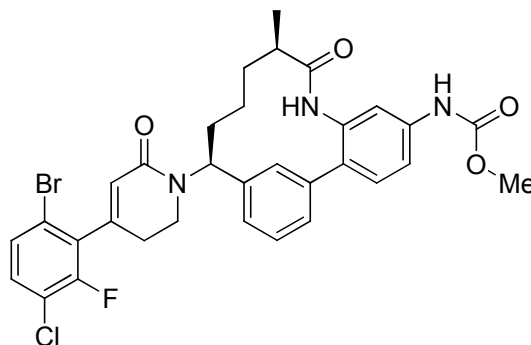
10

15

## Ejemplo 161

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-azatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

20



161A (R)-N-[(1E)-(3-bromofenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida: A una mezcla de (R)-2-metilpropan-2-sulfonamida (2,4326 g, 20,07 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,81 g, 30,1 mmol) en DCM (50 ml), se 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, seguido de con EtOAc. El filtrado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 161A (4,7626 g, 16,53 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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

30

161B (R)-N-((S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida: En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo, se añadieron 161A (2,4673 g, 8,56 mmol), bromuro de alilo (0,889 ml, 10,27 mmol) y THF (40 ml), a lo cual se 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para obtener un aceite amarillo pálido, que se colocó al vacío durante la noche para obtener 161B (3,18 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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

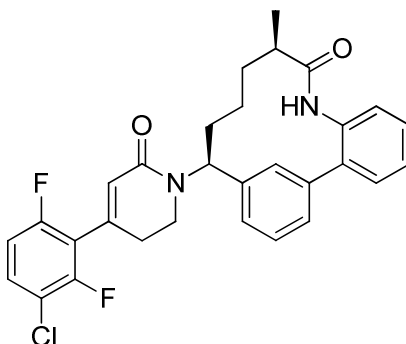
40

El Ejemplo 161 se preparó siguiendo los procedimientos escritos en el Ejemplo 1, reemplazando 1B por 161B en la

etapa 1C. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,81 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 6H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,26 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,52 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,06 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,48 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,60 - 1,40 (m, 2H), 1,04 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3H), 1,01 - 0,96 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 654/656 patrón Br/Cl (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método C): TR = 2,022 min, pureza = 100 %.

## Ejemplo 162

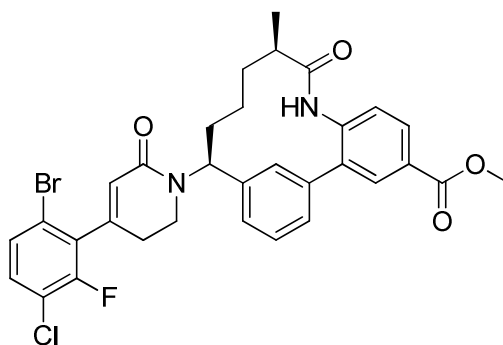
(10R, 14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8-azatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



El Ejemplo 162 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 161. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,43 (m, 5H), 7,38 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,09 (td,  $J = 9,2, 1,8$  Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,64 (dd,  $J = 13,0, 3,3$  Hz, 1H), 3,51 (ddd,  $J = 12,8, 8,6, 5,4$  Hz, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,53 - 2,33 (m, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 1,66 (m, 3H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,20 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,13 - 1,02 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 521,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 11,03 min, pureza > 95 %.

## Ejemplo 163

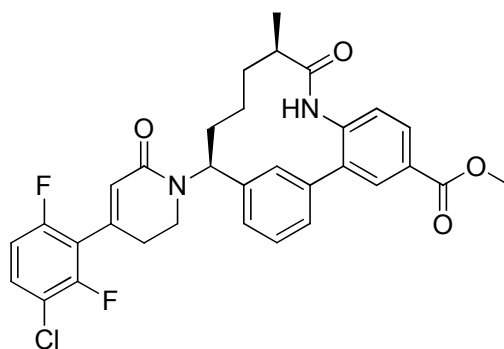
(10R, 14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxilato de metilo



El Ejemplo 163 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 161. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,06 (dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,04 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 5,72 (dd,  $J = 12,9, 3,3$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,47 (ddd,  $J = 12,7, 8,3, 5,5$  Hz, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 2,50 - 2,35 (m, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,24 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,96 (t,  $J = 12,4$  Hz, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 641,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 11,62 min, pureza > 95 %.

## Ejemplo 164

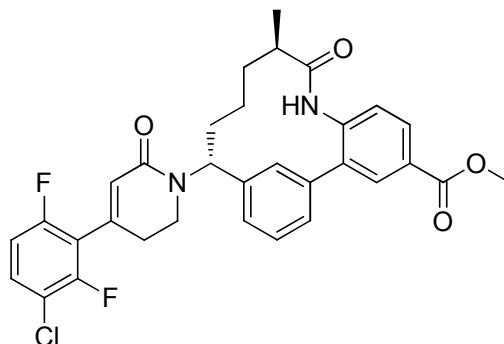
(10R, 14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxilato de metilo



5 El Ejemplo 164 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 161. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,20 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,06 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,34 (ddd,  $J = 9,0, 8,1, 5,5$  Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (td,  $J = 9,0, 1,8$  Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,71 (dd,  $J = 12,9, 3,4$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,41 (ddd,  $J = 12,7, 8,4, 5,7$  Hz, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,59 - 2,40 (m, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,24 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,01 - 0,91 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 579,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 11,02 min, pureza > 95 %.

#### 10 Ejemplo 165

(10R,14R)-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-4-carboxilato de metilo

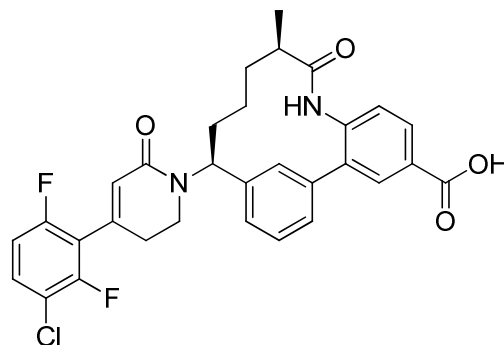


15

20 El Ejemplo 165 se aisló como un producto secundario en la síntesis del Ejemplo 164. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,07 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,36 (td,  $J = 8,5, 5,5$  Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (td,  $J = 9,1, 1,9$  Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,61 (dd,  $J = 11,8, 3,9$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,56 (dt,  $J = 13,0, 7,1$  Hz, 1H), 3,39 (dt,  $J = 13,0, 6,6$  Hz, 1H), 2,68 (td,  $J = 7,0, 3,0$  Hz, 1H), 2,63 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 2,16 - 1,99 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,17 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 579,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 10,64 min, pureza > 95 %.

#### 25 Ejemplo 166

Ácido (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-4-carboxílico



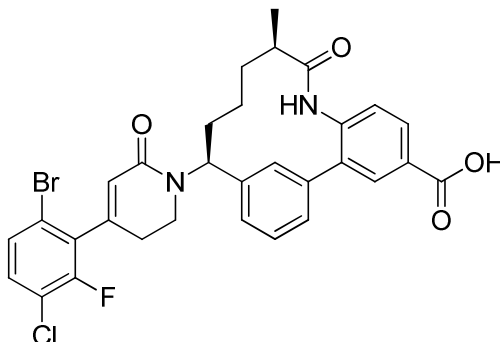
30



El Ejemplo 166 se preparó a partir del Ejemplo 165 de acuerdo con un procedimiento análogo al del Ejemplo 146. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (s a, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,51 (dd, J = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 13,1, 5,1 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,82 - 1,66 (m, 3H), 1,45 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 565,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 9,26 min, pureza > 95 %.

## Ejemplo 167

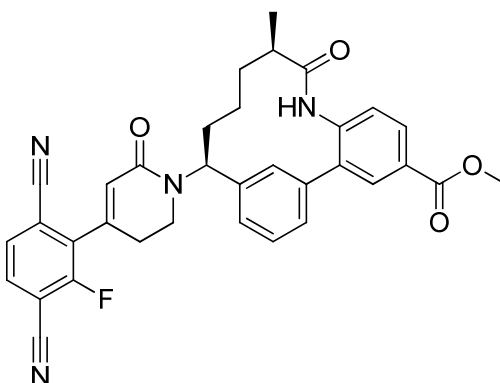
- 10 Ácido (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxílico



- 15 El Ejemplo 167 se preparó a partir del Ejemplo 163 de acuerdo con un procedimiento análogo al del Ejemplo 146. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,11 - 13,04 (m, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 4H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,52 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 2,09 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), 1,47 (s a, 2H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 627,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 9,79 min, pureza > 95 %.

## Ejemplo 168

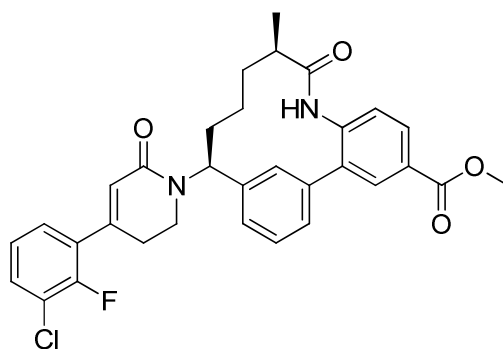
(10R,14S)-14-[4-(3,6-diciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-4-carboxilato de metilo



- 30 El Ejemplo 168 se aisló como un producto secundario en la preparación del Ejemplo 170. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 12,9, 3,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,55 (ddd, J = 12,9, 8,5, 5,5 Hz, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,12 - 1,03 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 577,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 9,39 min, pureza > 95 %.

## Ejemplo 169

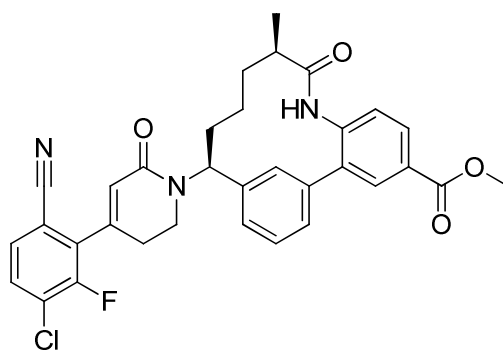
40 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-4-carboxilato de metilo



El Ejemplo 169 se aisló como un producto secundario en la preparación del Ejemplo 170. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,19 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,05 (dd,  $J = 8,3, 2,2$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,19 (td,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,63 (dd,  $J = 12,9, 3,3$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (ddd,  $J = 12,8, 8,7, 5,5$  Hz, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,18 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,12 - 1,03 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 561,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 11,00 min, pureza 92,4 %.

## Ejemplo 170

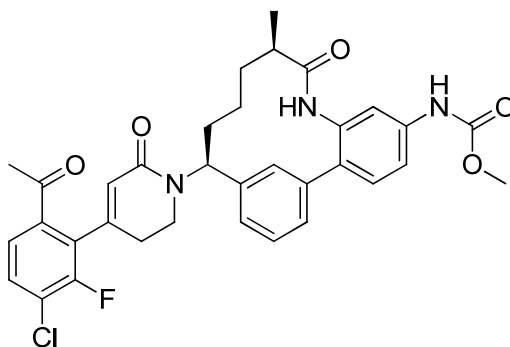
(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-4-carboxilato de metilo



El Ejemplo 170 se preparó a partir del Ejemplo 163 de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,20 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,05 (dd,  $J = 8,1, 2,1$  Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,47 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,65 (dd,  $J = 12,8, 3,2$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 2,43 - 2,36 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 1H), 1,18 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 1,08 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 586,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 10,31 min, pureza > 95 %.

## Ejemplo 171

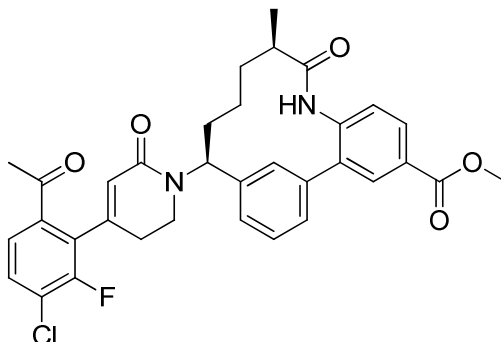
N-[(10R,14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



- El Ejemplo 171 se preparó a partir del Ejemplo 161 de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 48. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 4H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,50 (dd, *J* = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,38 (ddd, *J* = 12,5, 7,6, 5,5 Hz, 1H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,48 - 2,33 (m, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 618,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,858 min, pureza 96,6 %.

## Ejemplo 172

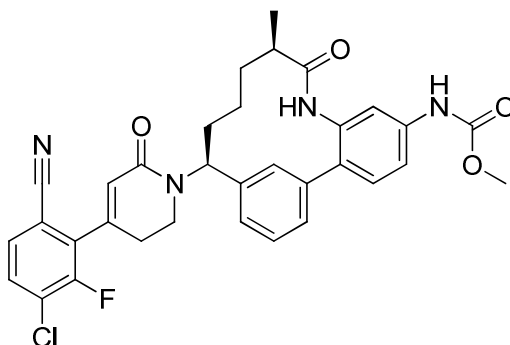
- 10 (10R, 14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-4-carboxilato de metilo



- 15 El Ejemplo 172 se preparó a partir del Ejemplo 163 de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 48. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,76 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,52 (dd, *J* = 12,9, 3,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,42 (ddd, *J* = 12,5, 7,6, 5,5 Hz, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,09 - 1,00 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 603,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,992 min, pureza 100 %.

## Ejemplo 173

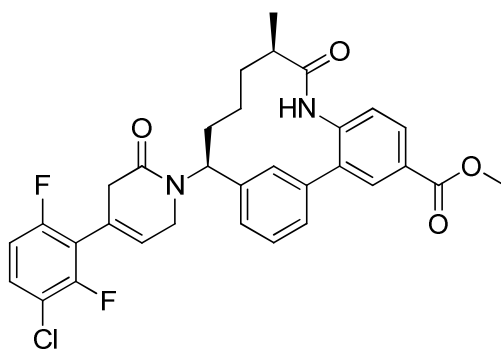
- 25 N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo



- 30 El Ejemplo 173 se preparó a partir del Ejemplo 161 de acuerdo con un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,65 (dd, *J* = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,40 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 3H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 601,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 9,46 min, pureza 92 %.

## Ejemplo 174

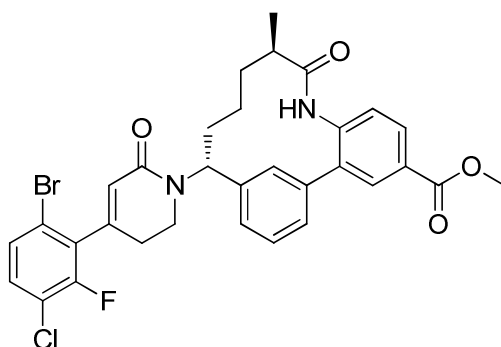
- 40 (10R, 14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxilato de metilo



5 El Ejemplo 174 se aisló como un producto secundario en la preparación del Ejemplo 164. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,07 (dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 5,90 (dd,  $J = 12,9, 3,0$  Hz, 1H), 5,79 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,66 - 3,59 (m, 1H), 3,32 (q,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 2,24 - 1,83 (m, 4H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,24 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,92 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 579,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 10,86 min, pureza > 95 %.

