

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 256**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26	(2006.01) A61P 7/02	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61K 31/4725	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01) A61K 31/437	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/4375	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 471/10	(2006.01)	
C07D 487/04	(2006.01)	
C07D 487/08	(2006.01)	
C07D 487/10	(2006.01)	
C07D 491/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2012 PCT/US2012/059969**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13056060**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012 E 12778913 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2766346**

54 Título: **Compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos como inhibidores del factor XIA**

30 Prioridad:

14.10.2011 US 201161547292 P

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

19.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 625 256 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos como inhibidores del factor XIa

5 **Campo de la invención**

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

10

Antecedentes de la invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la causa principal de muerte en los países desarrollados a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH, del inglés *low molecular weight heparins*) y pentasacáridos sintéticos y de agentes antiplaquetarios tales como la aspirina y el clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina inhibe la maduración postraduccional de los factores de coagulación VII, IX, X y de la protrombina, y ha demostrado ser eficaz en la trombosis tanto venosa como arterial. Sin embargo, su uso está limitado debido a su estrecho índice terapéutico, la lenta aparición del efecto terapéutico, numerosas interacciones alimentarias y con fármacos, y una necesidad de seguimiento y ajuste de la dosis. De este modo, el descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de una amplia gama de trastornos tromboembólicos se ha vuelto cada vez más importante.

15

20

25

30

35

Un enfoque consiste en inhibir la generación de trombina dirigiéndose a la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El Factor XIa es una serina proteasa plasmática que interviene en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* por la unión del factor tisular (TF, del inglés *tissue factor*) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa el factor IX (FIX) y al factor X (FX) que conduce a la producción de factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de que esta vía sea inactivada por el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI, del inglés *tissue factor pathway inhibitor*). El proceso de coagulación se propaga después adicionalmente mediante la activación por retroalimentación de los factores V, VIII y XI mediante cantidades catalíticas de trombina. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) El estallido resultante de trombina convierte el fibrinógeno en fibrina que se polimeriza para formar el marco estructural de un coágulo de sangre, y activa las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Por tanto, el factor XIa desempeña un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y es, de este modo, una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

Sumario de la invención

40

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

45

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

50

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

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

55

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en terapia.

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

60

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

Estas y otras características de la invención se explicarán detalladamente a medida que continúe la divulgación.

65

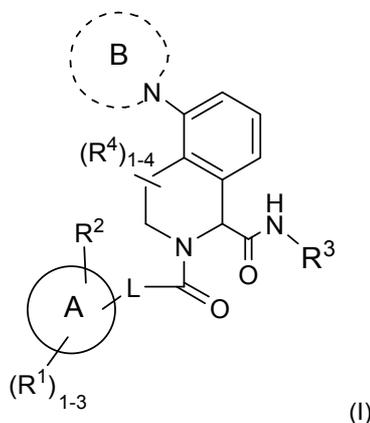
Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra por referencia a los dibujos adjuntos que se describen a continuación.

- 5 La Figura 1 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo observados y calculados (temperatura ambiente) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) de la forma HC1:SA-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.
- 10 La Figura 2 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo observados y calculados (temperatura ambiente) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) de la forma H.5-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.
- La Figura 3 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo observados ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) de la forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.
- 15 La Figura 4 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma HC1:SA-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.
- La Figura 5 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.
- 20 La Figura 6 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma H.5-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.
- La Figura 7 es un termograma de análisis termogravimétrico de la forma HC1:SA-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.
- 25 La Figura 8 es un termograma de análisis termogravimétrico de la forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.
- La Figura 9 es un termograma de análisis termogravimétrico de la forma H.5-1 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.
- 30 La Figura 10 es un diagrama del espectro de CPMASA C-13 de la forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino. Las bandas laterales giratorias se etiquetan como "ssb" (del inglés *spinning sidebands*).
- 35 La Figura 11 es un diagrama del espectro de CPMAS F-19 (con desacoplamiento de protones) de la forma P13 del ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino. Las bandas laterales giratorias se etiquetan y se confirmaron mediante la variación de la velocidad de giro.

Descripción detallada de la invención**I. COMPUESTOS DE LA INVENCION**

- 45 En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



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

50

el anillo A es carbociclo C_{3-6} ;

- el anillo B es heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR⁶, O y S(O)_p; opcionalmente, el anillo B forma un anillo condensado o un anillo espiro con un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en NR⁶, O y S(O)_p; el anillo B, incluyendo el anillo condensado o anillo espiro, está sustituido con 1-3 R⁵;
- L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂- y -CH₂NH-;
- R¹, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO-alquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -SO₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;
- R² se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂ y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};
- R^{2a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂O-alquilo C₁₋₄, -CH₂NH₂-, CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂-, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂-, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄) y -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;
- R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R^{3a}, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a} o -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^f, O y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a};
- R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₆), CON(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONHCO₂-alquilo C₁₋₄-, -CONH-alquilen C₁₋₄-NHCO(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-CONH₂-, -NHCO-alquilo C₁₋₄-, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -alquilen C₁₋₄-NHCO₂-alquilo C₁₋₄-, R^f, CONHR^f y -CO₂R^f;
- R⁴, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo y alquilo C₁₋₄;
- R⁵, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, NO₂, alcoxi C₁₋₄-, -OCO(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂-, -(CH₂)₂CONH₂-, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄)₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CO-alquilo C₁₋₄-, -NR⁹CO₂-alquilo C₁₋₄-, -NR⁹CONH(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂-alquilo C₁₋₄-, -NR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, R⁸-, -OR⁸-, -O-alquilen C₁₋₄-R⁸-, -COR⁸-, -CO₂R⁸-, -CONR⁹R⁸-, -NR⁹COR⁸-, -NR⁹CO₂R⁸ y -NR⁹CON R⁹R⁸;
- R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄-, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂-, -CO-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, -(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂-, R⁸-, -COR⁸-, -CO₂R⁸ y -CONR⁹R⁸;
- R⁷, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄-, CO-alquilo C₁₋₄-, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂-alquilo C₁₋₄-, fenilo, bencilo y -CO₂-alquilen C₁₋₄-arilo;
- R⁸, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^d, O y S(O)_p; en la que dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con =O;
- R⁹, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;
- R¹⁰, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, OH y alquilo C₁₋₄;
- R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄-, CO-alquilo C₁₋₄-, CO₂-alquilo C₁₋₄ y CO₂Bn;
- R^d se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄-, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂-alquilo C₁₋₄-, CO₂Bn, R^f y CONHR^f;
- R^e se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄-, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂-, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂-, CONH(alquilo C₁₋₄), -CONHPh, -CON(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), R^f, COR^f, CO₂R^f y CONHR^f;
- R^f se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆-, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^c, O y S(O)_p; en el que cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^g;
- R^g se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄-, OH, alcoxi C₁₋₄ y NHCO(alquilo C₁₋₄);
- n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
- p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

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

el anillo A es carbociclo C₃₋₆;

el anillo B es heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR⁶, O y S(O)_p; opcionalmente, el anillo B forma un anillo condensado o un anillo espiro con un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en NR⁶, O y S(O)_p; el anillo B, incluyendo el anillo condensado o anillo espiro, está sustituido con 1-3 R⁵;

L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰- y -C≡C-;

R¹, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₂, -O(alquilo C₁₋₄), CN, -CH₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;

R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CO₂H y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 1-2 R^{2a};

R^{2a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂O-alquilo C₁₋₄ y -CH₂NH₂;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R^{3a}, carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 1-3 R^{3a} y heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR⁷, O y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 1-3 R^{3a};

R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₄, -CN, -NH₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONHCO₂-alquilo C₁₋₄, -CONH-alquilen C₁₋₄-NHCO(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-CONH₂, -NHCO-alquilo C₁₋₄, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), R⁸, -CONHR⁸ y -CO₂R⁸;

R⁴, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo y alquilo C₁₋₄;

R⁵, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, NO₂, alcoxi C₁₋₄, -OCO(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CON(alquilo C₁₋₄)-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CO-alquilo C₁₋₄, -NR⁹CO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁹CONH(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸, -OR⁸, -O-alquilen C₁₋₄-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸ y -NR⁹CON R⁹R⁸;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CO-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸ y -CONR⁹R⁸;

R⁷, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y -CO₂-alquilen C₁₋₄-arilo;

R⁸, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en el que dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con =O;

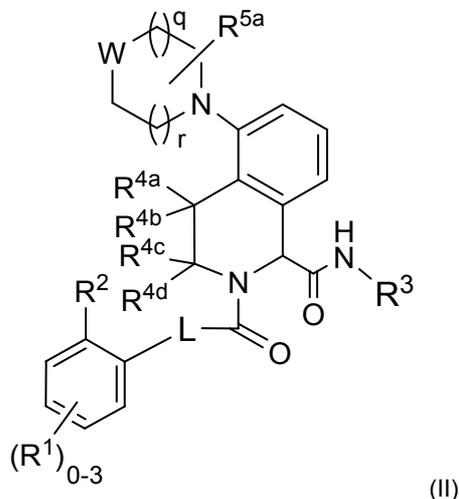
R⁹, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;

R¹⁰, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;

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

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

45 En un tercer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula (II):

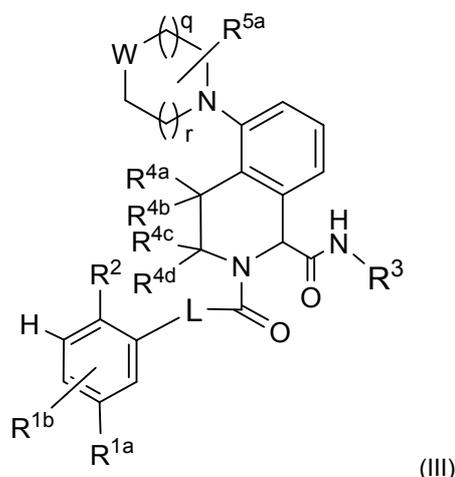


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance

del segundo aspecto, en la que:

- W se selecciona entre el grupo que consiste en CR^{5b}R^{5c}, O, S(O)_p y NR⁶;
 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H, F y alquilo C₁₋₄;
 5 R^{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y =O;
 R^{5b} y R^{5c} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂,
 -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -OCO-alquilo C₁₋₄, -O-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -
 CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸, -OR⁸, -COR⁸ y -CO₂R⁸;
 10 opcionalmente, R^{5b} y R^{5c} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7
 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N,
 NR⁶, O y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sin sustituir o sustituido con =O.
 q, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2; y
 r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

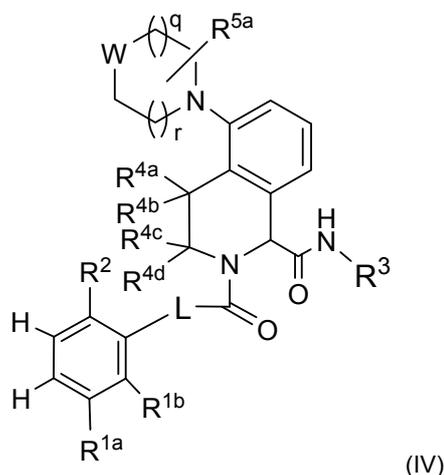
- 15 En un cuarto aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula (III):



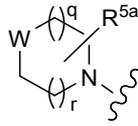
- 20 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del tercer aspecto, en la que:

- R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₂ y metoxi;
 R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;
 R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, CN, OH, alcoxi C₁₋₄, -CHF₂, -CF₃, -
 25 OCHF₂, -CO(alquilo C₁₋₄), triazol sustituido con R^{2a} y tetrazol sustituido con R^{2a};
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-2
 R^{3a}, heterociclo sustituido con 1-2 R^{3a}; en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en:
 piperidinilo, piridilo, indolilo y indazolilo.

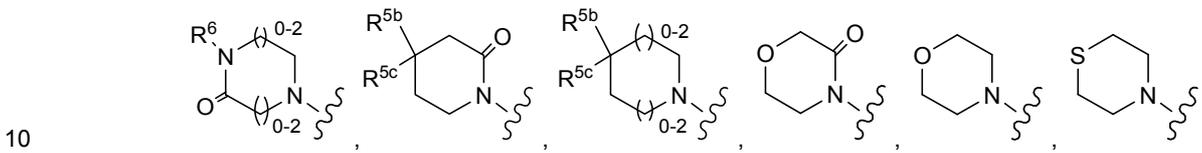
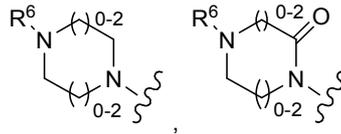
- 30 En un quinto aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula (IV):



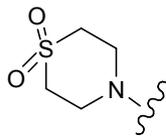
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del cuarto aspecto, en la que:



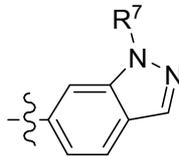
5 se selecciona entre el grupo que consiste en:



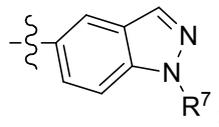
10 y



15 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} ,

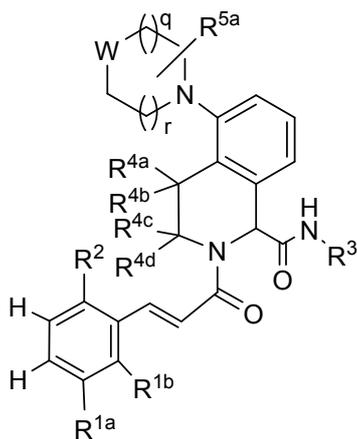


20 y



25 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-4} .