#### 10 Ejemplo 175

(10R,14R)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-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-4-carboxilato de metilo

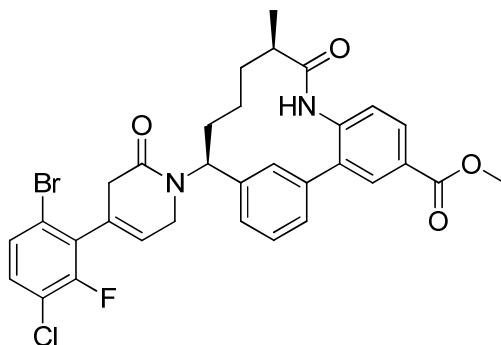


15

20 El Ejemplo 175 se aisló como un producto secundario en la preparación del Ejemplo 163. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,07 (dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,36 (dd,  $J = 8,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,11 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 5,62 (dd,  $J = 11,7, 4,0$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,62 (dt,  $J = 12,9, 7,2$  Hz, 1H), 3,43 (dt,  $J = 13,0, 6,6$  Hz, 1H), 2,68 (td,  $J = 7,0, 3,0$  Hz, 1H), 2,55 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,17 - 2,02 (m, 2H), 1,82 (dc,  $J = 14,3, 7,2$  Hz, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,31 - 1,22 (m, 1H), 1,17 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 641,1 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 11,21 min, pureza > 95 %.

#### 25 Ejemplo 176

(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-2-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-4-carboxilato de metilo

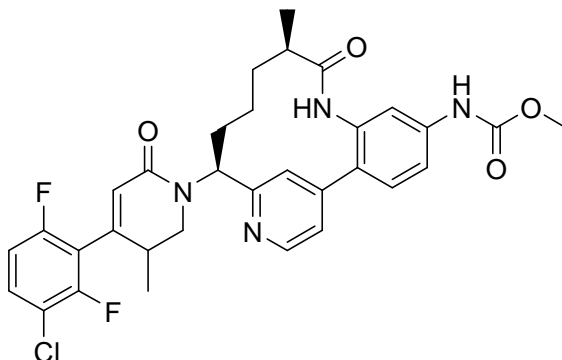


30

El Ejemplo 176 se aisló como un producto secundario en la preparación del Ejemplo 163. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,90 (dd, *J* = 13,1, 3,2 Hz, 1H), 5,64 (dt, *J* = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,25 (dd, *J* = 3,3, 1,4 Hz, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z*: 641,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 11,45 min, pureza > 95 %.

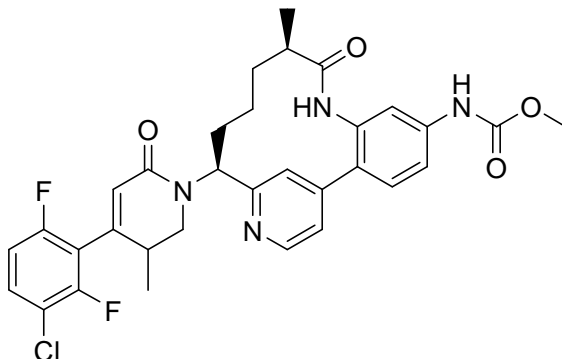
## Ejemplo 177

- 10 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (quiralmente puro, isómero 1)



- 15 y Ejemplo 178

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (quiralmente puro, isómero 2)



- 20

El Ejemplo 73 (20 mg) se sometió a separación mediante SFC quiral usando una columna Regis Whelk-O (R,R) de 250 x 30 mm, con una mezcla de 35 % de CO<sub>2</sub>, 65 % de MeOH y 0,1 % de DEA con una velocidad de flujo de 85 ml/min y 100 bar a 40 °C. El Pico 1 se designó como el Ejemplo 177 (isómero 1, 5,2 mg, 99 %), y el pico 2 se designó como el Ejemplo 178 (isómero 2, 6,88 mg, 99 %). EM (IEN) *m/z*: 609,2 (M+H)<sup>+</sup> para ambos enantiómeros. HPLC analítica (método A): TR = 6,98 min, pureza = 100 % para ambos enantiómeros.

- 25

Ejemplo 177 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,62 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,67 (dd, *J* = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,54 (dd, *J* = 12,8, 6,2 Hz, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 1H), 1,35 - 1,12 (m, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)

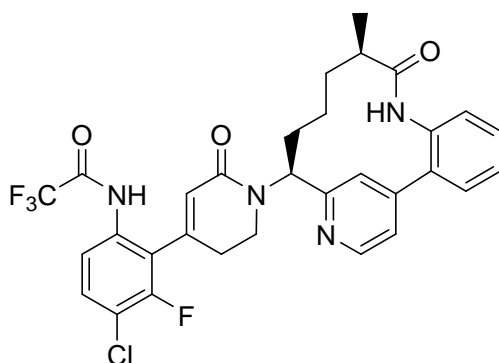
- 30

Ejemplo 178 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,62 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 1H), 1,38 - 1,09 (m, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)

- 35

## Ejemplo 179

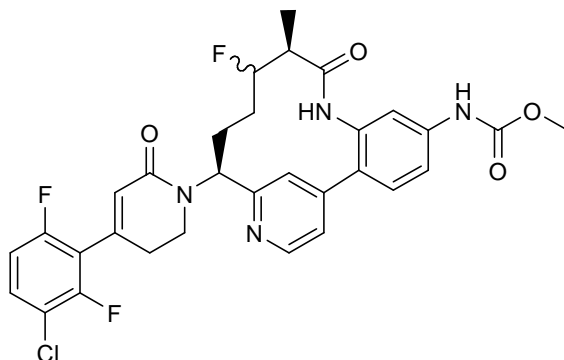
- 40 N-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



El Ejemplo 179 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,79 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,34 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,42 (dd, *J* = 12,3, 4,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,64 (m, 2H), 2,89 - 2,56 (m, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,52 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,00 - 0,88 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 553,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,86 min, pureza > 98 %.

#### 10 Ejemplo 180

N-[[10S,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-11-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo



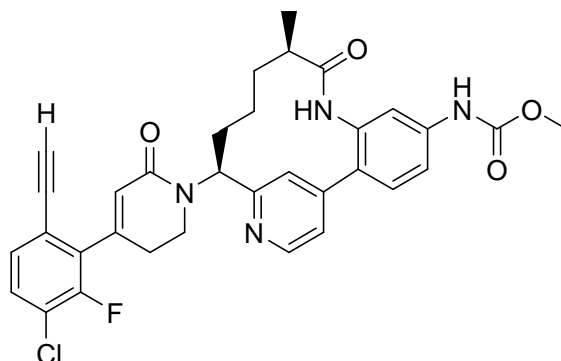
15

180A N-[[10S,14S)-14-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-11-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se agitó oxalato de hierro(III) hexahidrato (818 mg, 1,691 mmol) en agua (40 ml) en un baño de agua caliente para hacer que se disolviera por completo en una solución de color amarillo transparente en 3 h. En un matraz de fondo redondo con forma de pera de 100 ml, se agitó vigorosamente 1H en MeCN (40 ml), parcialmente soluble. Se añadió EtOH (8 ml). Ambas soluciones se sometieron al vacío y se volvieron a llenar con Ar 3 veces. Se añadió Selectfluor (599 mg, 1,691 mmol) a la solución acuosa de oxalato de hierro(III) hexahidrato (818 mg, 1,691 mmol), y después se transfirió la solución de 1H a través de una cánula en Ar. Después, se añadió en porciones borohidruro de sodio (171 mg, 4,51 mmol). Después de una 1 h en total, la mezcla de reacción se inactivó con 15 ml de solución de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (28 %-30 % acuosa). Se extrajo varias veces con 200 ml de 10 % de MeOH en DCM, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró para obtener el producto en bruto y se purificó mediante HPLC preparativa y SFC para obtener 180A (81 mg). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,06 - 4,89 (m, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,41 - 1,20 (m, 9H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,65 - 0,41 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 487,2 (M+H)<sup>+</sup>

El Ejemplo 180 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, usando 180A en la etapa 11. EM (IEN) *m/z*: 613,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,59 min, pureza > 99 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,62 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,47 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,50 (dd, *J* = 12,1, 5,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,12 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,73 - 0,52 (m, 1H).

#### 40 Ejemplo 181

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-etinil-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo



5

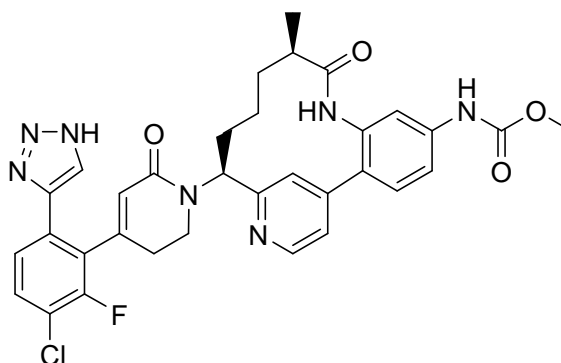
El Ejemplo 181 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1. EM (IEN)  $m/z$ : 601,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,08 min, pureza >98 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,28 (s a, 1H), 8,64 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,16 (s a, 1H), 4,08 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,73 - 2,51 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,61 (s a, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 1H), 0,97 (s a, 3H), 0,57 (s a, 1H).

10

Ejemplo 182

N-[(10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)]fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

15

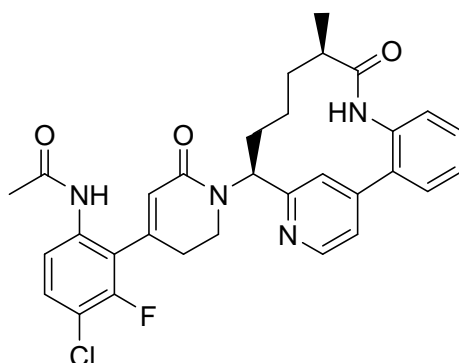


Ejemplo 182: En un vial de 1 dracma, el Ejemplo 181 (17,6 mg, 0,025 mmol) y yoduro de cobre(I) (1,172 mg, 6,15 μmol) se purgaron con un flujo suave de Ar, se añadieron DMF (0,5 ml) y MeOH (0,056 ml), se sometieron al vacío y se volvieron a llenar con Ar tres veces, se añadió azidotrimetilsilano (8,9 mg, 0,077 mmol) y la solución de color amarillo pálido se tornó de color amarillo brillante. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 8 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 182 como 3,42 mg de un sólido beige. Sal de TFA, 15 % de rendimiento. EM (IEN)  $m/z$ : 644,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,99 min, pureza 94 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,68 (s, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,98 - 7,78 (m, 1H), 7,70 - 7,51 (m, 5H), 5,83 (s a, 1H), 5,57 - 5,31 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 2,78 - 2,51 (m, 3H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 1,88 (m, 2H), 1,64 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 1,42 - 1,26 (m, 1H), 1,08 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0,94 (m, 1H).

20

30 Ejemplo 183

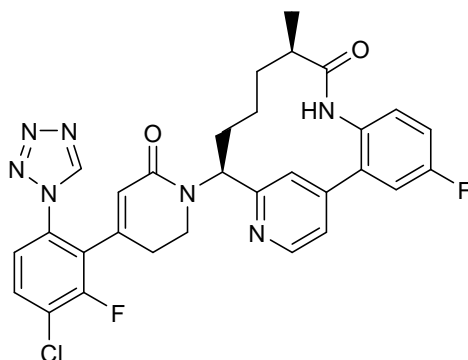
N-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}fenil)acetamida



5 El Ejemplo 183 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 45. EM (IEN)  $m/z$ : 561,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 1,67 min, pureza 98 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,50 - 7,37 (m, 3H), 7,33 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 5,79 (s a, 1H), 5,60 (d,  $J$  = 11,8 Hz, 1H), 3,96 (s a, 2H), 2,53 - 2,41 (m, 3H), 2,07 (s a, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 4H), 1,66 (s a, 1H), 1,43 (s a, 1H), 1,22 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 0,87 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 3H), 0,54 (s a, 1H)

## Ejemplo 184

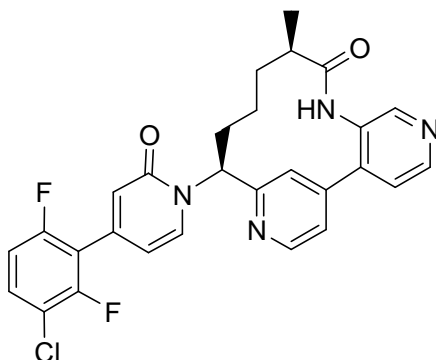
10 (10R,14S)-14-((4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



15 El Ejemplo 184 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 68. EM (IEN)  $m/z$ : 589,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,78 min, pureza 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,79 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,38 (dd,  $J$  = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 2,71 - 2,48 (m, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,63 - 1,48 (m, 1H), 1,23 (s a, 1H), 1,03 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 0,99 - 0,81 (m, 1H).

## Ejemplo 185

25 (10R,14S)-14-[[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



El Ejemplo 185 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 200. EM (IEN)  $m/z$ : 521,3 (M+H)<sup>+</sup>.



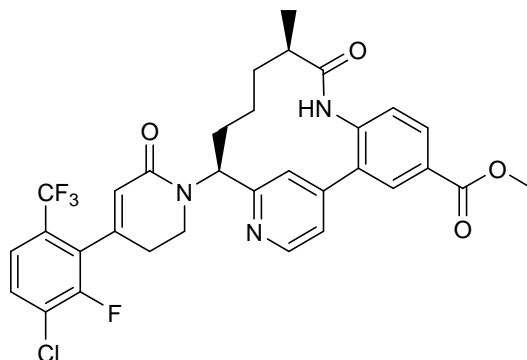
HPLC analítica (método C): TR = 1,699 min, pureza 88 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (s a, 1H), 8,72 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,75 (s a, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 6,53 (s a, 1H), 6,42 (s a, 1H), 6,09 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,70 (s a, 1H), 2,20 (s a, 1H), 2,02 (s a, 1H), 1,87 (s a, 1H), 1,56 - 1,31 (m, 2H), 0,86 (s a, 3H), 0,35 (s a, 1H).