En un sexto aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula (V):

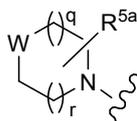


(V)

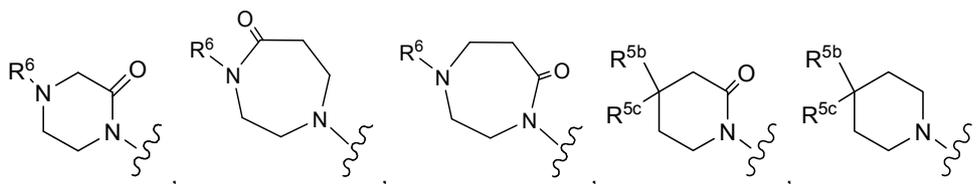
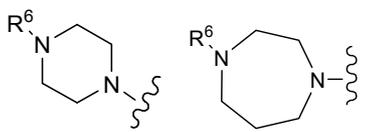
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del quinto aspecto, en la que:

5

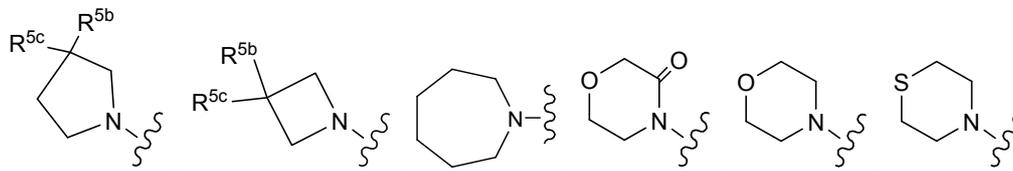
R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} y piridilo sustituido con 1-2 R^{3a};



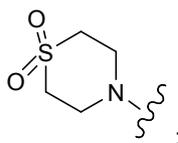
10 se selecciona entre el grupo que consiste en:



15



y



20

R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CN, NH₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂; -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), R^f, -CONHR^f y -CO₂R^f;

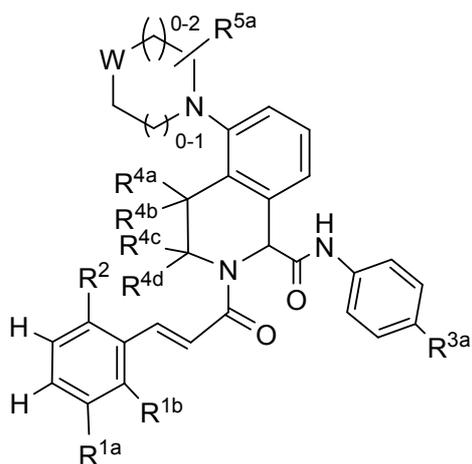
25

R^{5b} y R^{5c} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -OCO-alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONR^g(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R^g, -OR^g, -COR^g y -CO₂R^g;

opcionalmente, R^{5b} y R^{5c} junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR⁶, O y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sin sustituir o sustituido con =O; y

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH₂, -(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸, -COR⁸ y -CO₂R⁸.

En un séptimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula (VI):



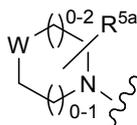
(VI)

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

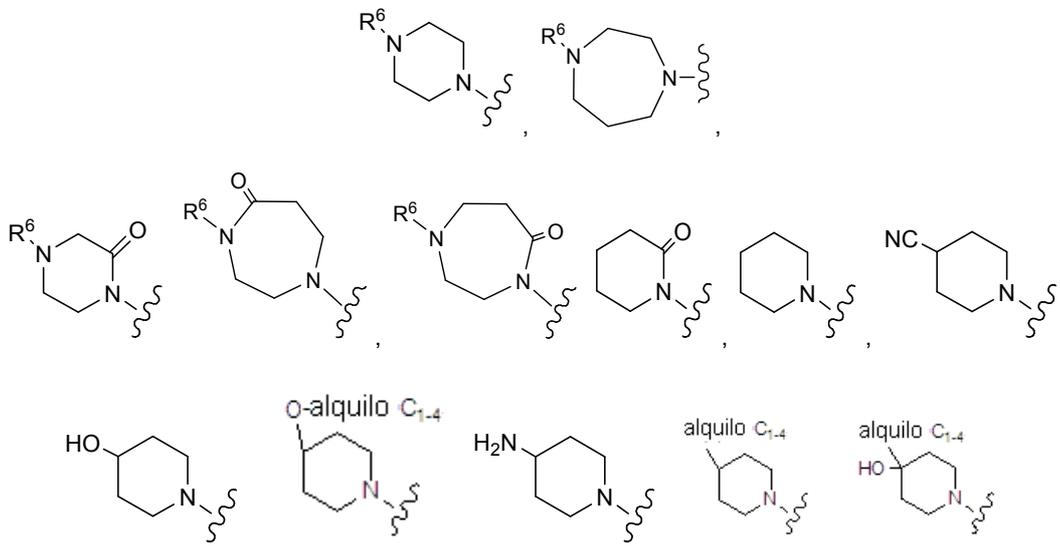
R^{1b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;

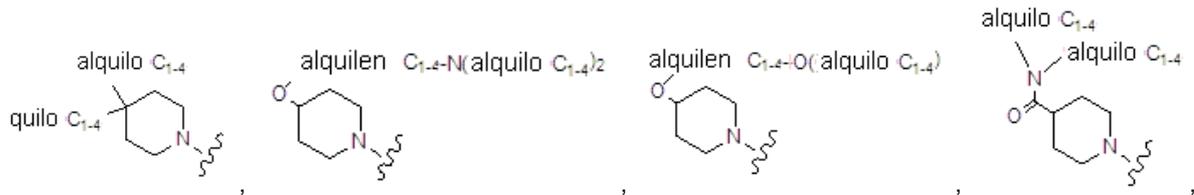
R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, CN, CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CO₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CO₂(CH₂)₁₋₂Ph y -CO₂(CH₂)₁₋₂triazol.

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

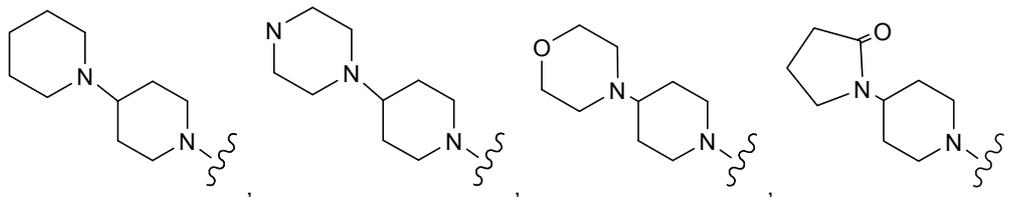
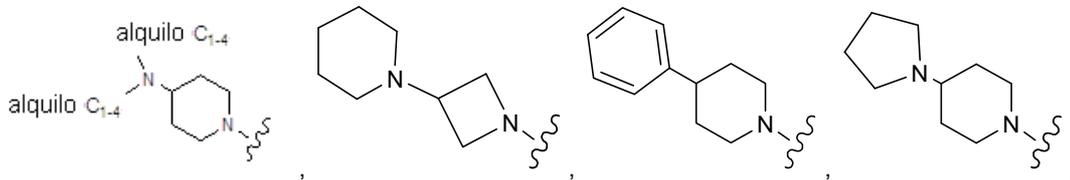
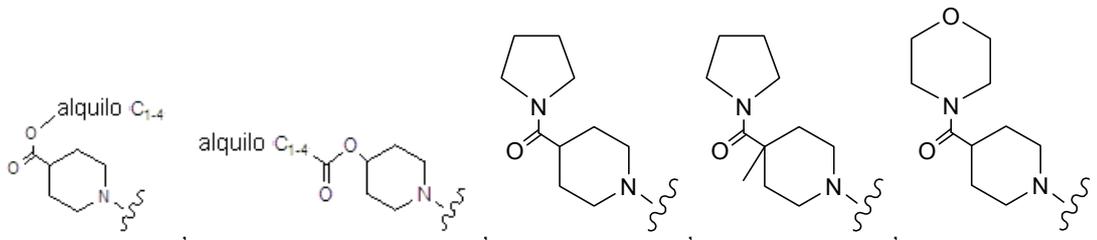


se selecciona entre el grupo que consiste en:

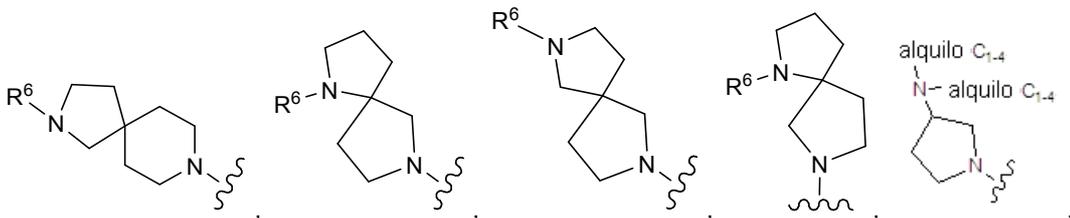
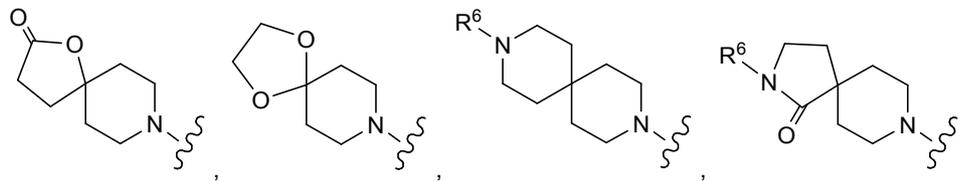




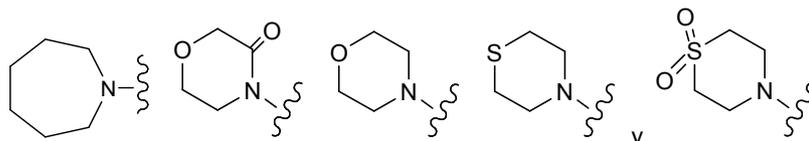
5



10



15

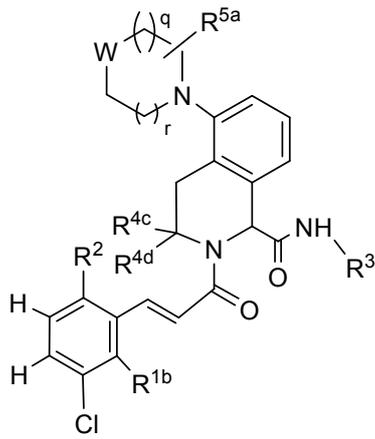


R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, CN, CO_2H , $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CO_2(i-Pr)$, $-CO_2(t-Bu)$, $-CO_2(n-Bu)$, $-CO_2(i-Bu)$, $-NHCO_2Me$, $-CO_2CH_2(phenilo)$, $-CO_2(cicloalquilo C_{3-6})$ y $-CO_2(CH_2)_2-triazol$; y

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-CO_2(alquilo C_{1-4})$, $-CO(alquilo C_{1-4})$, $-COCH_2N(alquilo C_{1-4})_2$, $-(CH_2)_2N(alquilo C_{1-4})_2$, $-CONH(alquilo C_{1-4})$, $-CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4})$, $-CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})_2$, $-CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4})$, $-CH_2Ph$ y $-CO_2-alquilen C_{1-4}-Ph$.

20

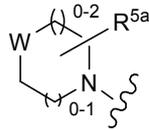
En un noveno aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula (VII):



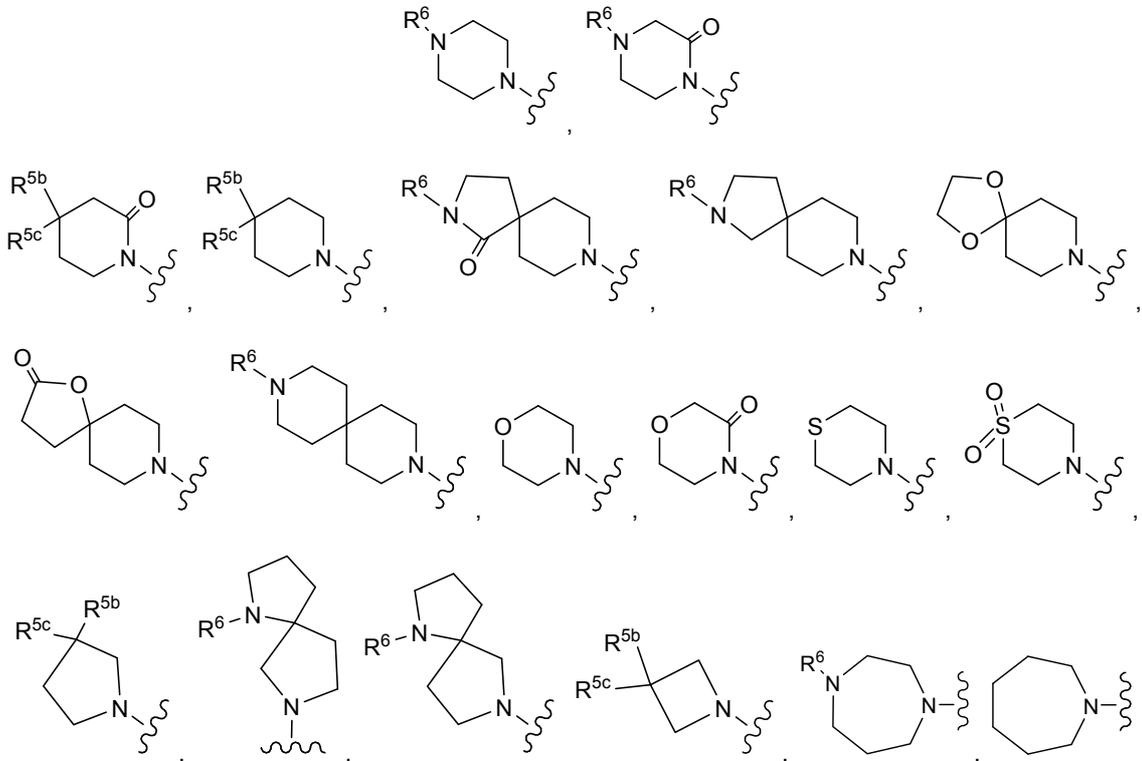
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del segundo aspecto, en la que:

5

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;

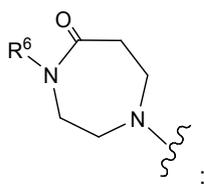


10 se selecciona entre el grupo que consiste en:



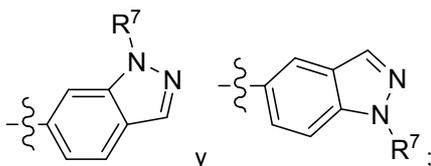
15

20 y



R² se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ y tetrazol;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, ciclohexilo,

5

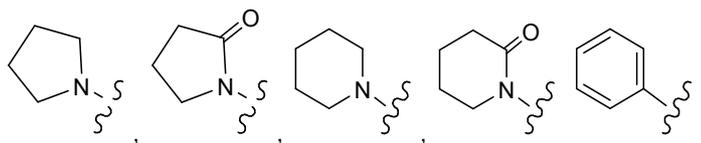


R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, CN, CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), -NHCO₂Me, -CO₂(CH₂)₂-triazol y -CO₂(ciclohexilo);

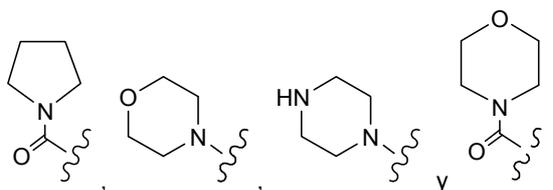
10

R^{4c} y R^{4d} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H y Me;

R^{5b} y R^{5c} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H, F, Me, Et, *i*-propilo, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -O(CH₂)N(Me)₂, -O(CH₂)OMe,



15



R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butilo), -COMe, -CONHMe, -CONH(CH₂)₂CO₂Et, CONH(CH₂)₂N(Me)₂, -CO₂CH₂Ph, -(CH₂)₂N(Me)₂ y -CH₂Ph; y

20

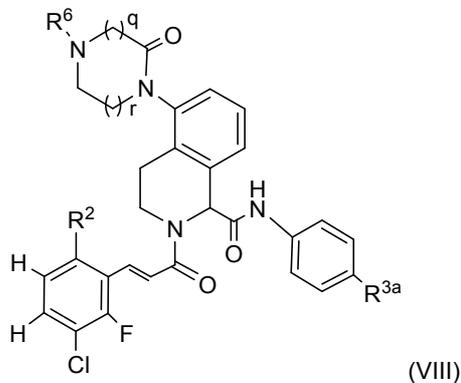
R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en: Me;

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

r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

En un décimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula (VIII):

25



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

30

R² se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ y tetrazol;

R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: F, Cl, CN, CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -

CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu) y -NHCO₂Me;

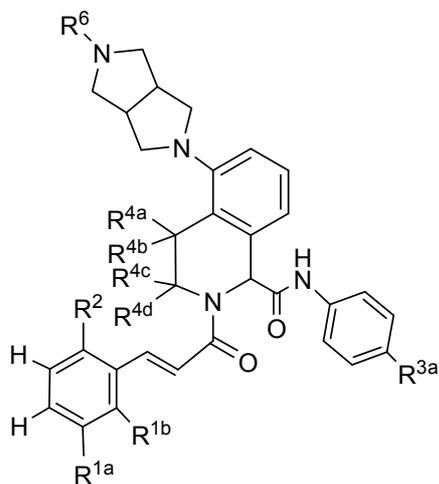
R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butilo), -COMe y -CONHMe;

q es 1 o 2; y

r es 1 o 2.

5

En un decimoprimer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula (VIII):



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

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Cl, alquilo C₁₋₂ y metoxi;

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;

15 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, -CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH(alquilo C₁₋₄) y -CO(CH₂)₀₋₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Et y -CO₂(*t*-Bu).

20

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

el anillo B es heteroarilo o heterociclo unido, conteniendo cada uno átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, NH, O y S(O)_p y cada uno sustituido con 1-3 R⁵;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, -CO(alquilo C₁₋₄), OH, -O(alquilo C₁₋₄), -OCHF₂, -CHF₂, -CF₃, triazol y tetrazol, en el que dicho triazol y tetrazol están sustituidos con 0-2 R^{2a}; y

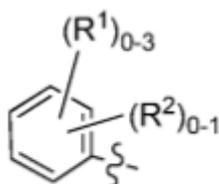
25 R⁵, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸ y -COR⁸.

30

En otra realización, el anillo A es fenilo.

En otra realización, el anillo A es ciclohexilo.

En otro aspecto, el anillo A es

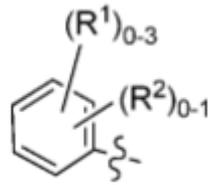


35

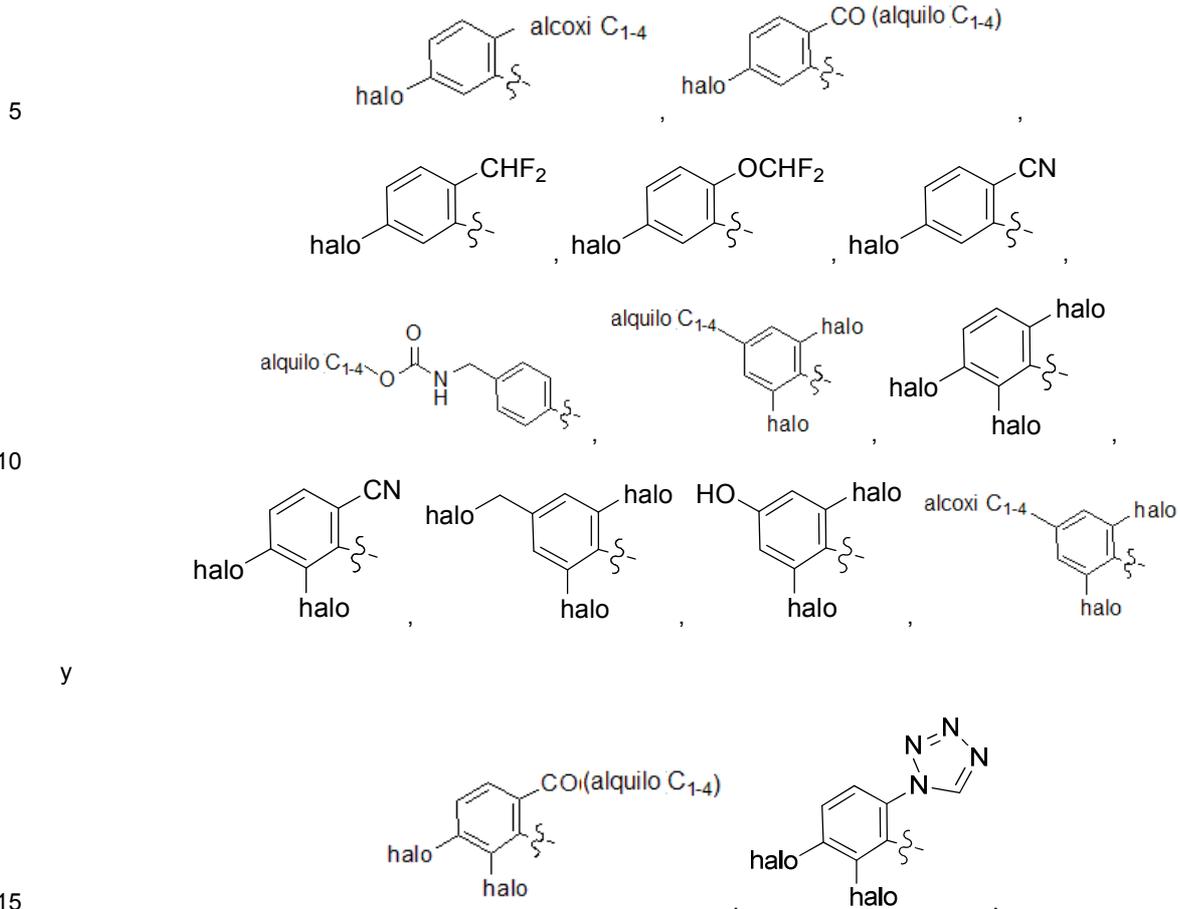
en la que R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂ y -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a}.

40

En otro aspecto, el anillo A es



se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



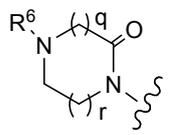
En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y $-\text{CH}_2\text{NH}-$.

20 En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$.

En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}=\text{CH}-$.

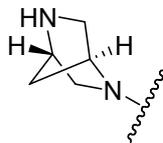
25 En otra realización, L es $-\text{CH}=\text{CH}-$.

En otra realización, el anillo B es



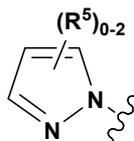
30 en la que R^6 es metilo o etilo; q y r se seleccionan, independientemente, entre 0, 1 y 2.

En otra realización, el anillo B es



5 En otra realización, el anillo B es pirazol sustituido.

En otra realización, el anillo B es

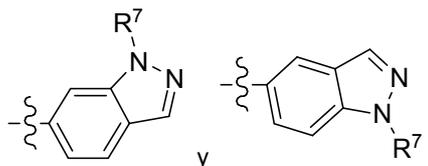


10 En otra realización, R³ es alquilo C₁₋₄ sustituido con R^{3a}.

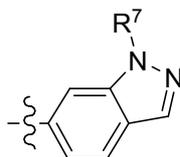
En otra realización, R³ es fenilo sustituido con R^{3a}.

15 En otra realización, R³ es ciclohexilo sustituido con R^{3a}.

En otra realización, R³ es un heterociclo sustituido con R^{3a} y seleccionado entre:

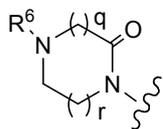


20 En otra realización, R³ es



25 sustituido con R^{3a}.

En otra realización, el anillo B es



30 en la que R⁶ es metilo o etilo, q y r son, independientemente, un número entero seleccionado entre 1 y 2; R² se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ y tetrazol; R³ es fenilo sustituido con R^{3a}, en el que R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), - y NHCO₂Me;

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

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de los ejemplos ilustrados o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i del factor XIa de $\leq 10 \mu\text{M}$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i del factor XIa de $\leq 1 \mu\text{M}$.

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i del factor XIa de $\leq 0,5 \mu\text{M}$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i del factor XIa de $\leq 0,1 \mu\text{M}$.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

15 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 los mismos.

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

25 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.

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

35 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 del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

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

45 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 del mismo, para su uso en terapia para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno tromboembólico.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en los que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre un segundo inhibidor del factor XIa, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobano, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, desulfatohirudina, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, el agente o agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina o una combinación de los mismos.