5

## Ejemplo 186

(10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxilato de metilo

10



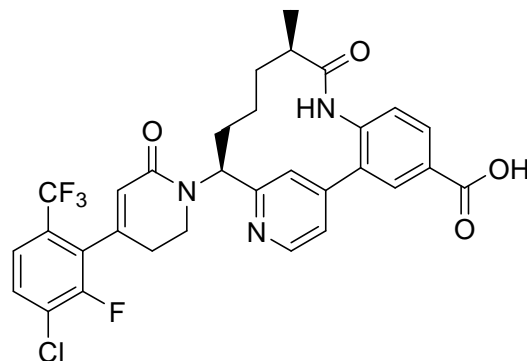
El Ejemplo 186 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1. EM (IEN) *m/z*: 629,9 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,37 min, pureza > 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,29 (s a, 1H), 8,76 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 5,7, 1,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 12,5, 5,3 Hz, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s a, 1H), 3,08 - 2,39 (m, 4H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,65 - 1,41 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,41 (s a, 1H).

15

## Ejemplo 187

20

Ácido (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxílico



25

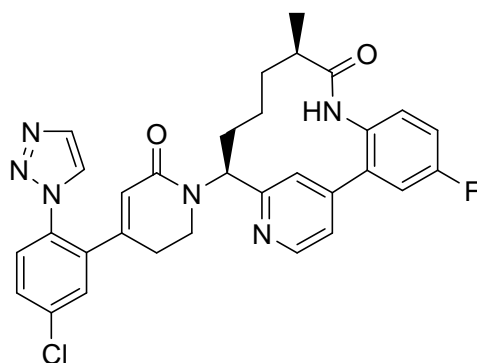
El Ejemplo 187 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1. EM (IEN) *m/z*: 616,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 10,88 min, pureza >99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,56 (dd, J = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,84 (s a, 1H), 2,89 - 2,55 (m, 3H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 1,89 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (s a, 1H)

30

## Ejemplo 188

(10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

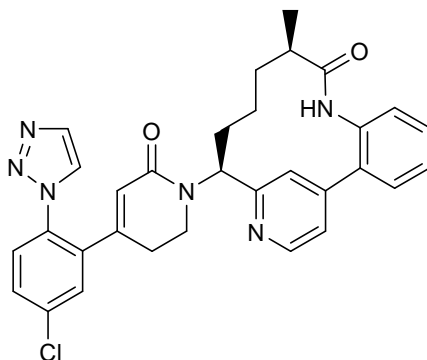
35



5 El Ejemplo 188 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1. EM (IEN)  $m/z$ : 571,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,34 min, pureza > 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,79 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 8,31 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 7,99 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 7,89 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J$  = 5,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,35 (dd,  $J$  = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,65 - 3,46 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,09 (m, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,22 (s a, 1H), 1,03 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 0,98 - 0,82 (s a, 1H).

10 Ejemplo 189

(10R, 14S)-14-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



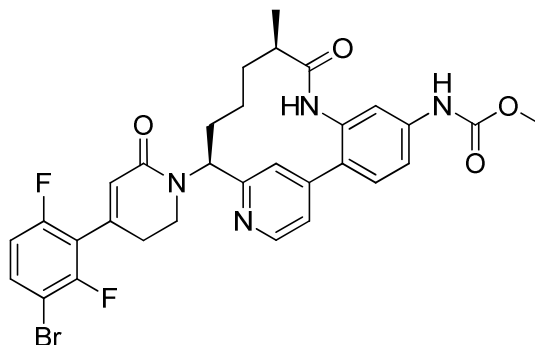
15

El Ejemplo 189 se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1. EM (IEN)  $m/z$ : 553,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método D): TR = 1,373 min, pureza 98 %. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,68 (s, 1H), 8,63 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,61 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 3H), 7,21 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,49 (dd,  $J$  = 12,5, 4,3 Hz, 1H), 3,71 (s a, 2H), 2,54 (s a, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 3H), 1,86 (s a, 1H), 1,58 (dt,  $J$  = 11,3, 5,9 Hz, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 1H), 1,16 (d,  $J$  = 9,9 Hz, 1H), 0,85 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,50 (s a, 1H)

20

25 Ejemplo 190

N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

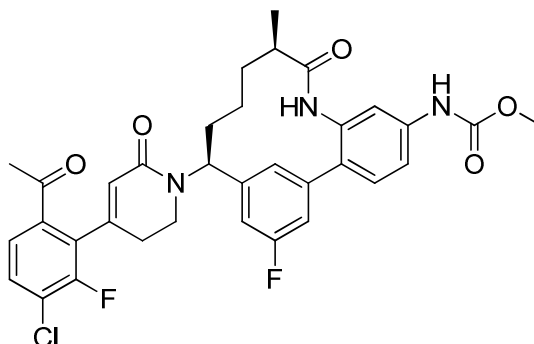


30

El Ejemplo 190 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,64 - 9,57 (m, 1H), 8,78 - 8,66 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,15 - 6,12 (m, 1H), 5,59 - 5,50 (m, 1H), 3,80 (s a, 6H), 2,85 - 2,56 (m, 3H), 2,35 - 2,19 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 639,2(M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método B): TR = 6,42 min, pureza > 95 %.

## Ejemplo 191

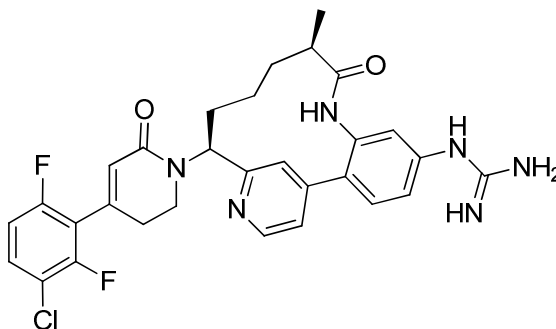
10 N-[(10R,14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-fluoro-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo



15 El Ejemplo 191 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 161. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,35 - 9,29 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 10H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 5,64 - 5,59 (m, 2H), 5,52 - 5,44 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 3H), 2,45 (s, 7H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 6H), 2,16 - 2,05 (m, 3H), 1,82 - 1,44 (m, 13H), 1,12 - 1,04 (m, 9H), 1,02 - 0,91 (m, 3H)ppm. EM (IEN) m/z: 636,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 13,56 min, pureza > 95 %.

## 20 Ejemplo 192

1-[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]guanidina, sal de 2 TFA



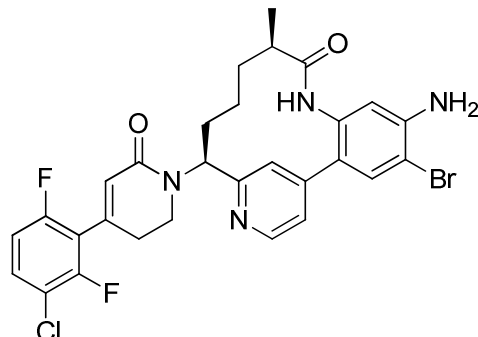
25 192A: N-[(1Z)-{[(terc-butoxi)carbonil]imino}({[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino})metil]carbamato de terc-butilo: Una solución del Ejemplo 12 (0,02 g, 0,037 mmol) y ((terc-butoxicarbonil)imino)(1H-pirazol-1-il)metil]carbamato de (Z)-terc-butilo (0,013 g, 0,041 mmol) en DMF (1 ml) y DIEA (0,013 ml, 0,074 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener 192A (0,014 g, 37,3 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Ejemplo 192: A 192A (0,014 g, 0,014 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 192 (1,94 mg, 17,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 2,80 - 2,54 (m, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 1,07 - 0,86 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 579,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,18 min, pureza = 99,7 %.

## Ejemplo 193

(10R,14S)-5-amino-4-bromo-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de 2 TFA

5



Ejemplo 193: Una solución del Ejemplo 12 (0,015 g, 0,028 mmol), 2-cloropirazina (0,016 g, 0,140 mmol) y 2-bromopirazina (0,022 g, 0,140 mmol) en DMF (0,8 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 60 min, y después la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 193 (7,4 mg, 31,0 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,67 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,39 (dd, *J* = 12,4, 4,5 Hz, 1H), 3,69 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,90 - 2,55 (m, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,36 - 1,23 (m, 1H), 1,12 - 1,00 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 615,1 (M+H)<sup>+</sup>, 617,0 (M+2+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,80 min, pureza = 99,2 %.

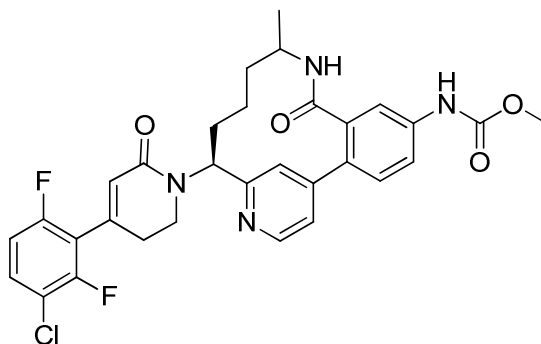
10

15

## Ejemplo 194

N-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8-oxo-9,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, diastereómero B, sal de TFA

20



25

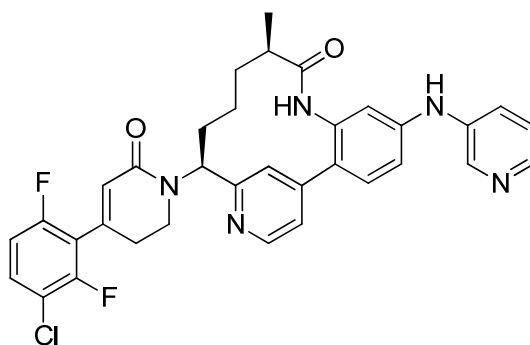
El Ejemplo 194 se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 24, reemplazando prop-2-en-1-amina por but-3-en-2-amina en la etapa 24E. Además, en la etapa 24F, los diastereómeros se separaron mediante cromatografía de fase normal. Se usó el diastereómero que se eluyó de manera más lenta, denominado diastereómero B, para preparar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,71 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,54 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,50 (dd, *J* = 10,6, 4,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 4H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,79 (dt, *J* = 17,7, 5,7 Hz, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 595,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,00 min, pureza = 100 %.

30

## Ejemplo 195

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[[piridin-3-il]amino]-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de 3 TFA

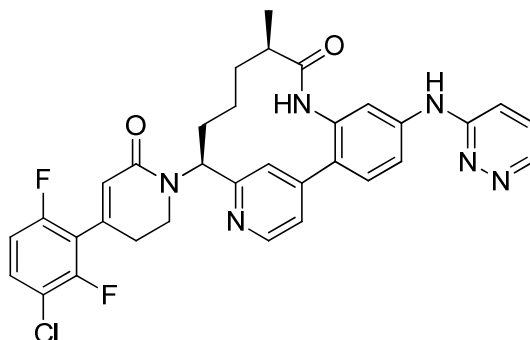
35



5 El Ejemplo 195 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 93, reemplazando 2-cloropirazina por 3-bromopiridina. Un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (ddd, *J* = 8,8, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,54 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,48 (dd, *J* = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 3,85 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,74 (ddd, *J* = 12,4, 9,7, 5,4 Hz, 1H), 2,86 - 2,68 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,26 (ddt, *J* = 16,1, 13,0, 3,3 Hz, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 1H), 1,10 - 0,92 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 614,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,10 min, pureza = 98,1 %.

## Ejemplo 196

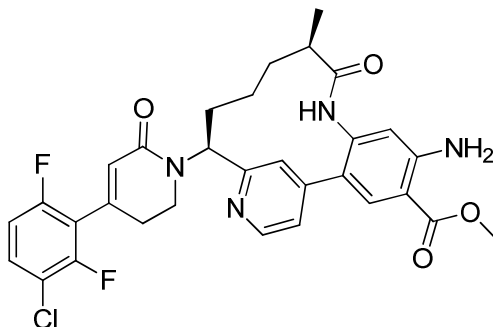
15 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[[piridazin-3-il]amino]-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de 2 TFA



20 El Ejemplo 196 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 93, reemplazando 2-cloropirazina por 3-cloropiridazina. Un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,88 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,71 (m, 5H), 7,54 (td, *J* = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,43 (dd, *J* = 12,3, 4,6 Hz, 1H), 3,87 - 3,70 (m, 2H), 2,90 - 2,60 (m, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 1H), 1,11 - 0,93 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 615,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 5,33 min, pureza = 99,9 %.

## Ejemplo 197

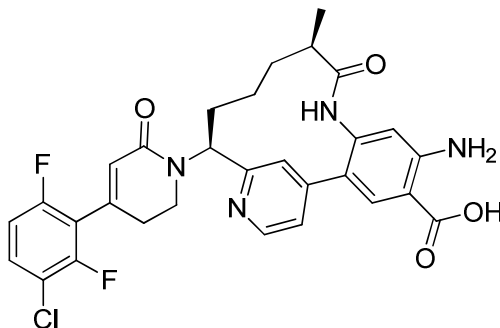
30 (10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxilato de metilo, sal de 2 TFA



En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra agitadora y un condensador de reflujo, se añadieron acetato de paladio (II) (6,77 mg, 0,030 mmol), DPPF (0,017 g, 0,030 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,125 g, 0,905 mmol), TEA (0,042 ml, 0,302 mmol), el Ejemplo 61 (libre de TFA) (0,2 g, 0,302 mmol) y acetonitrilo (4 ml)/MeOH (2 ml). El recipiente se sometió al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces. Después, se hizo burbujear monóxido de carbono (CO) en la solución a través de una aguja durante 3 min, y la mezcla se calentó en un globo de CO a 70 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo un sólido amarillo (0,153 g). Una porción de este sólido (32 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 197 (0,029 g) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,32 (dd, *J* = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,80 - 2,61 (m, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,15 - 1,88 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,99 - 0,85 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 595,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,67 min, pureza = 99,6 %.

#### 15 Ejemplo 198

Ácido (10R,14S)-5-amino-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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxílico, sal de 2 TFA



20

A una solución del Ejemplo 197 (0,053 g, 0,089 mmol) en THF (1 ml)/agua (1 ml), se añadieron unas pocas gotas de MeOH, seguido de NaOH 1 N (0,356 ml, 0,356 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 198 (0,036 g, 49,3 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,68 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (td, *J* = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,35 (dd, *J* = 12,2, 4,7 Hz, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,93 - 2,59 (m, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,13 - 1,89 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,43 - 1,30 (m, 1H), 1,08 - 0,86 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 581,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,03 min, pureza = 98,7 %.

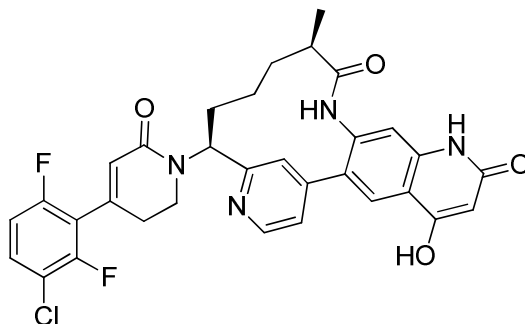
25

30

#### Ejemplo 199

(14R,18S)-18-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-hidroxi-14-metil-8,12,20-triazatetraciclo[17,3.1,0<sup>2,11</sup>,0<sup>4,9</sup>]tricoso-1(23),2,4(9),5,10,19,21-heptaen-7,13-diona, sal de TFA

35



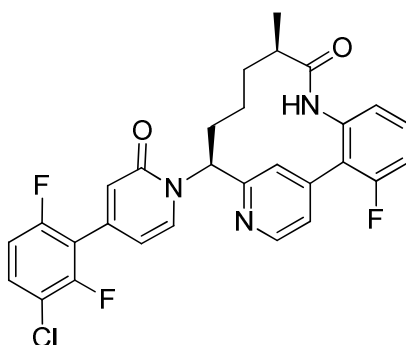
199A: (14R,18S)-18-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-metoxi-14-metil-8,12,20-triazatetraciclo[17,3.1,0<sup>2,11</sup>,0<sup>4,9</sup>]tricoso-1(23),2,4(9),5,10,19,21-heptaen-7,13-diona, sal de TFA: Una solución del Ejemplo 197 (0,02 g, 0,034 mmol) y (trifenilfosforaniliden)etona (0,020 g, 0,067 mmol) en THF (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Después, la reacción se calentó en el microondas a 180 °C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo 199A (0,009 g, 36,5 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 619,2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 199: Una mezcla de 199A (0,009 g, 0,012 mmol) en HCl 6 N (1 ml, 6,00 mmol) se calentó en el microondas a 100 °C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (dos veces) produjo el Ejemplo 199 (1,5 mg, 16,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,52 (dd, *J* = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,76 (ddd, *J* = 12,4, 9,7, 5,4 Hz, 1H), 2,88 - 2,61 (m, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 - 0,82 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 605,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,00 min, pureza = 99,5 %.

## 10 Ejemplo 200

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-3-fluoro-10-metil-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA 8,16-



15

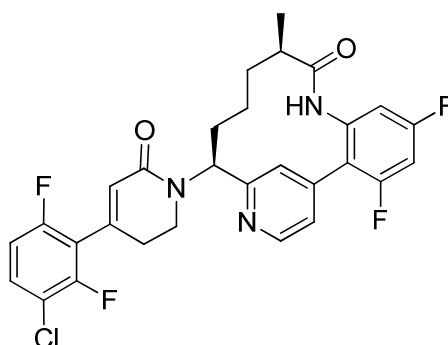
Ejemplo 200: En un vial que puede cerrarse herméticamente que contenía el Ejemplo 80 (0,02 g, 0,031 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,582 mg, 3,06 μmol) en DMSO (1 ml), se añadieron 3-yodopiridina (0,013 g, 0,061 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,040 g, 0,122 mmol). El vial se sometió al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces, después el vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 200 (4,24 mg, 20,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 3H), 7,25 (ddd, *J* = 9,7, 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (dd, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,54 - 1,34 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,86 - 0,70 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 538,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 9,35 min, pureza = 99,5 %.

20

25

## Ejemplo 201

30 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



35

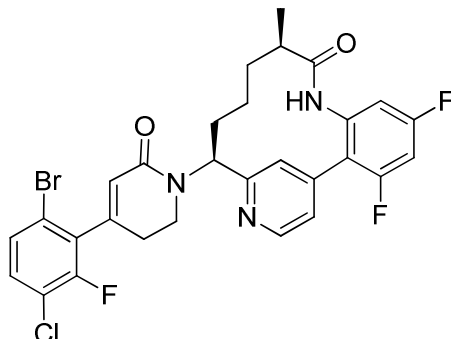
El Ejemplo 201 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 80, reemplazando 2-bromo-3-fluoroanilina en la etapa 80A por 2-cloro-3,5-difluoroanilina.. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,76 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,54 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 10,5, 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (dt, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,47 (dd, *J* = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,78 (ddd, *J* = 12,5, 9,5, 5,5 Hz, 1H), 2,89 - 2,68 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 - 0,76 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 558,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,50 min, pureza = 98,8 %.

40

## Ejemplo 202

(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

5



El Ejemplo 202 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 80, reemplazando 2-bromo-3-fluoroanilina en la etapa 80A por 2-cloro-3,5-difluoroanilina y reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 4H), 7,12 (ddd, *J* = 10,2, 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,95 (dt, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 5,92 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 12,7, 4,7 Hz, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 2,72 - 2,48 (m, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,48 - 1,19 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,93 - 0,79 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 618,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,95 min, pureza = 98,8 %.

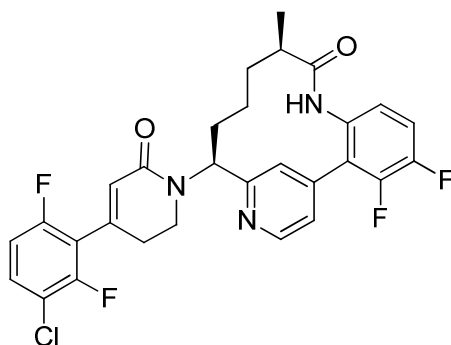
10

## 15 Ejemplo 203

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,4-difluoro-

10-metil-8,16-

diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



20

El Ejemplo 203 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 80, reemplazando 2-bromo-3-fluoroanilina en la etapa 80A por 2-cloro-3,4-difluoroanilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,54 (dd, *J* = 12,5, 4,6 Hz, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,78 (ddd, *J* = 12,4, 9,2, 5,6 Hz, 1H), 2,85 - 2,66 (m, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,51 - 1,18 (m, 2H), 1,04 - 0,83 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 558,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,64 min, pureza = 99,9 %.

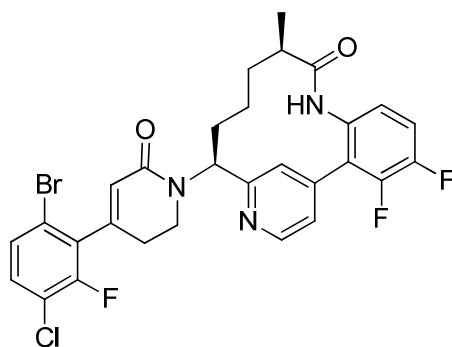
25

## Ejemplo 204

30

(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

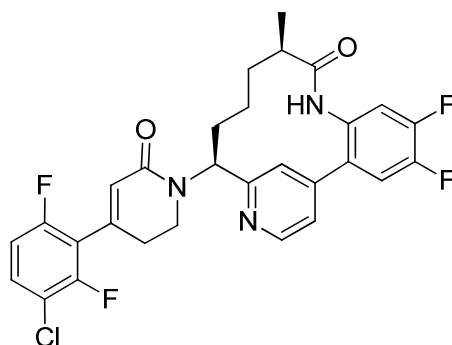




5 El Ejemplo 204 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 80, reemplazando 2-bromo-3-fluoroanilina en la etapa 80A por 2-cloro-3,4-difluoroanilina y reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 2. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,16 (ddd,  $J = 8,9, 4,5, 1,9$  Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,56 (dd,  $J = 12,3, 4,6$  Hz, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 1H), 3,85 (ddd,  $J = 12,4, 9,1, 5,7$  Hz, 1H), 2,78 - 2,48 (m, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,51 - 1,16 (m, 2H), 1,04 - 0,85 (m, 4H). EM (IEN)  $m/z$ : 618,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 9,27 min, pureza = 100 %.

#### 10 Ejemplo 205

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

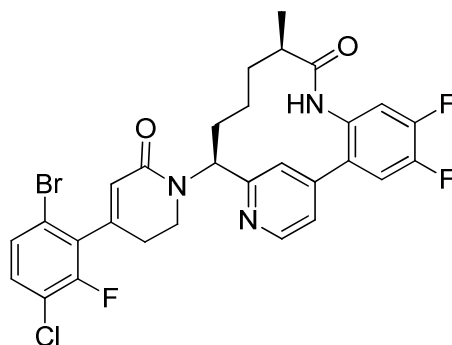


15

20 El Ejemplo 205 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 80, reemplazando 2-bromo-3-fluoroanilina en la etapa 80A por 2-bromo-4,5-difluoroanilina. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,78 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,31 (dd,  $J = 11,0, 7,5$  Hz, 1H), 7,09 (td,  $J = 9,3, 1,9$  Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,47 (dd,  $J = 12,4, 4,7$  Hz, 1H), 3,88 (dt,  $J = 12,3, 6,3$  Hz, 1H), 3,75 (ddd,  $J = 12,4, 9,6, 5,5$  Hz, 1H), 2,87 - 2,67 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 1H), 1,03 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,97 - 0,84 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 558,3 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 8,15 min, pureza = 99,8 %.

#### 25 Ejemplo 206

(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0 $^{2,7}$ ]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

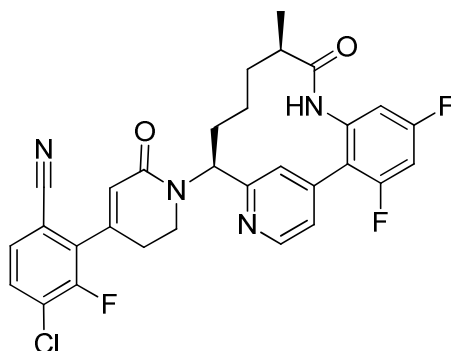


30

El Ejemplo 206 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 80, reemplazando 2-bromo-3-fluoroanilina en la etapa 80A por 2-bromo-4,5-difluoroanilina y reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 10,9, 7,4 Hz, 1H), 5,94 - 5,91 (m, 1H), 5,49 (dd, J = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,81 (ddd, J = 12,4, 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,80 - 2,55 (m, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 1H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,97 - 0,82 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 618,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,73 min, pureza = 99,7 %.

Ejemplo 207

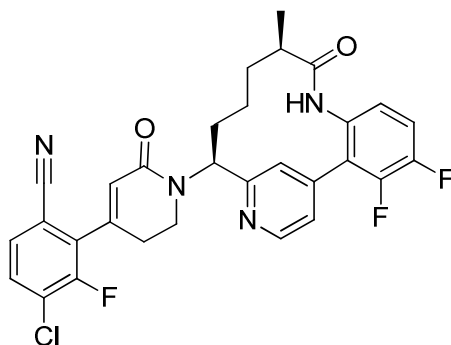
4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-3,5-difluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenzonitrilo, sal de TFA



Ejemplo 207: La mezcla del Ejemplo 202 (0,012 g, 0,019 mmol) y cianuro de zinc (2,277 mg, 0,019 mmol) en DMF (0,7 ml) se sometió al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces; luego se añadieron bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (0,991 mg, 1,939 μmol) y zinc (0,380 mg, 5,82 μmol), y el vial se cerró herméticamente. La reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 0,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 207 (3,27 mg, 24,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,76 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 3H), 7,19 (ddd, J = 10,3, 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 9,1, 1,7 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,52 (dd, J = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 - 0,71 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 565,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,90 min, pureza = 99,9 %.

Ejemplo 208

4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-3,4-difluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenzonitrilo, sal de TFA

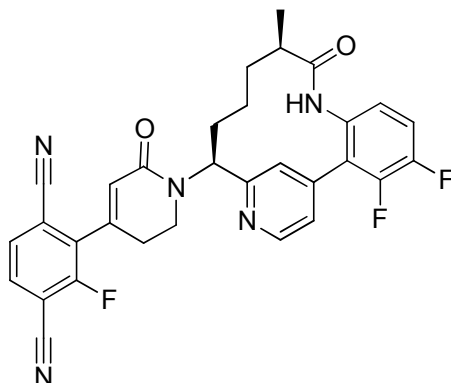


El Ejemplo 208 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207, reemplazando el Ejemplo 202 por el Ejemplo 204. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 4H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,8, 4,4, 1,8 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,57 (dd, J = 12,5, 4,6 Hz, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,31 - 1,18 (m, 1H), 1,05 - 0,81 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 565,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,17 min, pureza = 99,1 %.

Ejemplo 209

2-{1-[(10R,14S)-3,4-difluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-

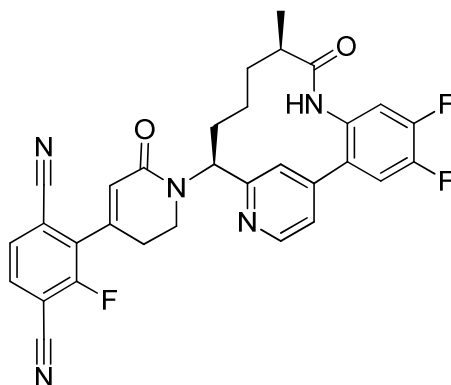
il]-6-oxo-1,2,3,6- tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobencen-1,4- dicarbonitrilo, sal de TFA



- 5 El Ejemplo 209 se obtuvo como un subproducto en el procedimiento descrito en el Ejemplo 208. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,78 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,16 (ddd, *J* = 8,9, 4,4, 1,7 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,56 (dd, *J* = 12,3, 4,6 Hz, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 2,92 - 2,71 (m, 2H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 1H), 1,33 - 1,18 (m, 1H), 1,05 - 0,81 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 556,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,39 min, pureza = 99,9 %.

#### Ejemplo 210

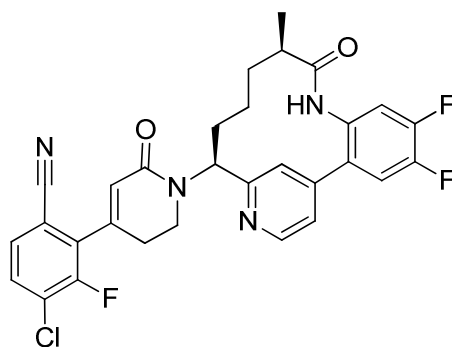
- 15 2-{1-[(10R,14S)-4,5-difluoro-10-metil-9-oxo-8,16- diazatri-ciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6- tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobencen-1,4- dicarbonitrilo, sal de TFA



- 20 El Ejemplo 210 se obtuvo como un subproducto de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207, reemplazando el Ejemplo 202 por el Ejemplo 206 y usando 1,5 eq. de cianuro de zinc. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,78 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,9, 6,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 10,9, 7,4 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,52 (dd, *J* = 12,5, 4,6 Hz, 1H), 3,95 (dt, *J* = 12,2, 6,0 Hz, 1H), 3,81 (ddd, *J* = 12,4, 9,6, 5,5 Hz, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,07 - 1,85 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,97 - 0,81 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 556,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,06 min, pureza = 99,7 %.