60 El trastorno tromboembólico incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Los ejemplos del trastorno tromboembólico incluyen, pero sin limitación, angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación atrial, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis

arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

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

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

15 La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención comprende todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención observadas en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se ha de entender que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, cualquier elemento de una realización tiene por objeto combinarse con todos y cada uno de los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

20 III. QUÍMICA

En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre químico dados abarcarán todos los estereoisómeros y los isómeros ópticos y los racematos de los mismos donde existan dichos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados 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 presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos utilizados para preparar compuestos de la presente invención y los intermedios preparados en la presente se consideran parte de la presente invención. Cuando los productos enantioméricos o diastereoméricos se preparan, se pueden separar por medio de métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si se desea esto, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base libre o ácido libre se pueden convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, su forma libre y las sales de los mismos pueden existir en formas tautoméricas múltiples, en las que los átomos de hidrógeno se transponen en otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan consecuentemente. Se ha de entender que todas las formas tautoméricas, siempre que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

45 El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no se pueden superponer. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en la que la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quiral. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan tal como se describe en el presente documento para indicar configuraciones atómicas respecto de una molécula núcleo y tienen por objeto usarse como se define en la bibliografía (*IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry*, 68, 2193-2222 (1996)).

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

Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena tanto lineal como ramificada con la cantidad específica de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" denota alquilo que tiene 1 a 6 átomos de

carbono. El grupo alquilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido con al menos un hidrógeno reemplazado por otro grupo químico. Los grupos alquilo de ejemplo 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 usa "alquilo C₀" o "alquileo C₀", pretende denotar un enlace directo.

5 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De forma similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

15 "Halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos del 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 pretenden incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de flúor.

20 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa 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 C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De forma similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

30 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos mono-, bi- o policíclicos. "Cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo están incluidos en la definición de "cicloalquilo".

35 Como se utiliza en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende implicar cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de dichos 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 unidos también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2,2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo unido se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes también en el puente.

50 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende significar un sistema de anillos carbocíclicos estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. Uno 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 que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico se puede unir con su grupo pendiente en cualquier átomo de carbono lo que da como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento se puede sustituir en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

60 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (13^a Ed.), Lewis, R. J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" puede no estar sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

65 El término "bencilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente

sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

5 Como se utiliza en el presente documento, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende implicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o anillo heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos esté condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido con un grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que, cuando la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo excede de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo no sea superior a 1. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

20 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo, benzimidazololinilo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenedioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También están incluidos los compuestos de anillo condensado y de espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

40 Los ejemplos de los 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, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

45 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, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También están los compuestos de anillo condensado y de espiro que contienen, por ejemplo, los anteriores heterociclos.

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

60 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido con su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en el átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor a 1.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

5 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende significar hidrocarburos aromáticos estables monocíclicos y policíclicos que incluyen al menos un miembro del anillo de heteroátomo tales como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, 10 oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

15 Los anillos unidos también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo unido se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos unidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo 20 monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

30 Como se refiere en el presente documento, el término "sustituido" implica que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo no 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), entonces 2 hidrógenos están reemplazados en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un enlace 35 doble, se pretende que el grupo carbonilo o el enlace doble sea parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se utilizan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

40 En los casos en los que haya átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, éstos se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de la presente invención. De este modo, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

45 Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De este modo, por ejemplo, si se muestra un grupo sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R y en cada aparición R se selecciona, independientemente, entre la definición de R. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan 50 como resultado compuestos estables.

55 Cuando se muestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces este sustituyente se puede unir con cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo en el que dicho sustituyente está unido con el resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente se puede unir por medio de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

65 Como se utiliza en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica preparando su ácido o base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales minerales o de ácidos orgánicos de sales 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 parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tales como el ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por medio de métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales apropiadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos isotópicamente marcados de la invención se pueden preparar en general por medio de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por medio de procesos análogos a los descritos en el presente documento, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra forma. Dichos compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para compuestos de formación de imágenes de la presente invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

"Compuesto estable" y "estructura estable" tienen por objeto indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye el enlace de hidrógeno. En ciertas instancias, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación son conocidos en general en la técnica.

Las abreviaturas como se utilizan 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 o horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec de masa" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopia de masa de ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "EMAR" para espectrometría de masa de alta resolución, "CLEM" para espectrometría de masa por cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC en fase inversa, "CCF" o "ccf" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia por resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia nuclear de efecto Overhauser, " ^1H " para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuarteto, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc o BOC	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
AcOH o HOAc	Ácido acético

ES 2 625 256 T3

AlCl ₃	Cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBR ₃	Tribromuro de boro
BCl ₃	Tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
Reactivo de BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
DCM o CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	Acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	Dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	Diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA	diisopropiletilamina (base de Hunig)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
cDNA	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benzeno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(1,5-ciclooctadiene)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	Filtro de microfibras de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	Ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	Hexano
HOBT o HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOAc	Acetato de potasio
K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LG	Grupo saliente
LiOH	Hidróxido de litio
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
MsOH o MSA	Ácido metilsulfónico
NaCl	Cloruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	Sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH ₃	Amoníaco

NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
OTf	Triflato o trifluorometansulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
Pd/C	Paladio sobre carbón
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
PH ₃ PCl ₂	Dicloruro de trifenilfosfina
PG	Grupo protector
POCl ₃	Oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	Isopropanol
PS	Poliestireno
SEM-Cl	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	Oxido de sílice
SnCl ₂	Cloruro de estaño (II)
TBAI	Yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	Trimetilsilildiazometano
T3P	Anhídrido de ácido propanfosfónico
TRIS	Tris(hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en una cantidad de maneras conocidas por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando los métodos que se describen a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la materia de la química orgánica de síntesis, o mediante variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen sin limitación los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o en una mezcla de disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se están realizando. Se entenderá por los expertos en la materia de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá una evaluación para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso en particular frente a otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una revisión competente que describe las muchas alternativas posibles para el profesional capacitado puede encontrarse en Greene et al (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., Wiley-Interscience (1999)).

IV. BIOLOGÍA

Si bien la coagulación sanguínea es esencial para la regulación de la hemostasia de un organismo, también interviene en muchos procesos patológicos. En la trombosis, puede formarse un coágulo de sangre, o trombo, el que puede obstruir la circulación local, provocando isquemia y daño a órganos. Como alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo puede ser desalojado y posteriormente quedar atrapado en un vaso distal, donde, nuevamente, provoca isquemia y daño orgánico. Las enfermedades derivadas de la formación de trombos patológicos se refieren colectivamente como trastornos tromboembólicos que incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en la cavidad del corazón, accidente vascular isquémico, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio, y embolia pulmonar. Además, la trombosis se produce sobre superficies artificiales en contacto con la sangre, lo que incluye catéteres, endoprótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y membranas de hemodiálisis.

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

Se proporcionan frecuentemente agentes antitrombóticos a pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la triada de Virchow, para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en un entorno de cirugía ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y 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), potenciales lesiones quirúrgicas de la pared vascular, así también como los cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo de la utilización de un agente antitrombótico para la prevención primaria es la dosificación con aspirina, un inhibidor de la activación de las plaquetas, en pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular

trombótica. Los factores de riesgo bien reconocidos en este entorno incluyen la edad, el sexo masculino, la hipertensión, la diabetes mellitus, alteraciones lipídicas y obesidad.

5 Los agentes antitrombóticos también están indicados para la prevención secundaria, después de un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones en el factor V (también conocido como el factor V Leiden) y factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo) reciben dosis con anticoagulantes para evitar la recurrencia de trombosis venosa. Otro ejemplo implica la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio o de síndrome coronario agudo. En un entorno clínico, puede utilizarse una combinación de aspirina y clopidogrel (o de otras tienopiridinas) para prevenir un segundo accidente trombótico.

15 Los agentes antitrombóticos también se proporcionan para tratar la patología (es decir, para detener su desarrollo) después de que ya se haya iniciado. Por ejemplo, los pacientes con trombosis venosa profunda son tratados con anticoagulantes (por ejemplo, heparina, warfarina o LMWH) para evitar un desarrollo adicional de la oclusión venosa. Con el tiempo, estos agentes también provocan una regresión de la patología debido a que el equilibrio entre los factores protrombóticos y las vías anticoagulantes/profibrinolíticas se ha cambiado a favor de estas últimas. Los ejemplos sobre el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio o con síndrome coronario agudo mediante aspirina y clopidogrel, para prevenir el desarrollo adicional de oclusiones vasculares que finalmente conducen a una regresión de las oclusiones trombóticas.

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

30 Una forma alternativa de inicio de la coagulación es operativa cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular "con bomba", injertos de vasos, sepsis bacteriana), sobre superficies celulares, receptores celulares, residuos celulares, ADN, ARN, y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina "activación por contacto". La absorción superficial del factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitándose de modo la activación para obtener moléculas proteolíticas del factor XII (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XII) tiene una cantidad de proteínas diana, incluida la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática activa adicionalmente el factor XII, lo que conduce a una amplificación de la activación por contacto. Como alternativa, la serina proteasa proilicarboxipeptidasa puede activar la calicreína plasmática complejada 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 superficie responsable en parte de la regulación de la trombosis y de la inflamación, y está mediada, al menos en parte, por las vías fibrinolítica, del complemento, quinínogeno/quinina y otras vías humorales y celulares (para una revisión, Coleman, R., "*Contact Activation Pathway*", *Hemostasis and Thrombosis*, páginas 103-122, Lippincott Williams y Wilkins (2001); Schmaier, AH, "*Contact Activation*", *Thrombosis and Hemorrhage* páginas 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación por contacto para las enfermedades tromboembólicas está respaldada por el fenotipo de los ratones deficientes en factor XII. Más específicamente, unos ratones con deficiencia en factor XII fueron protegidos contra la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis, así como también en modelos de accidente vascular y fenotipo de los ratones deficientes en XII era idéntico al de los ratones deficientes en 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 halla corriente abajo con respecto al factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones deficientes en XII y XI, sugiere que el sistema de activación por contacto podría desempeñar un papel importante en la activación del factor XI *in vivo*.

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

60 Además de los mecanismos de retroalimentación de activación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (TAFI, del inglés *thrombin activated fibrinolysis inhibitor*), una carboxipeptidasa de plasma que escinde los residuos de lisina y arginina C-terminal sobre la fibrina, reduciéndose la capacidad de la fibrina para reforzar la activación del plasminógeno dependiente del activador del plasminógeno de tipo tejido (t-PA, del inglés *tissue-type plasminogen activator*). En la presencia de anticuerpos para FXIa, la lisis del coágulo puede ocurrir más rápidamente independiente de la concentración plasmática de TAFI. (Bouma, BN et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)). Por tanto, se prevé que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

Evidencia adicional de los efectos anti-tromboembólicos del apuntado al factor XI deriva de ratones con deficiencia de factor XI. Se ha demostrado que la deficiencia completa de FXI protegía los ratones contra la trombosis de las arterias coronarias, inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen et al, *Thromb Haemost*, 87:774-777 (2002), Wang et al, *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Además, la deficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de la deficiencia completa de proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Además, los anticuerpos de bloqueo de función, reactivo de babuino, con respecto al factor XI humano, protege contra babuino arterial - trombosis de shunt arterial-venoso de babuino (Gruber et al, *Blood*, 102:953-955 (2003)). La evidencia de un efecto antitrombótico de los inhibidores de moléculas pequeñas de factor XIa se revela también en la Solicitud de Patente publicada de los EE.UU. N.º 2004/018085A1. En conjunto, estos estudios sugieren que el apuntado al factor XI reducirá la propensión a enfermedades tromboticas y tromboembolicas.

La evidencia genética indica que el factor XI no es necesario para la homeostasis normal, lo que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo de factor XI en comparación con mecanismos antitrombóticos que compiten entre sí. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia de factor VIII) o de la hemofilia B (deficiencia de factor IX), las mutaciones del gen del factor XI causantes de la deficiencia del factor XI (hemofilia C) resultan en diátesis de sangrado suave a moderada caracterizada principalmente por hemorragia postoperatoria o postraumática, pero rara vez espontánea. El sangrado posoperatorio se produce principalmente en el tejido con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican fortuitamente identificado por la prolongación preoperatoria de un aPTT (sistema intrínseco) sin ningún historial de sangrado previo.

La mayor seguridad de la inhibición de XIa como una terapia anticoagulante está respaldada además por el hecho de que los ratones con el gen del Factor XI inactivado, que no tienen proteína de factor XI detectable, experimentan un desarrollo normal y tienen un período de vida normal. No se ha observado una evidencia de sangrado espontáneo. El aPTT (sistema intrínseco) se prolonga en una manera dependiente de la dosis de gen. Curiosamente, incluso después de una estimulación severa del sistema de coagulación (transección de cola), el tiempo de sangrado no se prolonga significativamente en comparación con sus compañeros de camada de tipo silvestre y heterocigotos. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997)) En conjunto, estas observaciones sugieren que los altos niveles de inhibición del factor XIa deberían ser bien tolerados. Esto está en contraste con los experimentos de apuntado de genes con otros factores de coagulación, con exclusión del factor XII.

La activación *in vivo* del factor XI puede determinarse mediante la formación de complejos inhibidor de C₁ o alfa 1 antitripsina. En un estudio de 50 pacientes con infarto agudo de miocardio (AMI, del inglés *acute myocardial infarction*), aproximadamente el 25 % de los pacientes tenían valores por encima del límite superior normal del ELISA del complejo. Este estudio puede ser visto como evidencia de que al menos en una subpoblación de pacientes con AMI, el factor de activación XI contribuye a la formación de trombina (Minnema, MC et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). Un segundo estudio establece una correlación positiva entre el grado de arteriosclerosis coronaria y el factor XIa en complejo con alfa 1 antitripsina (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). En otro estudio, los niveles de factor XI por encima del percentil 90 en pacientes se asociaron a un riesgo 2,2 veces mayor de trombosis venosa (Meijers, JCM et al., *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000)).

La calicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa de tipo tripsina y se halla presente en el plasma con una concentración de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene el 58 % de homología con el factor XI. La activación proteolítica por el factor XIIa en un enlace interno I389-R390 permite obtener una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena ligera (248 aminoácidos). El sitio activo de la calicreína plasmática está contenido en la cadena ligera. La cadena ligera de la calicreína plasmática reacciona con inhibidores de proteasas, incluyendo la alfa 2 macroglobulina y el inhibidor de C1. Curiosamente, la heparina acelera significativamente la inhibición de la calicreína plasmática por la antitrombina III en presencia de quinínogeno de alto peso molecular (HMWK). En la sangre, la mayoría de la calicreína plasmática circula en complejo con HMWK. La calicreína plasmática escinde HMWK para liberar bradicinina. La liberación de bradicinina tiene como resultado un incremento de la permeabilidad vascular y vasodilatación (para una revisión, Coleman, R., "*Contact Activation Pathway*", *Hemostasis and Thrombosis* páginas 103-122, Lippincott Williams y Wilkins (2001); Schmaier AH, "*Contact Activation*", *Thrombosis and Hemorrhage*, páginas 105-128 (1998)).

Además, se prefiere encontrar nuevos compuestos con actividad mejorada en ensayos de coagulación *in vitro*, en comparación con inhibidores de serina proteasa conocidos, tales como el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa, del inglés *activated partial thromboplastin time*) o el ensayo de tiempo de protrombina (PT, del inglés *activated partial thromboplastin time*). (para una descripción de los ensayos de aPTT y de PT, véase, Goodnight, SH et al, "*Screening Tests of Hemostasis*", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2nd Ed., págs. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).

También es deseable y preferible encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los conocidos inhibidores de serina proteasa, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan

como ejemplos y que no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluida la biodisponibilidad oral, la vida media y la eliminación; (b) propiedades farmacéuticas, (c) los requisitos de dosificación, (d) los factores que disminuyen las características de concentración sanguínea máxima a valle; (e) los factores que aumentan la concentración de fármaco activo en la enzima; (f) los factores que disminuyen la capacidad de interacciones clínicas entre fármaco y fármaco, (g) los factores que disminuyen el potencial de efectos secundarios adversos, incluidos la selectividad frente a otros objetivos biológicos; y (h) factores que mejoran los costes de fabricación o factibilidad; (i) los factores que son ideales para su uso como un agente parenteral, tal como el perfil de solubilidad y farmacocinética.

Los estudios preclínicos demostraron importantes efectos antitrombóticos de inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa en modelos en conejo y rata de trombosis arterial, en dosis que conservaban la hemostasia. (Wong PC et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, Resumen N.º 6118, 12 a 15 de nov 2006; Schumacher, W. et al, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 3 (Supl. 1):P1228 (2005), Schumacher, WA et al, *European Journal of Pharmacology*, páginas 167-174 (2007)). Además, se observó que en la prolongación *in vitro* del aPTT mediante los inhibidores específicos de XIa es un buen predictor de eficacia en nuestros modelos de trombosis. Por tanto, el ensayo de aPTT *in vitro* puede utilizarse como un sustituto de la eficacia *in vivo*.

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

Como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de una patología en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo y/o: (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Como se utilizan en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" incluyen el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, destinado a reducir la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para terapia preventiva basada en factores de los que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en: (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de la misma patología o similar.

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

"Cantidad terapéuticamente eficaz" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la caliceína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se la aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que producen el efecto preventivo o terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie, o simultáneamente.

El término "trombosis", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo; coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede provocar isquemia o infarto de los tejidos alimentados por el vaso. El término "embolia", como se utiliza en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o material extraño que ha sido llevado a su sitio de alojamiento por la corriente sanguínea. El término "tromboembolia", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde su sitio de origen para taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" implica tanto trastornos "trombóticos" como trastornos "embólicos" (definidos anteriormente).

La expresión "trastornos tromboembólicos", como se utiliza en el presente documento memoria descriptiva, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos" como se utiliza en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados sin limitación entre angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, infarto de miocardio primero o recurrente, muerte isquémica súbita, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos o incluyen sin limitación: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores de sangre, shunts, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones artificiales o cámaras cardíacas e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen sin limitación derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye el síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

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

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

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

El término "ictus", como se utiliza en el presente documento, se refiere al ictus embólico o ictus aterotrombótico derivados de la trombosis oclusiva en la carótida común, carótida interna o arterias intracerebrales.

Se observa que la trombosis incluye una oclusión vascular (por ejemplo, después de una derivación) y la reoclusión (por ejemplo, durante o después de angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden ser resultado de afecciones que incluyen sin limitación la aterosclerosis, cirugía o complicación quirúrgica, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas y complicaciones del embarazo.

Los trastornos tromboembólicos se asocian frecuentemente a pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen sin limitación ser de género masculino, la edad, hipertensión, trastornos de los lípidos y la diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la aterosclerosis son al mismo tiempo factores de riesgo para complicaciones de la aterosclerosis, es decir, los trastornos tromboembólicos.

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

La diabetes mellitus se asocia con frecuencia a la aterosclerosis y a los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para el tipo 2 más común incluyen sin limitación los antecedentes familiares, la obesidad, la inactividad física, la raza/grupo étnico, la glucosa en ayunas previamente alterada o el test de tolerancia a la glucosa, la historia de la diabetes mellitus gestacional o el parto de un "bebé grande", hipertensión, colesterol HDL bajo y el síndrome de ovario poliquístico.

Los factores de riesgo para la trombofilia congénita incluyen ganancia de mutaciones funcionales en los factores de coagulación o las mutaciones de pérdida de función en las vías de anticoagulantes o fibrinolíticas.

La trombosis se ha asociado a diversos tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cánceres gastrointestinales y linfoma de Hodgkins o no Hodgkins. Estudios recientes sugieren que la frecuencia de cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo particular de cáncer 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 tanto, los cánceres más comunes asociados a la trombosis en los hombres son el cáncer de próstata, colorrectal, el cerebro y el cáncer de pulmón y en las mujeres son de mama, ovario y cáncer de pulmón. La tasa observada de tromboembolia venoso (VTE, del inglés *venous thromboembolism*) en pacientes con cáncer es significativa. Las diferentes tasas de VTE entre diferentes tipos de tumores están más probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer con riesgo de trombosis puede poseer cualquiera o todos 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) terapias de cirugía y contra el cáncer, incluyendo la quimioterapia y (iv) las hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por tanto, es una práctica clínica común tratar pacientes que tienen tumores avanzados con heparina o heparina de bajo molecular para prevenir los trastornos tromboembólicos. Varias preparaciones de heparina de bajo molecular han sido aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

Existen tres situaciones clínicas de máxima importancia cuando se considera la prevención del VTE en un paciente con cáncer médico: (i) el paciente está postrado en cama durante períodos prolongados de tiempo, (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación, e (iii) el paciente tiene catéteres venosos centrales permanentes. La heparina no fraccionada (UHF, del inglés *Unfractionated Heparin*) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH, del inglés *low molecular weight heparin*) son agentes antitrombóticos eficaces en pacientes con cáncer que son sometidos a cirugía. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001).)

A. Ensayos *In Vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, puede determinarse utilizando una serina proteasa purificada relevante, respectivamente y un sustrato sintético apropiado. La velocidad de hidrólisis del sustrato cromógeno o fluorogénico por la serina proteasa pertinente se midió tanto en ausencia como en presencia de compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (para nitroanilina), que se controló espectrofotométricamente midiendo el aumento de absorbancia a 405 nM, o la liberación de AMC (amino metilcumarina), que se controló espectrofluorométricamente midiendo el aumento en la emisión a 460 nM con excitación a 380 nM. Una disminución en la tasa de cambio de absorbancia o fluorescencia en presencia de inhibidor es indicativa de inhibición enzimática. Dichos métodos son conocidos para el experto en la materia. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante de inhibición, K_i .

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

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

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

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

Se efectuaron determinaciones del Factor XIIa en tampón HEPES pH = 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 al 0,1 %. Las determinaciones se realizaron utilizando Factor XIIa humano purificado con una concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y el sustrato sintético Spectrozyme ® n.º 312 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; American Diagnostica) con una concentración de 0,00015 M.

Se efectuaron determinaciones de calicreína plasmática en tampón fosfato de sodio 0,1 M a pH = 7,5 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 al 0,1 %. Las determinaciones se realizaron utilizando calicreína humana purificada (Enzyme Research Laboratories) con una concentración de ensayo final de 200 pM y el sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) con una concentración de 0,00008-0,0004 M. El valor de K_m

usado para el cálculo de K_i fue de 0,00005 a 0,00007 M.

Se efectuaron determinaciones de trombina en tampón fosfato de sodio 0,1 M con un pH = 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se realizaron utilizando trombina α humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) con una concentración de ensayo final de 200-250 pM y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) con una concentración de 0,0002 - 0.00026 M.

Se determinó la constante de Michaelis, K_m , para la hidrólisis de sustrato por cada proteasa, a 25 °C, para lo que se utilizó el método de Lineweaver y Burk. Los valores de K_i se determinaron permitiendo a la proteasa reaccionar con el sustrato en la presencia del inhibidor. Las reacciones se dejaron seguir durante periodos de 20-180 minutos (en función de la proteasa) y se midieron las velocidades (tasa de absorbancia o cambio de fluorescencia frente al tiempo). Se utilizaron las siguientes relaciones para calcular los valores de K_i :

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

para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

$$v_s / v_0 = A + ((B - A) / (1 + (C_{I50} / I)^n));$$

y

$$K_i = C_{I50} / (1 + S / K_m)$$

para un inhibidor competitivo donde:

v_0 es la velocidad del control en ausencia del inhibidor;

v_s es la velocidad en la presente de inhibidor;

I es la concentración del inhibidor;

A es la actividad mínima remanente (usualmente bloqueado a cero);

B es la actividad máxima remanente (usualmente bloqueado a 1,0);

n es el coeficiente de Hill, una medida de la cantidad y cooperación de potenciales sitios de unión de inhibidor;

C_{I50} es la concentración de inhibidor que produce una inhibición del 50 % en las condiciones de ensayo;

K_i es la constante de disolución del complejo enzima inhibidor;

S es la concentración del sustrato; y

K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

La selectividad de un compuesto puede ser evaluada tomando la relación del valor de K_i para una proteasa dada con el valor de K_i para la proteasa de interés (es decir, la selectividad para FXIa versus proteasa P = K_i para la proteasa P / K_i para FXIa). Los compuestos con relaciones de selectividad > 20 se consideran selectivos. Se prefieren los compuestos con relaciones de selectividad > 100, y los compuestos con relaciones de selectividad > 500 son más preferidos.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación puede determinarse utilizando un ensayo de coagulación convencional o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmático en presencia de 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 pueden expresarse como CI1,5x o CI2x, la concentración de inhibidor requerida para aumentar el tiempo de coagulación en el 50 o el 100 por ciento, respectivamente. El CI1,5x o CI2x se halla por interpolación lineal a partir de tiempo relativo de coagulación frente a gráficos de concentración de inhibidor mediante la utilización de la concentración de inhibidor que abarca CI1,5x o CI2x.

Los tiempos de coagulación se determinan utilizando plasma humano citrado así como plasma obtenido de varias especies de animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Se diluye un compuesto plasma empezando con una solución madre DMSO 10 mM. La concentración final de DMSO es inferior al 2 %. Se realizan ensayos de coagulación de plasma en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). Del mismo modo, es posible determinar los tiempos de coagulación a partir de especies de animales de laboratorio o en seres humanos tratados con compuestos de la invención.

Se determina el aPTT (del inglés *Activated Partial Thromboplastin Time*, Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado) utilizando ALEXIN® (Trinity Biotech, Irlanda) o ACTIN® (Dade-Behring, Illinois), siguiendo las instrucciones del prospecto. Se calienta el plasma (0,05 ml) a 37 °C durante 1 minuto. Se añade ALEXIN® o ACTIN (0,05 ml) y se incuba durante 2 a 5 minutos. Se añade cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción, para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade el cloruro de calcio hasta que se detecte un coágulo.