#### Ejemplo 211

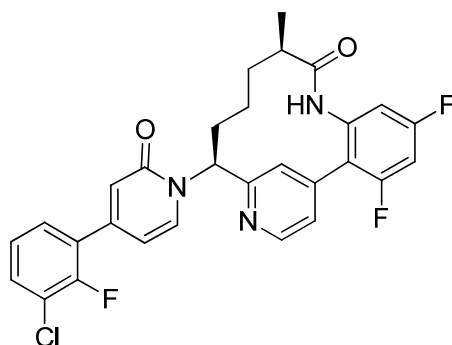
- 30 4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-4,5-difluoro-10-metil-9- oxo-8,16-diazatri-ciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6- tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenzonitrilo, sal de TFA



5 El Ejemplo 211 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207, reemplazando el Ejemplo 202 por el Ejemplo 206 y usando menos cianuro de zinc (0,45 eq.). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,77 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 7,90 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 4H), 7,30 (dd,  $J$  = 11,0, 7,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,52 (dd,  $J$  = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,80 (ddd,  $J$  = 12,4, 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,90 - 2,71 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 1,03 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 0,96 - 0,82 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 565,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 7,73 min, pureza = 99,8 %.

#### 10 Ejemplo 212

(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-3,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13,3.1.0 $^{2,7}$ ]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA



15

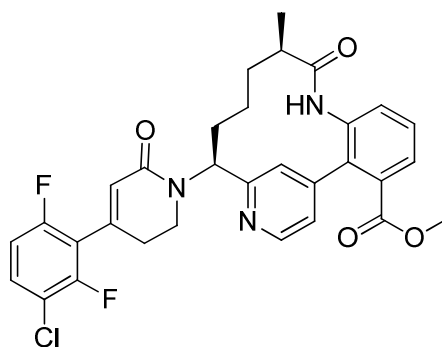
Una mezcla del Ejemplo 202 (0,02 g, 0,032 mmol), 28 % de hidróxido de amonio acuoso (0,058 ml, 0,420 mmol), óxido de cobre (I) (0,925 mg, 6,46  $\mu\text{mol}$ ) y carbonato de potasio (0,013 g, 0,097 mmol) en DMF (0,5 ml) se hizo burbujear con Ar durante unos pocos minutos, después el vial se cerró herméticamente. La reacción se calentó a 95  $^\circ\text{C}$  durante 18 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Ejemplo 212 (5,84 mg, 26,7 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,68 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 3H), 7,28 (td,  $J$  = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,13 (ddd,  $J$  = 10,2, 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dt,  $J$  = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 2H), 6,10 (dd,  $J$  = 12,5, 5,1 Hz, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,55 - 1,34 (m, 2H), 0,96 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 0,83 - 0,63 (m, 1H). EM (IEN)  $m/z$ : 538,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (método A): TR = 9,82 min, pureza = 96,9 %.

20

25

#### Ejemplo 213

30 (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(7),3,5,15,17-hexaen-3-carboxilato de metilo, sal de TFA



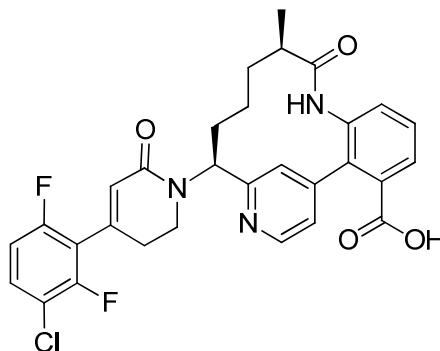
213A: 2-cloro-3-nitrobenzoato de metilo: A la solución de ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (1 g, 4,96 mmol), DMF (0,02 ml, 0,258 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,478 ml, 5,46 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente después de la adición. Después de 3 h, se añadió gota a gota metanol (10 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice, que se eluyó con una mezcla 50 % de acetato de etilo/n-hexanos. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1 g, 93 % de rendimiento). EM (IEN)  $m/z$ : 216,0 (M+H)<sup>+</sup>.

213B: 3-amino-2-clorobenzoato de metilo: A la solución de 213A (1 g, 4,64 mmol) en MeOH (23,19 ml), se añadieron cloruro de amonio (2,481 g, 46,4 mmol) y zinc en polvo (1,516 g, 23,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite, enjuagándola con MeOH. El filtrado se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 213B (0,85 g, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 186,0 (M+H)<sup>+</sup>.

El Ejemplo 213 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 80, reemplazando 2-bromo-3-fluoroanilina en la etapa 80A por 213B. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 90 °C, δ 8,57 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J$  = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (dd,  $J$  = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (td,  $J$  = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J$  = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,52 (dd,  $J$  = 12,2, 4,5 Hz, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,66 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,61 - 1,52 (m, 1H), 1,22 - 0,96 (m, 3H), 0,93 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 580,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 7,16 min, pureza = 98,8 %.

#### Ejemplo 214

Ácido (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-3-carboxílico, sal de TFA

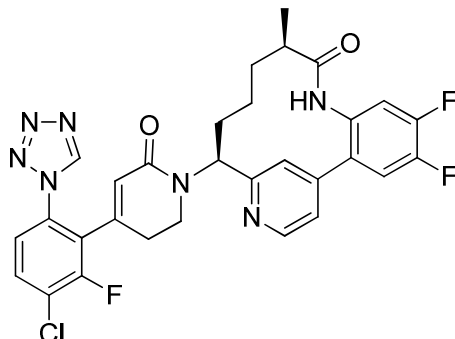


Ejemplo 214: A la solución del Ejemplo 213 (0,007 g, 10,09 μmol) en THF (1 ml) se añadieron unas pocas gotas de MeOH, seguido de NaOH 1 N (0,050 ml, 0,050 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se inactivó con HCl 1 N. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 214 (0,0055 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, con dos gotas de D<sub>2</sub>O, 120 °C) δ 8,56 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (td,  $J$  = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,53 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J$  = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (td,  $J$  = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J$  = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,54 (dd,  $J$  = 12,2, 4,5 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 2,67 (t,  $J$  = 6,7 Hz, 2H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,24 - 1,05 (m, 2H), 1,01 - 0,91 (m, 4H). EM (IEN)  $m/z$ : 566,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,27 min, pureza = 100 %.

## Ejemplo 215

(10R, 14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4- tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6- tetrahidropiridin-1-il]-4,5-difluoro-10- metil- 8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA

5

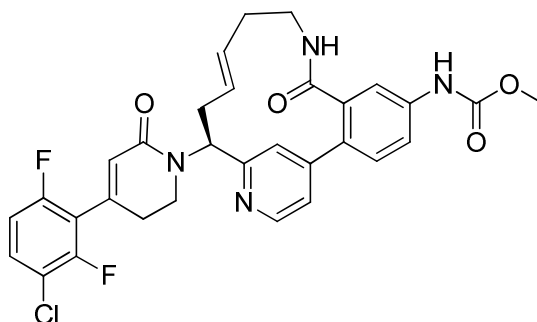


El Ejemplo 215 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 68. Un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 10,9, 7,3 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,62 (ddd, J = 12,5, 9,4, 5,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,48 (m, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 608,4 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 7,26 min, pureza = 98,6 %.

10

## 15 Ejemplo 216

N-[(12E, 15S)-15-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-8-oxo-9,17- diazatriciclo[14,3.1,0<sup>2,7</sup>]icosa-1(20),2(7),3,5,12,16,18-heptaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



20

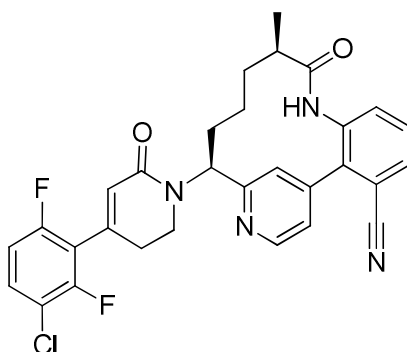
El Ejemplo 216 se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 24, reemplazando prop-2-en-1-amina por but-3-en-1-amina en la etapa 24E y saltando la etapa 24G. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,68 - 8,64 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,70 - 5,61 (m, 1H), 5,55 (dd, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 5,51 - 5,43 (m, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,00 - 2,72 (m, 4H), 2,46 - 2,28 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 593,2 (M+H)<sup>+</sup>.HPLC analítica (método A): TR = 6,49 min, pureza = 99,2 %.

25

## Ejemplo 217

(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-3-carbonitrilo, sal de TFA

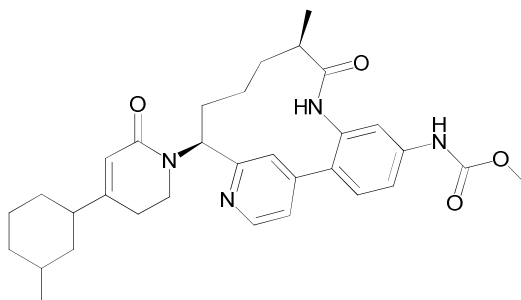
30



El Ejemplo 217 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 80, reemplazando 2-bromo-3-fluoroanilina en la etapa 80A por 3-amino-2-clorobenzonitrilo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) 60 °C, δ 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 4H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,06 (td, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,57 (dd, *J* = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 2,83 - 2,66 (m, 2H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,18 (tt, *J* = 12,8, 5,0 Hz, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,36 - 0,97 (m, 6H). EM (IEN) *m/z*: 547,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,48 min, pureza = 100 %.

10 Ejemplo 218 (isómero 4)

N-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(3-metilciclohexil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3.1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca- 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



15

Ejemplo 128: El Ejemplo 159 se separó mediante el método de cromatografía preparativa quiral (instrumento: Burger Multigram II SFC. Columna: Chiralpak IB, 30 x 250 mm, 5 micrómetros Fase móvil: 30 % de MeOH / 70 % de CO<sub>2</sub>. Condiciones de flujo: 85 ml/min, 150 Bar, 40 °C. Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de inyección: 0,75 ml de ~8 mg/ml en MeOH). Se obtuvieron 4 isómeros.

20

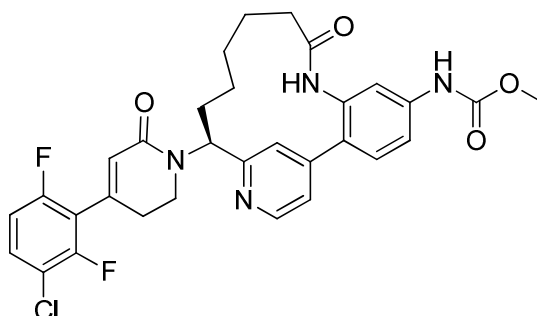
Ejemplo 218 (isómero 4): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,51 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,57 - 5,52 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,57 (m, 5H), 1,47 - 1,31 (m, 6H), 1,30 - 1,17 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,77 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 545,35(M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 2,05 min, pureza = 97,4 %.

25

Ejemplo 219

N-[(15S)-15-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1- il]-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14,3.1,0<sup>2,7</sup>]jicosa- 1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA

30

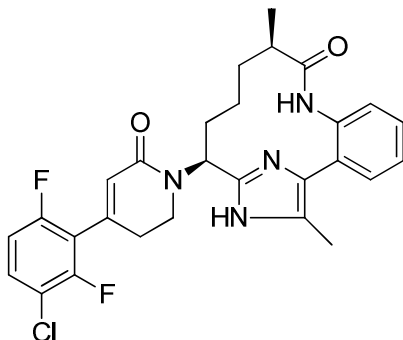


El Ejemplo 219 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando el Intermedio 10

- por ácido pent-4-enoico en la etapa 1G y reemplazando el Intermedio 3 por el Intermedio 1 en la etapa 1K. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,79 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 5,42 (dd, J = 12,7, 3,3 Hz, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 4H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,63 - 1,46 (m, 2H), 1,42 - 1,16 (m, 3H), 0,95 - 0,86 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 595,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 6,72 min, pureza = 99,2 %.

## Ejemplo 220

- 10 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10,17-dimetil-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-ona, sal de TFA

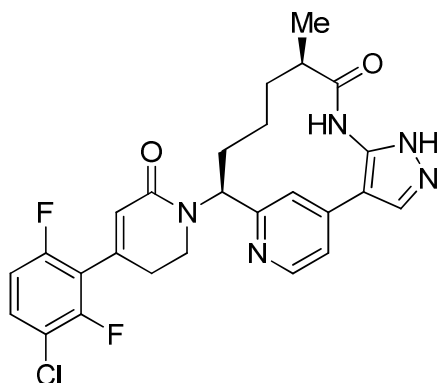


- 15 220A: (10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10,17-dimetil-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-ona: A la suspensión del Ejemplo 160 (0,038 g, 0,064 mmol) en DCM (2,5 ml), se añadió yodotrimetilsilano (0,090 ml, 0,635 mmol) y la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con sulfito de sodio saturado. La capa acuosa turbia se extrajo con DCM hasta quedar transparente (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 10 % de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 220A (0,015 g, 43,7 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. EM (IEN) m/z: 540,3 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 Ejemplo 220: A una solución de 220A (15 mg, 0,028 mmol) en DMF (1 ml), se añadió nitrito de isoamilo (0,011 ml, 0,083 mmol). La reacción se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió más nitrito de isoamilo (0,011 ml, 0,083 mmol), y la reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 65 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante HPLC de fase inversa produjo el Ejemplo 220 (2,39 mg, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,51 (dd, J = 11,6, 6,3 Hz, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,64 - 1,46 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,97 - 0,83 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 525,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 9,41 min, pureza = 97,1 %.

## 35 Ejemplo 221

13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12,3.1,0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona, 2 sal de TFA



40



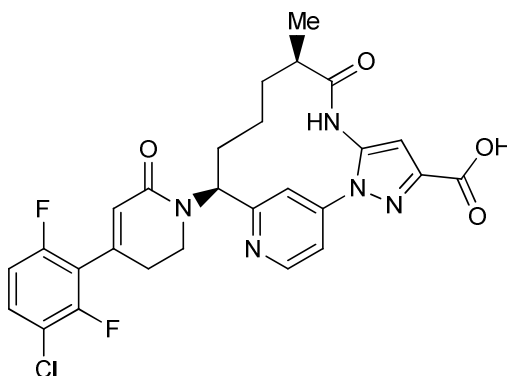
221A. 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-amina: A una solución de 4-bromo-1H-pirazol-5-amina (1 g, 6,17 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, se añadió NaH (0,494 g, 12,35 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta mezcla se añadió SEM-Cl (1,095 ml, 6,17 mmol), se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 221A (1,45 g, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido.

221B. (1-(4-(5-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo: A un tubo cerrado herméticamente, se añadieron 24A (0,05 g, 0,171 mmol), 221A (0,500 g, 1,712 mmol), (DtBPF)PdCl<sub>2</sub> (0,056 g, 0,086 mmol), fosfato de potasio 3 M (1,712 ml, 5,13 mmol) y THF (15 ml). El recipiente de reacción se sometió al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces; luego el tubo se cerró herméticamente, y la reacción se calentó a 130 °C en un microondas durante 30 min. Después de 30 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 221B (0,238 g, 29 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. EM (IEN) *m/z*: 460,3 (M+H)<sup>+</sup>.

El Ejemplo 221 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando 1F en la etapa 1G por 221B. El protocolo de macrociclización adicional en la etapa 1H se realizó como se muestra en la etapa 95C. EM (IEN) *m/z*: 512,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,57 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,13 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,57 (dd, *J* = 11,6, 3,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,58 (m, 2H), 2,88 - 2,67 (m, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,58 - 1,32 (m, 3H) 1,24 - 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): TR = 5,9 min, pureza = >95 %.

#### Ejemplo 222

Ácido (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12,3,1,0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxílico



222A (1-(4-hidrazinilpiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo: En un vial con una tapón superior de teflón, se añadió una solución de 1C (2 g, 7,0 mmol) e hidrazina (35 % en agua) (10 ml, 111 mmol, 15,75 equiv.) en etanol (10 ml). La solución se calentó mediante un bloque de aluminio configurado a 115 °C durante 18 horas. La reacción se concentró para obtener un aceite rosa. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal produjo 222A (1,67 g, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,22 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,57 (dd, *J* = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 5,79 - 5,54 (m, 3H), 5,14 - 4,99 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 9H). EM (IEN) *m/z*: 279,2 (M+H)<sup>+</sup>.

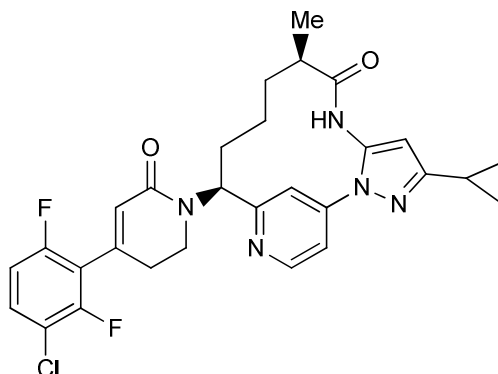
222B: (Z)-1-ciano-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-olato de sodio (0,29 g, 1,8 mmol) se suspendió en una solución de 222A (0,50 g, 1,8 mmol) en etanol (15 ml). Se añadió gota a gota TFA (0,4 ml, 5,39 mmol, 3 equiv.), y el sólido se disolvió lentamente durante el calentamiento a 80 °C. La agitación continuó a 80 °C durante dos horas, y después la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta obtener un aceite, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con amortiguador de fosfato a pH = 7, se separó y se concentró hasta obtener un aceite. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal produjo 222B (0,7 g, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite espeso transparente incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,71 - 8,67 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,56 - 5,42 (m, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 3H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (s a, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,45 - 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 402,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 222: El Ejemplo 222 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando 1F en la etapa 1G por 222B. La hidrólisis del etiléster adicional se realizó como se muestra en el Ejemplo 146. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,32 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,52 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,99 (s a, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,49 (s a, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (s a, 1H), 1,50 (s a, 1H), 1,34 (s a, 1H), 1,15 (s a, 1H), 0,68 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). EM

(IEN)  $m/z$ : 556,1 (M+H). HPLC analítica (método D): TR = 1,45 min, pureza = 95 %.

## Ejemplo 223

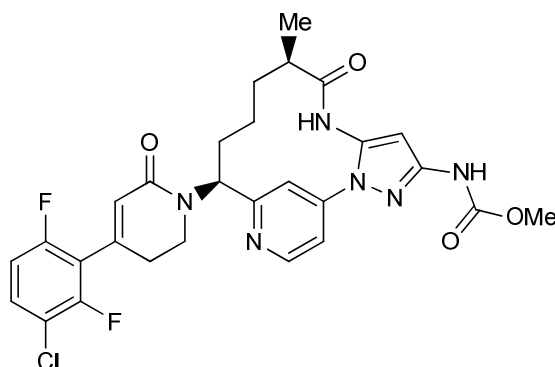
- 5 (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-ciclopropil-9-metil-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12,3,1,0<sup>2,6</sup>]octadeca- 1(18),3,5,14,16-pentaen-8-ona



- 10 Ejemplo 223: El Ejemplo 223 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 222. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,72 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 1H), 7,92 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J$  = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 1H), 7,12 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,62 - 5,51 (m, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,81 - 1,65 (m, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 1H), 1,11 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 1,08 - 1,01 (m, 3H), 0,92 - 0,85 (m, 2H). EM (IEN)  $m/z$ : 552,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TR = 8,5 min, pureza = 99 %.

## Ejemplo 224

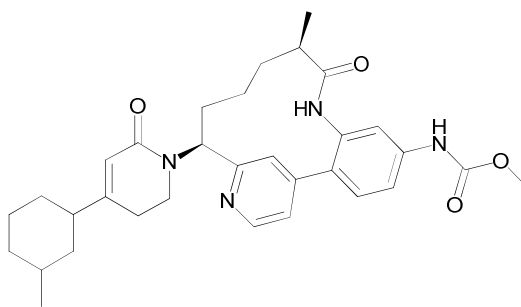
- 20 N-[(9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12,3,1,0<sup>2,6</sup>]octadeca- 1(18),3,5,14,16-pentaen-4-il]carbamato de metilo



- 25 Ejemplo 224: A una solución agitada del Ejemplo 222(0,02 g, 0,036 mmol) en tolueno (0,7 ml), se añadieron trietilamina (0,013 ml, 0,090 mmol) y azida de difenilfosforilo (0,025 g, 0,090 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h, en cuyo momento se añadió metanol (0,01 ml, 0,180 mmol), y la agitación continuó durante 10 minutos. La reacción se concentró hasta obtener un aceite transparente incoloro, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,50 - 10,33 (m, 1H), 10,10 - 10,00 (m, 1H), 8,69 - 8,61 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,54 - 6,46 (m, 1H), 6,14 - 6,04 (m, 1H), 5,75 - 5,62 (m, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,69 (s a, 3H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 30 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,79 - 1,64 (m, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,43 - 1,29 (m, 1H), 0,91 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 585,1 (M+H). HPLC analítica (método D): TR = 1,50 min, pureza = 90 %.

## Ejemplo 225 (isómero 1) y Ejemplo 226 (isómero 2)

- 35 N-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(3-metilciclohexil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13,3,1,0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA



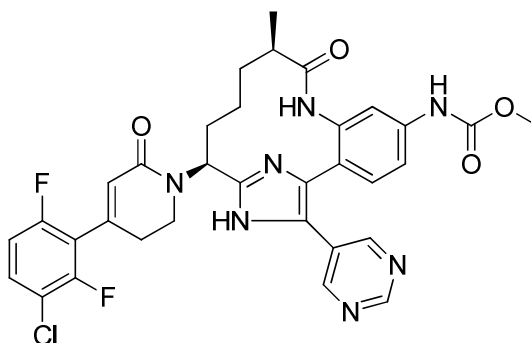
Ejemplo 225 a Ejemplo 226: El Ejemplo 159 se separó mediante el método de cromatografía preparativa quiral (instrumento: Burger Multigram II SFC. Columna: Chiralpak IB, 30 x 250 mm, 5 micrómetros Fase móvil: 30 % de MeOH / 70 % de CO<sub>2</sub>. Condiciones de flujo: 85 ml/min, 150 Bar, 40 °C. Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de inyección: 0,75 ml de ~8 mg/ml en MeOH). Se obtuvieron 4 isómeros.

Ejemplo 225 (isómero 1): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 5H), 1,61 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,31 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,93 - 0,85 (m, 2H). EM (IEN) *m/z*: 545,35(M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 2,05 min, pureza = 97,0 %.

Ejemplo 226 (isómero 2): EM (IEN) *m/z*: 545,35(M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método C): TR = 2,01 min, pureza = 54,0 %.

#### Ejemplo 227

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-17-(pirimidin-5-il)-8,16,18-triazatriciclo-[13,2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo



227A. N-[(10R,14S)-14-amino-17-bromo-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo-[13,2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de 2 TFA:151A (0,99 g, 1,49 mmol) se trató con TFA (4,0 ml) y DCM (20 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador giratorio y después se eliminó de manera azeotrópica TFA con tolueno. El residuo se colocó en alto vacío durante la noche y se usó en la siguiente reacción en el estado en que se encontraba sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 566/568 (M+H)<sup>+</sup>, isótopo de bromo.

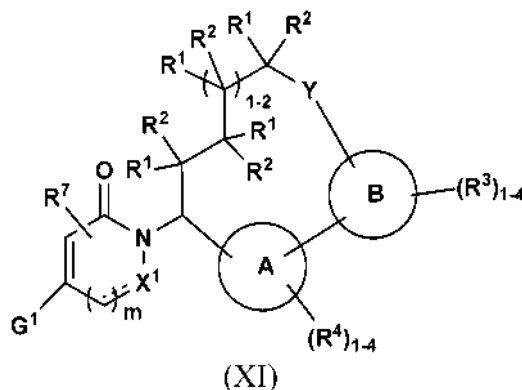
227B. N-[(10R,14S)-17-bromo-14-{N-[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: En un matraz de fondo redondo, se añadieron 227A (1,18 g, 1,49 mmol), DCM (47,9 ml) y TEA (1,45 ml, 10,40 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de agregar el Intermedio 1 (0,301 g, 1,49 mmol). Después de 4 h, se añadieron ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,874 g, 4,46 mmol) y T<sub>3</sub>P (2,83 g, 4,46 mmol). Después de 1 h, la reacción se dividió entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 227B (1,34 g, 95 %). EM (IEN) *m/z*: 946/948 (M+H)<sup>+</sup>, isótopo de bromo.

227C. N-[(10R,14S)-17-bromo-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<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: A la solución de 227B (1,35 g, 1,27 mmol) en MeOH (36,3 ml) a 0 °C, se añadió metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH) (1,454 ml, 6,36 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con solución de fosfato de dipotasio 1,5 (acuosa) y salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en fase normal para obtener 227C (765 mg, 76 %) en forma de un sólido color tostado. EM (IEN) *m/z*: 792/794 (M+H)<sup>+</sup>, isótopo de bromo.

Ejemplo 227: Se añadieron 227C (0,025 g, 0,032 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,016 g, 0,126 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (solución 2,0 M acuosa) (0,079 ml, 0,158 mmol) a dioxano (0,267 ml) y se desgasificaron con un flujo de argón durante 15 minutos. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,46 mg, 4,73 μmol), y la mezcla se irradió a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El grupo SEM se eliminó mediante el tratamiento con 50 % de TFA/DCM durante la noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener el producto deseado (7,2 mg, 29 %). RMN 1H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 9,14 - 9,09 (m, 1H), 9,03 - 8,98 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 6,19 - 6,12 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 4,14 (dt, *J* = 12,0, 6,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, *J* = 12,4, 9,3, 5,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,64 - 1,43 (m, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (método D): RT = 1,43 min, pureza = 95,7 %.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (XI):



5

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

10 el anillo A se selecciona independientemente entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros,

en donde dichos arilo y heterociclo están sustituidos con 1-4  $R^4$ ;

el anillo B se selecciona independientemente entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 10 miembros,

en donde dichos arilo y heterociclo están sustituidos con 1-4  $R^3$ ;

$G^1$  se selecciona independientemente entre un carbociclo  $C_{3-10}$  y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde

dichos carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4  $R^8$ ;

15  $X^1$  se selecciona independientemente entre  $CR^7$  y N;

- - - es un enlace opcional;

Y se selecciona independientemente entre  $-NH-C(O)-$  y  $-C(O)-NH-$ ;

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido

20 con  $R^6$ ), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con  $R^6$ ) y cicloalquilo  $C_{3-5}$  opcionalmente sustituido con  $R^6$ ;

$R^3$  se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, haloalquilo, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido

con  $R^6$ ), alqueno  $C_{2-4}$  (opcionalmente sustituido con  $R^6$ ), alquino  $C_{2-4}$  (opcionalmente sustituido con  $R^6$ ), CN,

$NO_2$ ,  $-(CH_2)_n-OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(N-$

25  $CN)NHR^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ ,  $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-$

$NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ ,  $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$ ,  $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ ,

$-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están

opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ; opcionalmente, dos grupos  $R^3$  adyacentes en el carbociclo y el heterociclo

30 pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con  $R^6$ .

$R^4$  se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,

$-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-C(O)N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en

35 donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ;

$R^5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo,

alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo  $C_{3-10}$  y heterociclo de 4 a 10 miembros, en

donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con  $R^6$ ; como alternativa,  $R^5$  y  $R^5$  junto

40 con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido

con  $R^6$ ;

$R^6$  se selecciona independientemente entre OH, =O,  $-(CH_2)_nNH_2$ ,  $-(CH_2)_nCN$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_n-$

$C(=O)OH$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)O$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n-O$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclo  $C_{3-10}$ ,  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a

45 10 miembros y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están

opcionalmente sustituidos con  $R^{10}$ ;

$R^7$  se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, metilo, etilo e isopropilo;

$R^8$  se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN,  $NH_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo, alquilcarbonilo,

alcoxi, haloalcoxi,  $-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-6 miembros; opcionalmente,

dos grupos  $R^8$  adyacentes en el carbociclo y el heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con

50  $R^{10}$ ;

$R^9$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{10}$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con  $R^{11}$ ), alqueno  $C_{2-6}$ ,

alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-O$ -heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con  $R^{11}$ ), F,

Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_n-O$ alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-(CH_2)_n-OR^{11}$  y  $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$ ;

$R^{11}$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-(CH_2)_n-OH$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo,

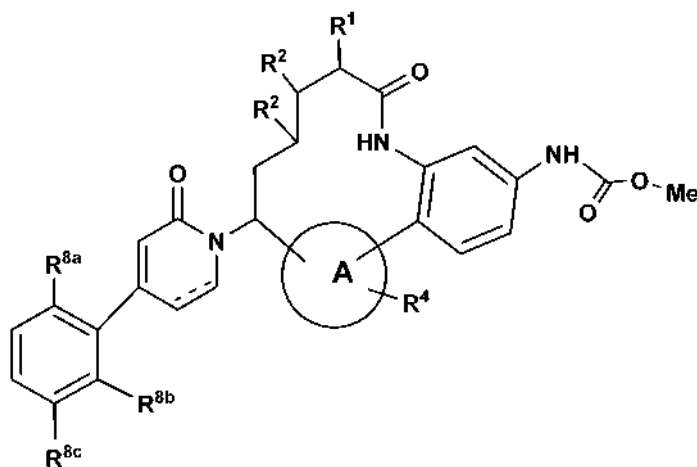
o  $R^{11}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico

opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{12}$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con  $R^{11}$ ;

m es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y 1;

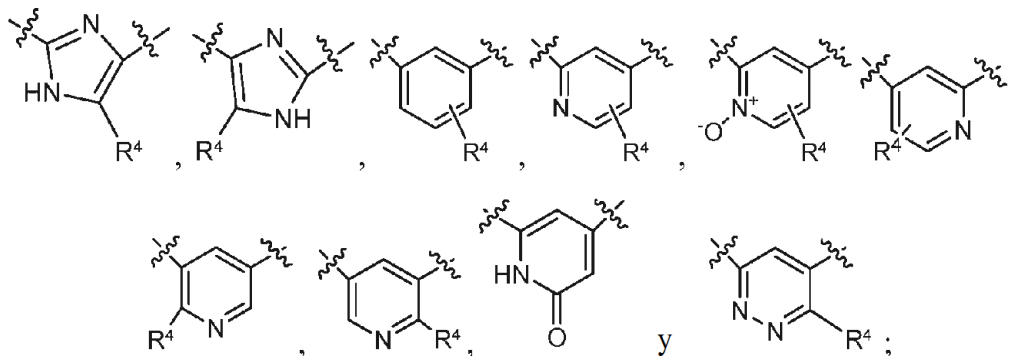
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;  
 p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2 con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



(VIII)

5

en la que el anillo A se selecciona independientemente entre



10

--- es un enlace opcional;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre H, hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H e hidroxilo;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Oalquilo C<sub>1-4</sub> y CN;

15

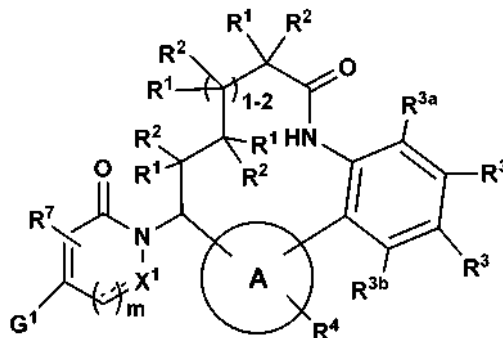
R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl y Br;

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y F; y

R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, F y Cl.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (XII):

20



(XII)

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

el anillo A se selecciona independientemente entre fenilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros;

G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y un heterociclo de 5 a 6 miembros en donde dichos arilo, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R<sup>5</sup>;

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> e hidroxilo;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(N-CN)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(NH)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CHNR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHS(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHS(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes en el carbociclo y el heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>.