Se determina el Tiempo de protrombina (PT, del inglés *Prothrombin Time*) utilizando tromboplastina (Tromboplastina C Plus, Dade-Behring, Illinois), siguiendo las instrucciones del prospecto. Se calienta plasma (0,05 ml) a 37 °C durante 1 minuto. Se añade tromboplastina (0,1 ml) al plasma para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade la tromboplastina hasta que se detecte un coágulo.

- 5 Los ejemplos que se desvelan a continuación se ensayaron mediante el ensayo de Factor Xla descrito anteriormente y se encontró que tienen una actividad inhibidora del factor Xla. Se observó un intervalo de actividad inhibidora del Factor Xla (valores de Ki) de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM). Los resultados se muestran en las Tablas 1 y A. Los intervalos de actividad en la Tabla A son: A es 500 – 5000 nanomolar (nM); B es 100 - 500 nM; C es 5-10 nM; D es < 5 nM.
- 10 Obsérvese que, al usar el número de ejemplo en las tablas, las estructuras de los compuestos se pueden encontrar en el presente documento.

Tabla 1

N.º de ejemplo	Ki del Factor Xla (nM)
1	<5,00
4	10,26
7	49,73
13	<5,00
15	2440,00
16	2294,00
22	<5,00
28	1217,00
37	86,45
41	5641,00
43	20,60
52	<5,00
63	34,46
71	491,50
81	<5,00
90	314,00
94	<5,00
98	632,4
106	<5,00
119	<5,00
125	1006,00
128	132,70
131	<5,00
155	<5,00
169	516,80
175	<5,00
184	<5,00
189	1690,00
191	1051,00
193	107,30
196	843,70
198	5736,00
215	<5,00
216	955,00
228	<5,00
235	74,48
237	4617,00
240	47,10
250	<5,00
257	2570,00
266	<5,0

Tabla A

N.º de ejemplo	Ki del Factor Xla (nM)
2	B
3	D
5	C
6	C
8	C

ES 2 625 256 T3

9	C
10	C
11	D
12	C
14	D
17	C
18	D
19	C
20	C
21	D
23	C
24	C
25	C
26	C
27	D
29	C
30	B
31	D
32	B
33	C
34	D
35	D
36	B
38	C
39	C
40	D
42	C
44	C
45	C
46	D
47	D
48	B
49	D
50	B
51	C
53	D
54	D
55	B
56	C
57	C
58	B
59	C
60	D
61	C
62	D
64	D
65	C
66	C
67	B
68	B
69	B
70	B
72	A
73	A
74	B
75	B
76	A
77	B
78	D
79	D
80	D
82	D
83	D

ES 2 625 256 T3

84	D
85	D
86	D
87	D
88	C
89	D
91	C
92	D
93	C
95	D
96	D
97	D
99	D
100	D
101	D
102	C
103	D
104	D
105	D
107	C
108	D
109	C
110	C
111	A
112	D
113	B
114	D
115	D
116	D
117	D
118	C
120	D
121	D
122	D
123	D
124	D
126	D
127	D
129	D
130	D
132	B
133	D
134	D
135	D
136	D
137	D
138	D
139	D
140	D
141	D
142	D
143	D
144	D
145	D
146	D
147	D
148	D
149	D
150	D
151	D
152	D
153	C
154	D

ES 2 625 256 T3

156	C
157	C
158	D
159	D
160	C
161	D
162	D
163	C
164	D
165	C
166	C
167	C
168	D
170	D
171	C
172	D
173	C
174	D
176	D
177	C
178	D
179	B
180	D
181	C
182	C
183	B
185	C
186	A
187	B
188	D
190	C
192	C
194	D
195	D
197	C
199	D
200	B
201	D
202	B
203	C
204	D
205	C
206	D
207	C
208	D
209	D
210	D
211	D
212	D
213	D
214	D
217	D
218	D
219	D
220	D
221	C
222	D
223	D
224	C
225	D
226	C
227	D
229	B

230	B
231	B
232	C
233	C
234	C
236	C
238	C
239	D
241	D
242	B
243	D
244	D
245	D
246	D
247	D
248	D
249	D
251	D
252	D
253	C
254	D
255	D
256	D
258	D
259	D
260	D
261	D
262	D
263	D
264	D
265	D
267	D
268	D
269	D
270	D

B. Ensayos *In Vivos*

5 Es posible determinar la eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos mediante los modelos de trombosis *in vivo* pertinentes, incluyendo los Modelos de Trombosis de Arteria Carótida y los Modelos de trombosis por shunt de conejo *in vivo*.

a. Modelo *In Vivo* de ECAT (del inglés *Electrically-induced Carotid Artery Thrombosis*, trombosis de arteria carótida eléctricamente inducida)

10 En este estudio puede utilizarse el modelo ECAT de conejo, descrito por Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000)). Se anestesiaron conejos machos blancos de Nueva Zelanda con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se complementaron según fue necesario. Se colocó una sonda de flujo electromagnética sobre un segmento de una arteria carótida aislada para supervisar el

15 flujo de sangre. Se proporcionarán agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes de o después del inicio de la trombosis. Se utilizó el tratamiento con fármaco antes del inicio de la trombosis para modelar la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de la formación de trombos, mientras que se utilizó el inicio de la dosificación para modelar la capacidad de tratar una enfermedad trombótica existente. La formación del trombo se indujo por estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 minutos a 4 mA utilizando un electrodo bipolar de acero inoxidable externo. Se midió el flujo en la carótida de manera continua durante un

20 período de 90 minutos para supervisar la oclusión inducida por el trombo. El flujo sanguíneo total de la carótida a lo largo de 90 min se calculó mediante la regla trapezoidal. Después se determinó el flujo promedio de la carótida durante 90 min mediante la conversión del flujo total de sangre carótida durante 90 min en porcentaje de flujo total de sangre de control de la carótida, que resultaría si el flujo de sangre de control se hubiera mantenido

25 continuamente durante 90 min. Se estimó la DE_{50} (dosis que incrementó el flujo promedio de sangre de la carótida a lo largo de 90 minutos al 50 % del control) de los compuestos, mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados, para lo que se utilizó la ecuación de $E_{máx}$ sigmoidea de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Modelo de trombosis de shunt arterio-venosa (AV) en conejo *In vivo*

En este estudio puede utilizarse el Modelo de shunt ASV de conejo, descrito por Wong et al. (Wong, PC et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000)). Se anestesiaron conejos machos blancos de Nueva Zelanda con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se complementaron según fue necesidad. Se aislaron y la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral y se les insertó un catéter. Se conectó un dispositivo shunt AV lleno de solución salina entre la arteria femoral y la cánula venosa femoral. El dispositivo shunt AV consistió en una pieza exterior de tubo de tygon (longitud = 8 cm, diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza de tubo interior (longitud = 2,5 cm, diámetro interno = 4,8 mm). El shunt de AV también incluyó un hilo de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluyó desde la arteria femoral a través del shunt AV en la vena femoral. La exposición de la sangre que fluye a un hilo de seda indujo la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos más tarde, se desconectó el shunt y se pesó el hilo de seda cubierto con el trombo. Se proporcionarán agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes de la apertura del shunt AV. Se determinó el porcentaje de inhibición de la formación de trombos, para cada grupo de tratamiento. Los valores de DI_{50} (dosis que produce una inhibición del 50 % de formación de trombos) se estimaron mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados para lo que se utilizó la ecuación de $E_{máx}$ sigmoidea de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Es posible demostrar el efecto antiinflamatorio de estos compuestos en un ensayo de extravasación de colorante azul de Evans, para lo que se utilizan ratones con una deficiencia del inhibidor de C_1 -esterasa. En este modelo, los ratones se tratan con un compuesto de la presente invención, se inyecta colorante azul a través de la vena de la cola y se determina la extravasación del colorante azul por medios espectrofotométricos a partir de extractos de tejidos.

Puede ensayarse la capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, como se observa durante los procedimientos cardiovasculares en la bomba, en sistemas de perfusión *in vitro*, o mediante procedimientos quirúrgicos con bomba en grandes mamíferos, incluidos perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, la reducción de la pérdida de plaquetas, la reducción de complejos de plaquetas/glóbulos blancos de la sangre, la reducción de los niveles de elastasa de neutrófilos en el plasma, la reducción de la activación de factores de complemento y la reducción de la activación y/o consumo de las proteínas de activación por contacto ((calicreína plasmática, factor XII, factor XI, quinínogeno de elevado peso molecular, inhibidores de la esterasa C_1)

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, en especial de la trombina humana, de la calicreína plasmática humana y de la plasmina humana. Debido a su acción inhibidora, estos compuestos están indicados para su uso en la prevención o tratamiento de reacciones fisiológicas, incluyendo la coagulación de la sangre, la fibrinólisis, la regulación de la presión sanguínea y de la inflamación y la cicatrización de heridas catalizada por la clase de enzimas mencionada anteriormente. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de una elevada actividad de trombina de las serina proteasas mencionadas anteriormente, tales como el infarto de miocardio y como reactivos utilizados como anticoagulantes en el procesamiento de la sangre en forma de plasma para fines de diagnóstico y para otros fines de diagnóstico.

V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Estos se pueden administrar por vía intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas mediante las formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la materia farmacéutica. Estos se pueden administrar solos, pero en general se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía elegida de administración y en la práctica farmacéutica convencional.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los medios aceptados generalmente en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a los animales, en particular, mamíferos, que incluyen, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tal como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de distribución, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con numerosos factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se administra la composición que contiene el agente; la vía deseada de administración de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos

vehículos pueden incluir numerosos ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, dichos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos para los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores involucrados en su selección, se hallan en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed. (1990).

La pauta de dosificación para los compuestos de la presente invención variarán, obviamente, de acuerdo con factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico y peso del receptor; la naturaleza y grado de los síntomas; la clase del tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para evitar, contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

A modo de directriz general, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se utiliza para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día y mucho más preferentemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis de máxima preferencia variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, cuatro o cinco veces por día.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por medio del uso tópico de vehículos intranasales adecuadas o por medio de vías transdérmicas, utilizando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en la forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de dosis será obviamente, continua más que intermitente a lo largo de la pauta de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en la presente como vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración deseada, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico oral tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tal como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados 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 disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigible. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietileno-poliisina sustituido 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 poliglicólico, caprolactona poliepsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianocilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosis. En

estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará comúnmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso sobre la base del peso total de la composición.

5 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 obtener comprimidos prensados. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de medicación durante un período de horas. Los comprimidos prensados se pueden recubrir con azúcar o recubrir con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera o recubrir con una capa entérica para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral puede contener colorante y saborizante para aumentar la aceptación del paciente.

15 En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral preferentemente contienen una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y si es necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, sea solo o combinado, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil-o propil-parabeno y clorobutanol.

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

30 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 aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación de comprimido, los compuestos de la presente invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 miligramos por unidad de dosis y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos por unidad de dosificación.

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

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

50 En particular cuando se proporciona como unidad de dosificación única, existe la posibilidad de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo terapéutico se combinan en una unidad de dosificación única estos se formulan de modo que aunque los ingredientes únicos se combinen en una unidad de dosificación única, el contacto físico entre los ingrediente activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener una cubierta entérica. Por recubrimiento entérico de uno de los ingrediente activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingrediente activos combinados, sino también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de modo que uno de estos componentes no se libera en el estómago sino que más bien se libera en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que efectúe una liberación sostenida a lo largo de tracto gastrointestinal y también sirva para minimizar el contacto físico entre los ingrediente activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede tener adicionalmente recubrimiento entérico de modo que la liberación de este componente se produzca solo en el intestino. Otro método más puede involucrar la formulación de un producto de combinación 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 hidropil metilcelulosa (HPMC) de grado de viscosidad bajo u otros materiales apropiados conocidos en la materia, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional para la interacción con el otro componente.

65 Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente

invención, sea administrados en una forma de dosificación única o administrados en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma manera, serán evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre agentes de apertura del canal de potasio, bloqueantes del canal de potasio, bloqueantes del canal de calcio, inhibidores del intercambiador de sodio e hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporóticos, terapias de reemplazo hormonal, moduladores del receptor hormonal, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de la hormona de crecimiento y/o secretagogos de la hormona de crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias del perfil lipídico y agentes que imitan el pre condicionamiento isquémico y/o aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

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

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobano, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, ximelagatrán, disulfatohirudina, activador del plasminógeno de tejido, activador del plasminógeno de tejido modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa o una combinación de los mismos.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado entre inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas del receptor ETA, antagonistas del receptor dual de ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskirén) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina III, activadores del co-factor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa o un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueantes de GPIIb/IIIa, bloqueantes de GP Ib/IX, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas EP3 del receptor E2 de prostaglandina, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores de fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa 1 y aspirina o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es un agente antiplaquetario o una combinación del mismo.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran en forma simultánea al mamífero que se está tratando. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o en forma secuencial en cualquier orden en diferentes puntos temporales. En consecuencia, cada componente se puede administrar en forma separada pero suficientemente cercana en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

60 Los compuestos que se pueden administrar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, agentes anti-trombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipemiantes, agentes antihipertensivos y agentes anti-isquémicos.

65 Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (sea heparina no fraccionada o cualquier

heparina de peso molecular bajo disponible en el mercado, por ejemplo LOVENOX®), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa que incluye hirudina y argatrobano, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA®, apixabán, rivaroxabán, LY-517717, DU-176b, DX-9065a y los desvelados en los documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 y 5 WO 00/076970), inhibidores del factor XIa e inhibidores de TAFI y PAI-1 activados conocidos en la técnica.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), como se utiliza en la presente, indica agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, mediante la inhibición de la agregación, adhesión o 10 secreción del contenido granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, droxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfpirazona, sulindaco y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de estos. De los AINE, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de la plaquetas 15 adecuados incluyen antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofibán, eptifibatida, abciximab e integrelina), antagonistas del receptor A2 de tromboxano (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de la tromboxano-A-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol), e inhibidores de PDE-V (tal como sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina son antagonistas del receptor de ADP (adenosina difosfato), preferentemente 20 antagonistas de los receptores purinérgicos P2Y₁ y P2Y₁₂, siendo P2Y₁₂ el más preferido. Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. Ticlopidina y clopidogrel también son compuestos 25 preferidos ya que se sabe que son más suaves que la aspirina sobre el tracto gastrointestinal en el uso. Clopidogrel es un agente incluso más preferido.

Un ejemplo preferido es una combinación triple de un compuesto de la presente invención, aspirina y otro agente antiplaquetario. Preferentemente, el agente antiplaquetario es clopidogrel o prasugrel, más preferentemente 30 clopidogrel.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), como se utiliza en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa trombina. Mediante la inhibición de la trombina, se alteran diversos procesos 35 mediados por trombina, tales como la activación plaquetaria mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción de contenidos granulares de las plaquetas que incluyen serotonina) y/o la formación de trombina. Numerosos inhibidores de trombina son conocidos por los expertos en la materia y estos inhibidores están contemplados para su uso en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobano, dabigatrán, 40 AZD-0837 y los que se describen en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145 y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados N-acetil y peptídicos de ácido borónico, tales como derivados de ácido α -aminoborónico de lisina ornitina, arginina, homoarginina y sus correspondientes análogos de isotiouronio. El término hirudina, como se utiliza en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de hirudina, denominados en la presente como hirólogos, tales 45 como disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se utiliza en el presente documento, indica agentes que lisan coágulos sanguíneos (trombos). Dichos agentes incluyen activador del plasminógeno de tejido (TPA, natural o recombinante) y sus formas modificadas, anistreplasa, uroquinasa, 50 estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor IIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno de tejido), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. La expresión anistreplasa, como se utiliza en el presente documento, se refiere al complejo activador de 55 estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, que se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea N.º 028.489. La expresión uroquinasa, como se utiliza en el presente documento, pretende indicar uroquinasa de cadena tanto dual como única, esta última también se denomina en el presente documento prouroquinasa

Los ejemplos de agentes reductores del colesterol/lípidos adecuados y terapias del perfil lipídico para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por 60 ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (por ejemplo, HOE-402, inhibidores de PCSK9), secuestrantes de ácido biliar (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o sus derivados (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados de ácido 65 fenólfibrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores de receptores alfa activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR), moduladores de PPARdelta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPARgamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen múltiple funcionalidad para

modular las actividades de diversas combinaciones de PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta, probucol o sus derivados (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador tipo Niemann-Pick C1 (por ejemplo, ezetimiba), inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de escualeno sintasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o sus mezclas,
 5 inhibidores de acil coenzima A: colesteryl aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores duales de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácido biliares ileales (o inhibidores del transporte de ácido biliar codependiente del sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos, moduladores alfa del receptor X de hígado (LXR), moduladores beta de LXR, moduladores alfa/beta dual de LXR, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles de plantas y/o ésteres de ácidos
 10 grasos de estanoles de plantas (por ejemplo, éster de sitostanol usado en la margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte de colesterol inverso (por ejemplo, derivados de apoya o miméticos del péptido apoAI).

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo
 15 como un patrón o control de calidad, en pruebas o ensayos que involucran la inhibición de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. Dichos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que involucra trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto puede asegurar al experimentador que el
 20 ensayo se está realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, en especial si el compuesto de ensayo fue un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para analizar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en ensayos diagnósticos que involucran
 25 trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. Por ejemplo, la presencia de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa XIa y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida se puede determinar por la adición del sustrato cromógeno pertinente, por ejemplo S2366 para el Factor XIa, a una serie de soluciones que contienen la muestra de ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa la producción de pNA en las
 30 soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, luego se puede concluir que el Factor XIa estaba presente.

Los compuestos extremadamente potentes y selectivos de la presente invención, los que tienen valores K_i menores o iguales a $0,001 \mu\text{M}$ frente a la proteasa diana y mayores o iguales a $0,1 \mu\text{M}$ frente a las otras proteasas, también
 35 se pueden utilizar en los ensayos diagnósticos que involucran la cuantificación de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática en las muestras de suero. Por ejemplo, la cantidad del Factor XIa en las muestras de suero se pueden determinar por la titulación cuidadosa de la actividad de proteasa en presencia del sustrato cromógeno pertinente, S2366, con un inhibidor potente y selectivo del Factor XIa de la presente invención.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se utiliza en el presente documento, artículo
 40 de fabricación se considera que incluye, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada en el primer recipiente, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (como se ha
 45 definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación además puede comprender: (d) un segundo recipiente, donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y componente (c) está ubicado dentro o fuera del segundo recipiente. Ubicado dentro del primer y segundo recipiente significa que el recipiente respectivo
 50 contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo utilizado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, transporte y/o venta individual/a granel. El primer recipiente se considera que incluye un frasco, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro
 55 recipiente utilizado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno utilizado para contener el primer recipiente y opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, cartón o plástico), cajones, cajas de cartón, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsitas y sacos. El prospecto se puede unir físicamente
 60 al exterior del primer recipiente por medio de cinta, pegamento, grapas u otro método de fijación o puede descansar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se ubica en el exterior del segundo recipiente. Cuando se ubica en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto se fije físicamente por medio de cinta, pegamento, grapas u otro método de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido.

65 El prospecto es una etiqueta, marca, marcador, etc. que cita la información relativa a la composición farmacéutica

ubicada dentro del primer recipiente. La información mencionada por lo general se determinará por la agencia regulatoria que gobierna el área en que se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU.). Preferentemente, el prospecto cita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede estar hecho de cualquier material en el que la persona pueda leer la información contenida en el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con base adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de realizaciones de ejemplo que se proporcionan a modo de ilustración de la invención y que no tienen por objeto ser limitantes de la misma. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado utilizando los métodos que se desvelan en el presente documento.

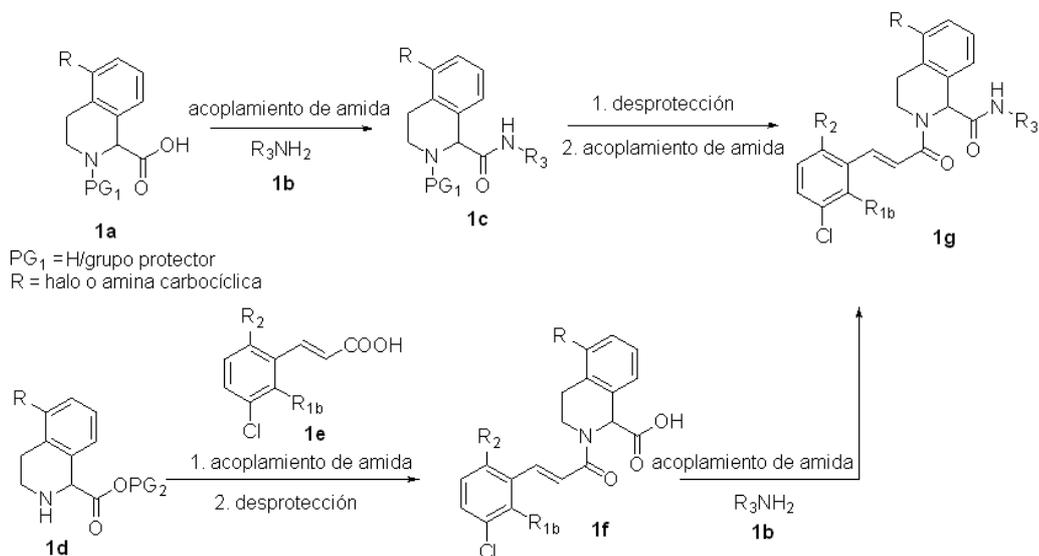
VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por muchos métodos disponibles para los expertos en la materia de la química orgánica (Maffrand, J. P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-7 (1981)). Los esquemas de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que los expertos en la materia pueden utilizar para preparar los compuestos que se desvelan en el presente documento. Los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia. Adicionalmente, se pueden realizar diversas etapas en la síntesis en una secuencia alternada para proporcionar el compuesto o compuestos deseados.

Los compuestos de ejemplo de la presente invención preparados por los métodos que se describen en los esquemas generales se proporcionan en la sección de intermedios y ejemplos que se exponen a continuación en el presente documento. Los compuestos de ejemplo normalmente se preparan como mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homocirales se puede realizar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, los compuestos homocirales se pueden preparar por la separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo se pueden preparar por métodos conocidos por proporcionar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, que proporcionan productos enantio-enriquecidos después de la escisión del auxiliar quiral.

El esquema 1 ilustra algunos enfoques para la síntesis de compuestos de fórmula (I). La amida **1c** se puede preparar por acoplamiento de amida de ácido asequible en comercios o de fácil acceso **1a** y anilina de fácil acceso **1b** utilizando métodos comúnmente utilizados en la bibliografía, tales como T3P/base, HOAt/EDC/base y/o POCl₃, piridina. La desprotección del grupo protector PG₁ utilizando condiciones apropiadas conocidas para los expertos en la materia de síntesis orgánica, seguido de acoplamiento con ácido **1e** puede proporcionar como resultado compuestos de fórmula **1g**. Como alternativa, el acoplamiento de amina **1d** con ácido **1e** seguido de desprotección puede proporcionar el ácido **1f**. El acoplamiento de ácido **1f** con amina **1b** en procedimientos de acoplamiento de péptidos conveencional puede proporcionar como resultado los compuestos de fórmula **1g**. La funcionalización apropiada de intermedios utilizados en la presente invención para preparar compuestos de fórmula **1g** se puede realizar a través de reacciones de Suzuki, Buchwald, Ullman o Mitsunobu o simples reacciones conocidas para los expertos en la materia.

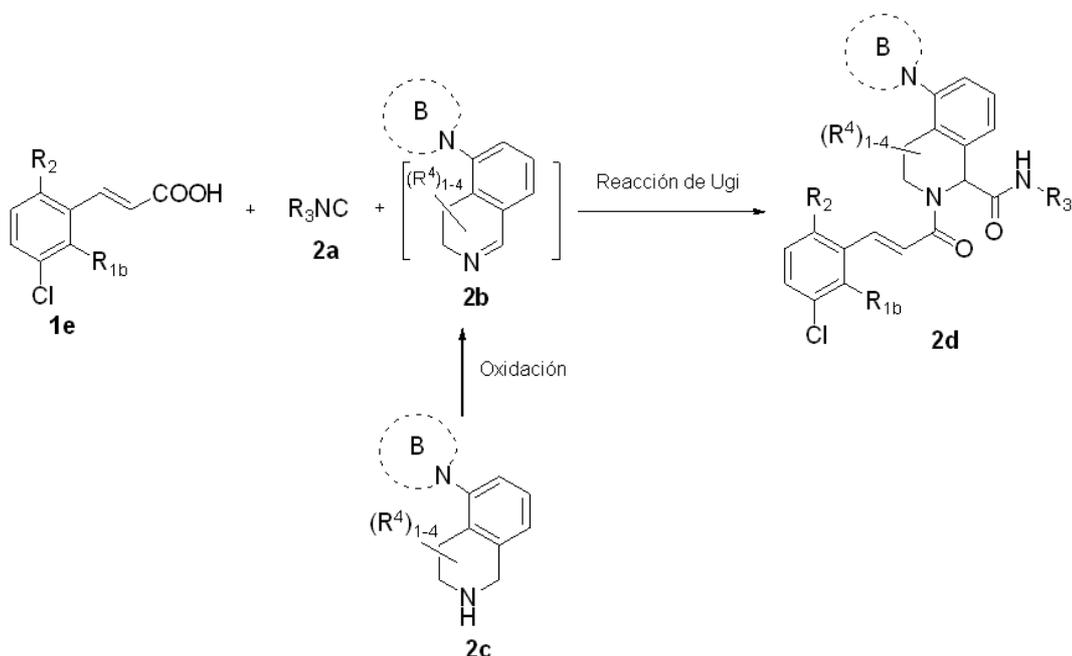
Esquema 1:



- 5 El esquema 2 describe un método alternativo para acceder a compuestos de la presente invención. La reacción del ácido **1e**, isocianuro **2a** e imina **2b** puede proporcionar producto de Ugi **2d** (Schuster, I. et al., *Letters in Organic Chemistry*, 4(2):102-108 (2007)). La oxidación selectiva de tetrahidroisoquinolina **2c** utilizando métodos conocidos tales como MnO₂ (Aoyama, T. et al., *Sinlett*, 1:35-36 (1998)) puede proporcionar como resultado imina **2b**, que luego se puede usar por medio de procedimientos de acoplamiento de Ugi de tres componentes descritos con anterioridad.
- 10 Los procedimientos de acoplamiento de Ugi se pueden usar ampliamente con otros intermedios derivados de imino contenidos en la presente invención. Otras manipulaciones de los productos derivados de Ugi pueden proporcionar compuestos de la presente invención.