R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente entre H y halógeno;

15 R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno y CN;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

20 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, =O, NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están

25 opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

30 Opcionalmente, dos grupos R<sup>8</sup> adyacentes se toman juntos para formar un carbociclo o un heterociclo que comprenden átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>), O y S(O)<sub>p</sub>, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con OH, NH<sub>2</sub>, halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

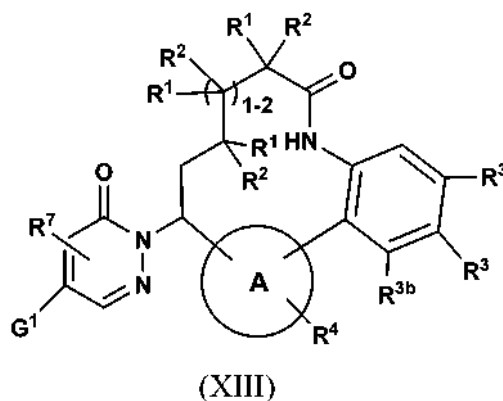
m es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y 1;

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; y

p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

35

3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (XIII):



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

el anillo A se selecciona independientemente entre fenilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros;

G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y un heterociclo de 5 a 6 miembros en donde dichos arilo, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R<sup>3</sup>;

45 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> e hidroxilo;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(N-CN)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(NH)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CHNR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHS(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHS(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

50

R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, C(O)OH y C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

5 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; como alternativa, dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes se toman juntos para formar un carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

10 R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

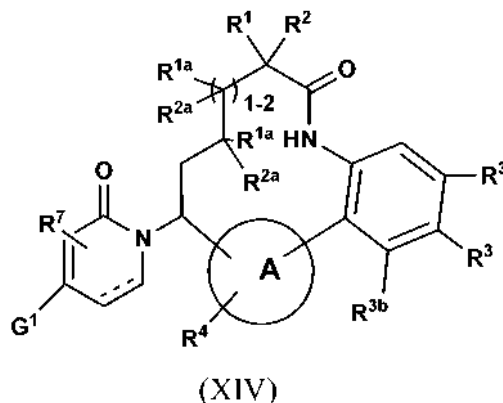
15 Opcionalmente, dos grupos R<sup>8</sup> adyacentes se toman juntos para formar un carbociclo o un heterociclo que comprenden átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>), O y S(O)<sub>p</sub>, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con OH, NH<sub>2</sub>, halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; y

p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

20

4. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (XIV):



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

el anillo A se selecciona entre fenilo, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, piridona y piridazinona;

G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo y oxadiazolilo, cada uno sustituido con 1-4 R<sup>6</sup>;

30

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi e hidroxilo;

R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> se seleccionan independientemente entre H, F e hidroxilo;

35

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alquino C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes forman un heterociclo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, F, CN, C(O)OH y C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

40

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

45

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H y metilo;

50

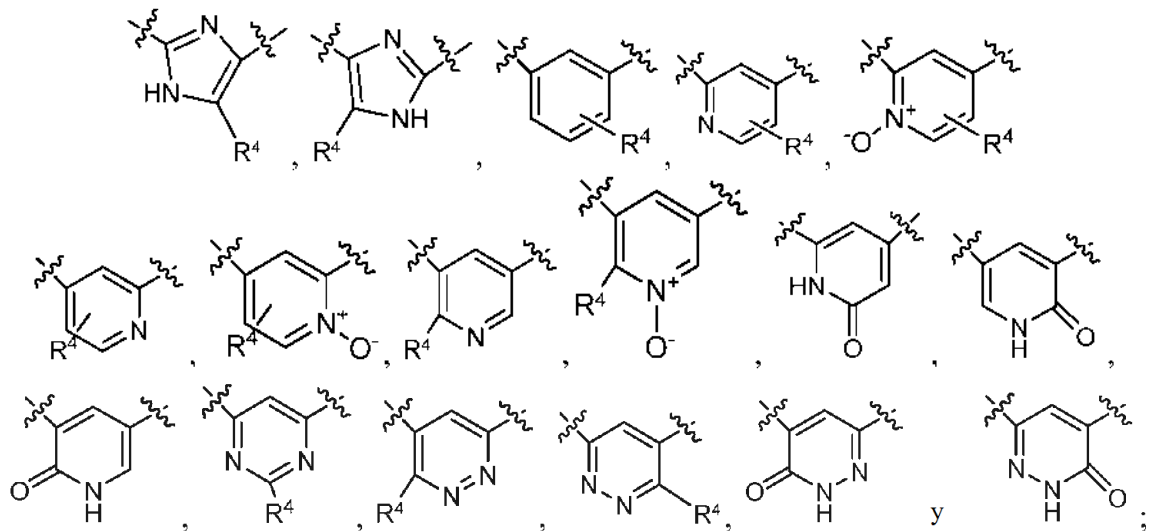
R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros.



5. El compuesto de la reivindicación 4, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

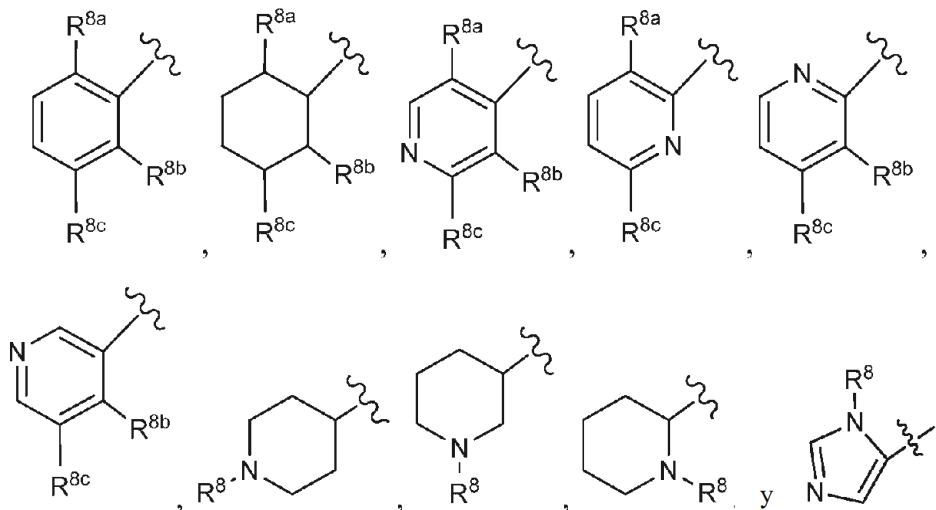
el anillo A se selecciona independientemente entre

5



G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre

10



R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;

R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> se seleccionan independientemente entre H, F y OH;

15 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes forman un heterociclo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

20

R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, F, CN, C(O)OH y C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

25

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

30

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H y metilo;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros.

R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, OC<sub>1-3</sub>alquilo, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y halógeno; y

R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi, NH<sub>2</sub> y haloalcoxi.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>), CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, F, CN, C(O)OH y C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; y

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo de 4 a 10 miembros, -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>.

7. El compuesto de la reivindicación 6, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido C(O)OH), CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4-6 miembros seleccionado entre triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, F, CN, C(O)OH y C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

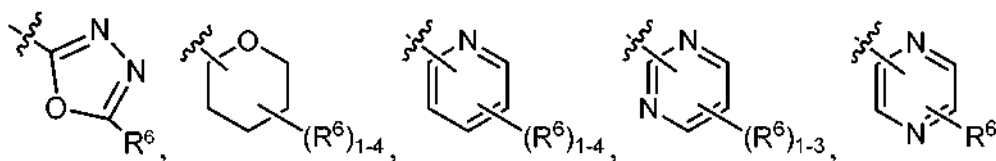
R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4-6 miembros seleccionado entre pirazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, oxanilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>; y

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>.

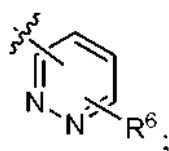
8. El compuesto de la reivindicación 7, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido C(O)OH), CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4-6 miembros seleccionados entre triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NHalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4-6 miembros seleccionados entre



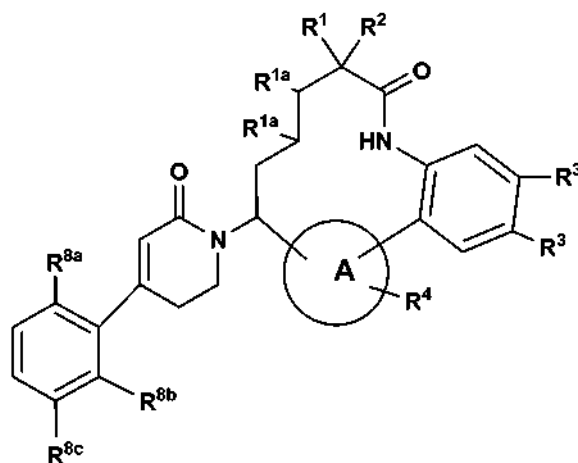
y



R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo de 4 a 10 miembros, -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>.

5

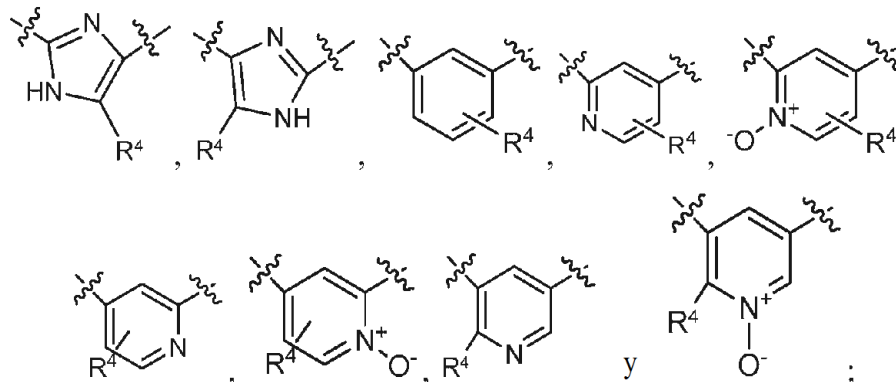
9. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene la Fórmula (XV):



(XV)

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

el anillo A se selecciona independientemente entre



15

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi e hidroxilo;

R<sup>1a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F e hidroxilo;

20

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno C<sub>2-4</sub> (opcionalmente sustituido C(O)OH), CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)OR<sup>5</sup>, -NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4-6 miembros seleccionados entre triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

25

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, F, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

30

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, =O, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

35

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y F;

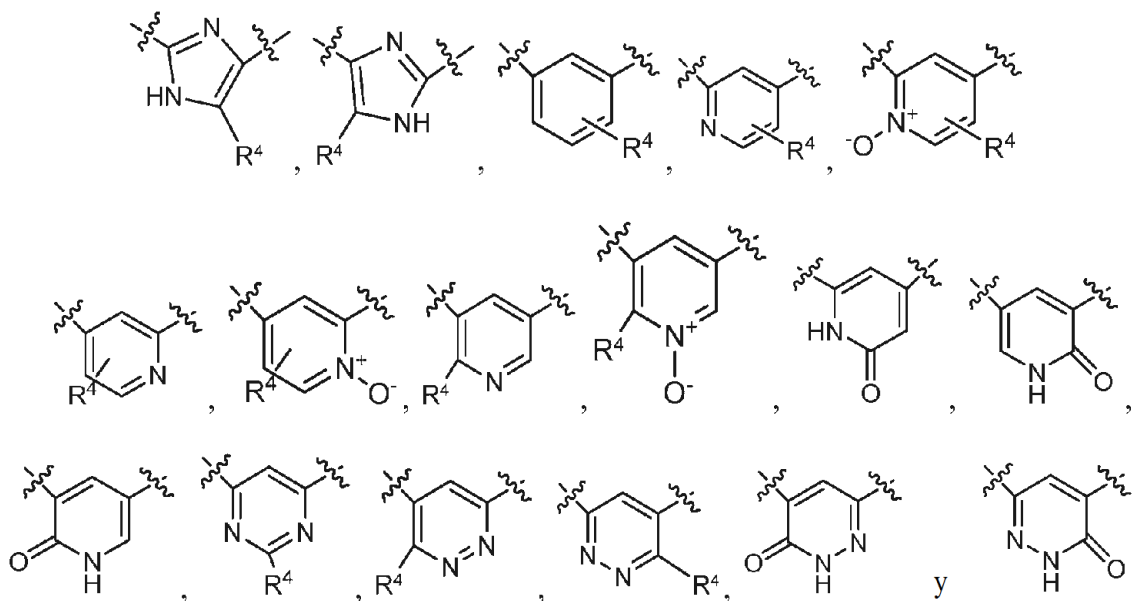
R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH<sub>3</sub>; y  
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

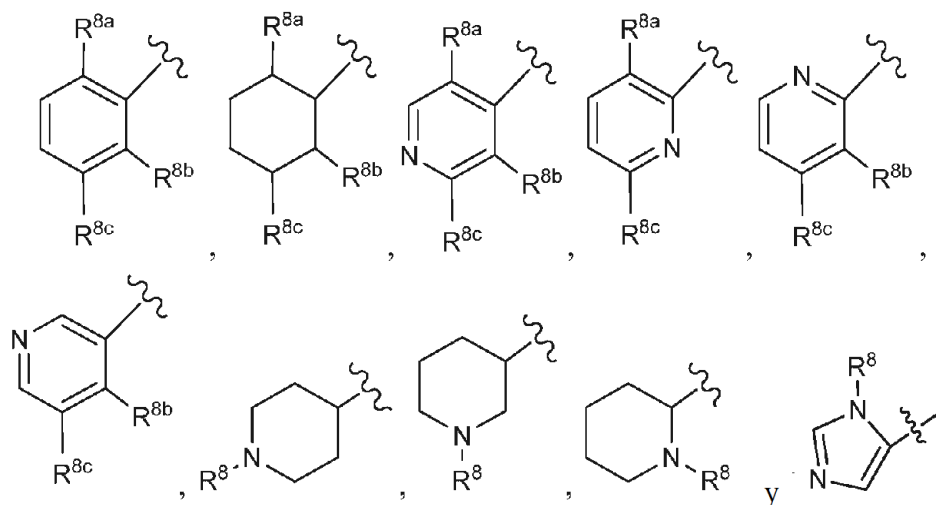
R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros seleccionado entre pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, cada uno opcionalmente sustituido con R<sup>10</sup>;  
R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y F; y  
R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH<sub>3</sub>.

11. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el anillo A se selecciona independientemente entre



el anillo B es un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 1-4 R<sup>3</sup>;  
G<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre



R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, F, metilo, etilo, isopropilo e hidroxilo;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, haloalquilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, alqueno C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, alquino C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(N-CN)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(NH)NHR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>9</sup>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; opcionalmente, dos grupos R<sup>3</sup> adyacentes en el carbociclo y el heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>.

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo C<sub>3-10</sub> y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>; como alternativa, R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre OH, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclo de 4 a 10 miembros, -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros.

R<sup>8a</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclo de 4-6 miembros;

R<sup>8b</sup> se selecciona independientemente entre H y halógeno; y

R<sup>8c</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi, NH<sub>2</sub> y haloalcoxi;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>), F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Oalquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>11</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>;

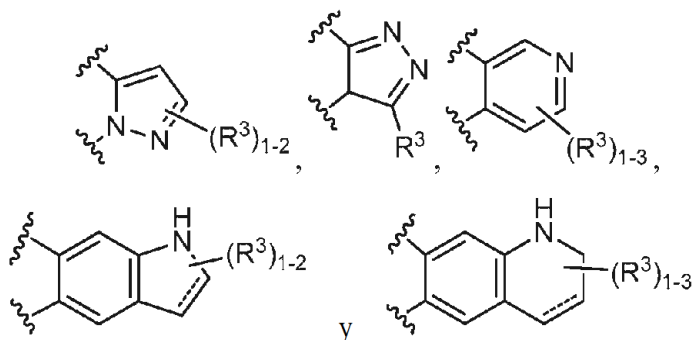
m es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y 1;

n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

12. El compuesto de la reivindicación 11, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el anillo B se selecciona entre



- - - es un enlace opcional;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>6</sup>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup> y carbociclo C<sub>3-10</sub>; y

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>.

13. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (1);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (2);
- 5 *N*-[(10R,14,S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (3);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(2-ciano-6-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (4);
- 10 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (5);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(4-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (6);
- N*-[(R,14S)-14-[4-(3,6-diciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (7);
- 15 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-amino-6-ciano-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (8);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-amino-6-ciano-1,2-benzoxazol-7-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (9);
- 20 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (10);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (11);
- 25 (10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (12);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (13);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (14);
- 30 (10R,14S)-5-cloro-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (15);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(pirimidin-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA (16);
- 35 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-metoxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (17);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (18);
- (10R,14S)-4-cloro-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (19);
- 40 (10R,14S)-4,6-dicloro-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (20);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (21);
- 45 *N*-[(10R,14S)-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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (22);
- (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-5-carbonitrilo, sal de TFA (23);
- N*-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-8-oxo-9,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (24);
- 50 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (25);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (26);
- 55 *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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de *tert*-butilo, sal de TFA (27);
- ácido (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxílico, sal de TFA (28);
- (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida, sal de TFA (29);
- 60 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (30);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (31);
- 65 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (32);

- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carboxamida, sal de TFA (33);
- (14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carboxamida, sal de TFA (34);
- 5 (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carboxamida, sal de TFA (35);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (36);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (37);
- 10 (14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (38);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (39);
- 15 2-(5-[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetoni-trilo, sal de TFA (40);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (41);
- 20 2-(5-[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato de etilo, sal de TFA (42);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (43);
- 25 *N*-[(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (44);
- (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (45);
- (10R,14S)-14-[4-(3,6-diciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (46);
- 30 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (47);
- (10R,14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (48);
- 35 4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzoni-trilo, sal de TFA (49);
- 3-fluoro-2-{1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzoni-trilo, sal de TFA (50);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (51);
- 40 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciclopropil-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (52);
- 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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de 2-(terc-butoxi)etilo, sal de TFA (53);
- 45 *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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de 2-hidroxietilo, sal de TFA (54);
- (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (55);
- (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(piridin-4-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (56);
- 50 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-fenilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (57);
- (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(piridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (58);
- 55 (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA; (59);
- (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (60);
- (10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-yodo-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (61);
- 60 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (62);
- 3-acetil-1-[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]tiourea (63);
- 65 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (64);

- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (65);
- (10R,14S)-14-[4-(6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (66);
- 5 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (67);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (68);
- 10 (10R,14S)-5-bromo-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (69);
- (10R,14S)-5-amino-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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-16-io-16-olato, sal de TFA (70);
- (10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (71);
- 15 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (72);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (73);
- 20 (10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (74);
- 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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]acetamida, sal de TFA (75);
- 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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]metanosulfonamida, sal de TFA (76);
- 25 *N*-[(10R,11E,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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (77);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (78);
- 30 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (79);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (80);
- (14R,18S)-18-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-14-metil-8,12,20-triazatetraciclo[17.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]tricoso-1(23),2,4(9),5,10,19,21-heptaeno-7,13-diona, sal de TFA (81);
- 35 ácido (2Z)-3-[(10R,14S)-5-amino-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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-il]prop-2-enoico, 2 sal de TFA: (82);
- ácido (13R,17S)-17-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6,13-dimetil-12-oxo-7,11,19-triazatetraciclo[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]docosa-1(22),2,4(8),5,9,18,20-heptaeno-5-carboxílico, sal de TFA (83);
- 40 (13R,17S)-17-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-13-metil-7,11,19-triazatetraciclo[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]docosa-1(22),2,4(8),9,18,20-hexaeno-6,12-diona, sal de TFA (84);
- (13R,17S)-17-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6,13-dimetil-7,11,19-triazatetraciclo[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]docosa-1(22),2,4(8),5,9,18,20-heptaen-12-ona, sal de TFA (85);
- (14R,18S)-18-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-14-metil-8,12,20-triazatetraciclo[17.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]tricoso-1(23),2(11),3,9,19,21-hexaeno-7,13-diona, sal de TFA (86);
- 45 2-[[[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamoil]acetato de terc-butilo, sal de TFA (87);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(piridin-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA (88);
- 50 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(piridin-4-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA (89);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(pirimidin-4-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA (90);
- (10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA (91);
- 55 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(pirimidin-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA (92);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(pirazin-2-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA (93);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (94);
- 60 (10S,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-(propan-2-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-9-ona, sal de TFA (95);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-(propan-2-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-9-ona, sal de TFA (96);
- 65 *N*-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2 sal de TFA (97);



- N*-[(10R,14S)-14-(4-ciclohexil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (98);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(5-cloropiridin-3-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, bis sal de TFA (99);
- 5 (10S,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-(propan-2-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-9-ona, sal de TFA (100);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, bis sal de TFA (101);
- 10 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (102);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[[5-(furan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]amino]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (103);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(6-ciano-2-fluoro-3-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (104);
- 15 ácido (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-5-carboxílico, sal de TFA (105);
- ácido (14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-5-carboxílico, sal de TFA (106);
- 20 (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-5-carboxamida, sal de TFA (107);
- (14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-5-carboxamida, sal de TFA (108);
- (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-5-carbonitrilo, sal de TFA (109);
- 25 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (110);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (111);
- 30 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (112);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(2-fluoro-5-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (113);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(2,3-dimetilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (114);
- 35 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (115);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(2-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (116);
- 40 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (117);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (118);
- 45 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (119);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (120);
- 50 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (121);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (122);
- 55 *N*-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (123);
- N*-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (124);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (125);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (126);
- (10R,14S)-5-[(3S,4R,5S,6R)-3-amino-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (127);
- 65 ácido (2S,3S,4S,5R)-6-[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino)-3,4,5-trihidroxi-oxano-2-carboxílico (128);

- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[[{(3R,4S,5R,6R)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-4-metoxioxan-2-il]amino}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (129);
- 5 N-[(3S,4R,5S,6R)-2-[[{(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino}-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-3-il]acetamida (130);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[[{(3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino}-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (131);
- 10 N-[(3R,4S,5S,6R)-2-[[{(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino}-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-3-il]carbamato de terc-butilo (132);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-[[{(3R,4R,5S,6R)-5-[[{(2R,3R,4R,5S,6R)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetil)-5-[[{(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]oxan-2-il]oxi}-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]amino}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (133);
- 15 (2S,3S,4S,5R)-3,4,5-tris(acetiloxi)-6-[[{(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]amino]oxano-2-carboxilato de metilo (134);
- 20 N-[(10R,14S)-17-cloro-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<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (135);
- N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9,11-dioxi-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (136);
- 25 (10R,14S)-4-bromo-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (137);
- (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo (138);
- (10R,14S)-14-[4-(3-ciano-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo (139);
- 30 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (140);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (141);
- 35 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (142);
- (10R,14S)-5-amino-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (143);
- (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (144);
- 40 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (145);
- ácido (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico (146);
- (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (147);
- 45 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (148);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (149);
- 50 4-cloro-3-fluoro-2-[1-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]benzonitrilo (150);
- N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo (151);
- 55 N-[(15S)-15-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-8-oxo-9,17-diazatriciclo[14.3.1.0<sup>2,7</sup>]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (152);
- N-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(3-metilciclohexil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (153);
- N-[(10R,14S)-14-[4-(2-aminopiridin-4-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2 sal de TFA (154);
- 60 N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-14-[6-oxo-4-(piperidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2 sal de TFA (155);
- N-[(10R,14S)-14-[4-(2-cloropiridin-4-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2 sal de TFA (156);
- 65 N-[(10R,14S)-14-[4-(6-cloropiridin-2-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2 sal de TFA (157);

- N*-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(1-metilpiperidin-2-il)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2 sal de TFA (158);
- N*-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(3-metilciclohexil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (159);
- 5 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (160);
- 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-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (161);
- 10 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (162);
- (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (163);
- (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (164);
- 15 (10R,14R)-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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (165);
- ácido (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-4-carboxílico (166);
- 20 ácido (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-4-carboxílico (167);
- (10R,14S)-14-[4-(3,6-diciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-4-carboxilato de metilo (168);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-4-carboxilato de metilo (169);
- 25 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-4-carboxilato de metilo (170);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (171);
- (10R,14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaeno-4-carboxilato de metilo (172);
- 30 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo (173);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (174);
- 35 (10R,14R)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (175);
- (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (176);
- 40 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (177);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (178);
- N*-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (179);
- 45 *N*-[(10S,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-11-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (180);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-6-etinil-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (181);
- N*-[(10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (182);
- 50 *N*-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}fenil)acetamida (183);
- (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (184);
- 55 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (185);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (186);
- 60 ácido (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico (187);
- (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (188);
- (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (189);
- 65 *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (190);

- N*-[(10R,14S)-14-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-17-fluoro-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (191);
- 1-[(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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]guanidina, 2 sal de TFA (192);
- 5 (10R,14S)-5-amino-4-bromo-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA (193);
- N*-[(14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-8-oxo-9,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (194);
- 10 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(piridin-3-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, (195);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-5-[(piridazin-3-il)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, 2 sal de TFA (196);
- (10R,14S)-5-amino-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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxilato de metilo, 2 sal de TFA (197);
- 15 ácido (10R,14S)-5-amino-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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-4-carboxílico, 2 sal de TFA (198);
- (14R,18S)-18-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-5-hidroxi-14-metil-8,12,20-triazatetraciclo[17.3.1.0<sup>2,11,0<sup>4,9</sup></sup>]tricoso-1(23),2,4(9),5,10,19,21-heptaeno-7,13-diona, sal de TFA (199);
- 20 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-3-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (200);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (201);
- (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (202);
- 25 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (203);
- (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (204);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (205);
- 30 (10R,14S)-14-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (206);
- 4-cloro-2-[1-[(10R,14S)-3,5-difluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenzonitrilo, sal de TFA (207);
- 35 4-cloro-2-[1-[(10R,14S)-3,4-difluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenzonitrilo, sal de TFA (208);
- 2-[H(10R,14S)-3,4-difluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenceno-1,4-dicarbonitrilo, sal de TFA (209);
- 2-[H(10R,14S)-4,5-difluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenceno-1,4-dicarbonitrilo, sal de TFA (210);
- 40 4-cloro-2-[1-[(10R,14S)-4,5-difluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenzonitrilo, sal de TFA (211);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-3,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (212);
- 45 (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-3-carboxilato de metilo, sal de TFA (213);
- ácido (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-3-carboxílico, sal de TFA (214);
- 50 (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4,5-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, sal de TFA (215);
- N*-[(12E,15S)-15-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-8-oxo-9,17-diazatriciclo[14.3.1.0<sup>2,7</sup>]icosa-1(20),2(7),3,5,12,16,18-heptaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (216);
- (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<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-3-carbonitrilo, sal de TFA (217);
- 55 *N*-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(3-metilciclohexil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (218);
- N*-[(15S)-15-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0<sup>2,7</sup>]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (219);
- (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10,17-dimetil-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-ona, sal de TFA (220);
- 60 13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona, 2 sal de TFA (221);
- ácido (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxílico (222);
- 65 (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-ciclopropil-9-metil-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-8-ona (223);

N-[(9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-il]carbamato de metilo (224);

N-[(10R,14S)-10-metil-14-[4-(3-metilciclohexil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-oxo-8,16-

5 diazatriciclo[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal de TFA (225) y (226);

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-metil-9-oxo-17-(pirimidin-5-il)-8,16,18-triazatriciclo-[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo (227).

14. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

10 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

15 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

20 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica.

25 18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre 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  
30 provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en donde la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.