Esquema 2:

15

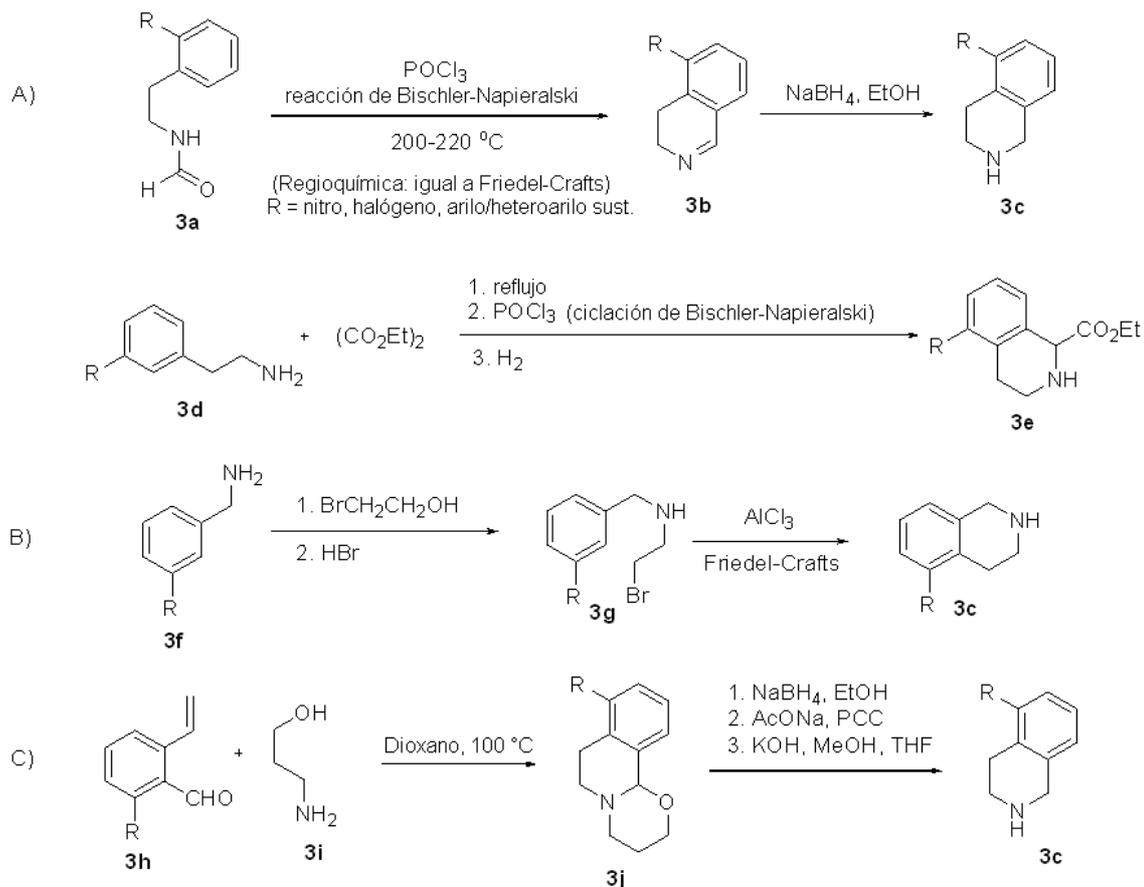


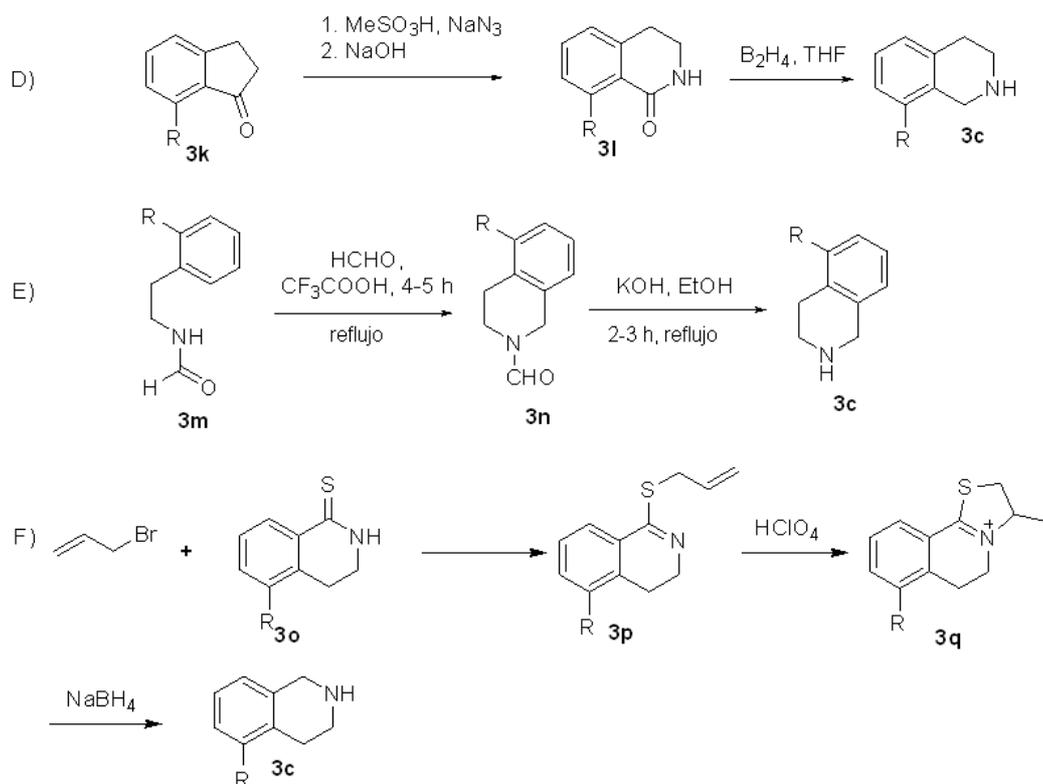
- 20 El esquema 3 describe métodos para preparar el intermedio de tetrahidroisoquinolina **3c** y **3e**. El método A utiliza ciclación de Bischler-Napieralsky para acceder a compuestos tales como intermedio **3c** (Al-Hiari Y. M. et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 42(4): 647-659 (2005)) o **3e** (Zalan, Z. et al., *Tetrahedron*, 62(12): 2883-2891 (2006)). El método B utiliza la reacción de alquilación de Friedel-Crafts para acceder a compuestos tales como el intermedio **3c** (Topsom, R. D. et al., *Journal of the Chemical Society [Sección] D: Chemical Communications*, 15:799 (1971)). Como alternativa, como se describe en el método C, la ciclación del intermedio **3h** y 3-aminopropanol (**3i**) puede

proporcionar **3j**. La reducción con NaBH_4 , seguida de la oxidación de PCC proporcionó β -aminoaldehído, que se puede convertir en **3c** en condiciones básicas (Umetsu, K.; Asao, N., *Tetrahedron Letters*, 49(17): 2722-2725 (2008)). En el método D, la lactama **3i** se puede sintetizar a partir de la cetona **3k** por reordenamiento de Beckmann. La reducción de **3i** puede proporcionar intermedios tales como **3c** (Vernier, J. et al., documento WO 2008024398 (2008)). En el método E, el carbaldehído de dihidroisoquinolina (**3m**) se puede convertir en **3c** en condiciones básicas (Martin, S. et al., documento WO 2006134143 (2006)). En el método F, la dihidroisoquinolintiona se convirtió en **3c** tratando la tiona **3o** con bromopropeno, seguido de tratamiento con ácido perclórico y borhidruro de sodio (Mohinder, B, et al., *Indian Journal of Chemistry, Sección B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 18B (4); 312-15 (1979)).

10

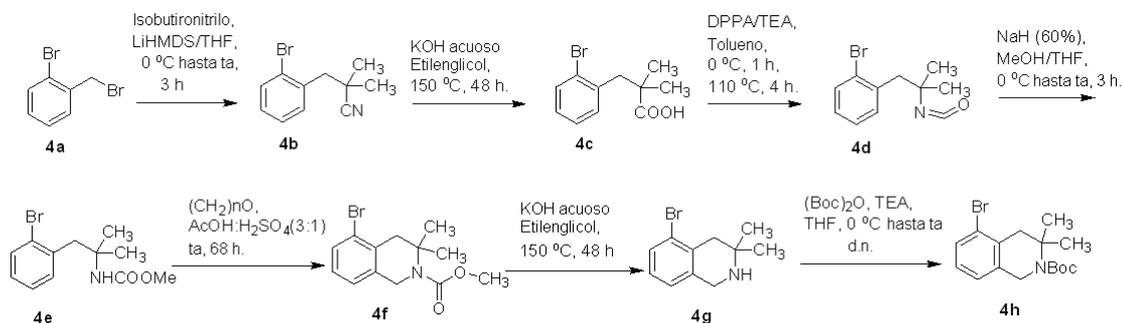
Esquema 3:





La preparación de análogos de THQ sustituidos se muestra en el esquema 4. El bromuro **4a** se puede convertir en nitrilo **4b** en condiciones de litación. La hidrólisis en condiciones básicas debería conducir al ácido **4c**, que se puede convertir en carbamato **4e** por medio de reordenamiento de Curtius. La formación del intermedio de THQ **4f** se puede realizar después por tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico (Bigge, C. F. et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 3(1): 39-42 (1993)). La desprotección de carbamato **4f** seguida de la protección con Boc₂O deberían proporcionar el intermedio **4h**, que se puede someter a la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un boronato o ácido borónico apropiados o procedimientos de acoplamiento de Stille conocidos para los expertos en la materia.

Esquema 4:



La purificación de intermedios y productos finales se realizó por medio de cromatografía normal o en fase inversa. La cromatografía en fase normal se realizó utilizando cartuchos rellenos previamente de SiO₂ eluyendo ya sea con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH, a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa en fase inversa se realizó utilizando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de ACN, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de ACN, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (98 % de agua, 2 % de ACN, 0,05 % de TFA) y Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,05 % de TFA, UV 220 nm).

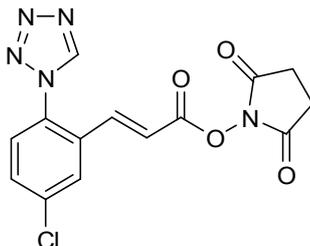
A menos que se establezca otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica en fase inversa.

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

Método B: Una parte minoritaria de las ejecuciones de HPLC analítica fue: Zorbax (4,6 x 75 mm) (8 min de gradiente -10:90 MeOH/H₂O a 90:10 MeOH/H₂O, 0,2 % de H₃PO₄)

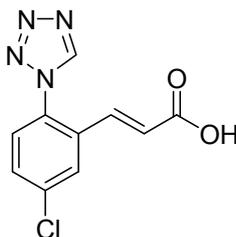
5 Una parte mayoritaria de las ejecuciones de espectros de masa se ejecutaron utilizando Phenomenex Luna C18 (2 x 30mm) (2 min de gradiente 90 % de H₂O /10 % de MeOH / 0,1 % de TFA a 90 % de MeOH / 10 % de H₂O /0,1 % de TFA)

10 Intermedio 1: (E)-2,5-Dioxopirrolidin-1-il 3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato



15 La síntesis se describió como Intermedio 1 en la Solicitud Internacional PCT, WO 2009/114677 publicada el 17/09/09.

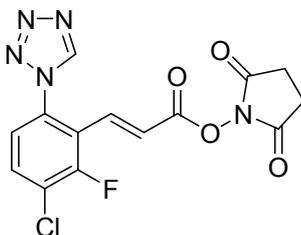
Intermedio 2: ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico



20 La síntesis se describió como Intermedio 1B en la Solicitud Internacional PCT, WO 2009/114677 publicada el 17/09/09.

Intermedio 3: éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico

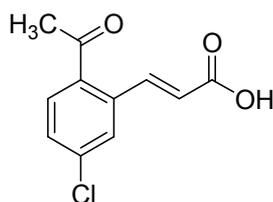
25 La síntesis se describió como Intermedio 1B en la Solicitud Internacional PCT, WO 2009/114677 publicada el 17/09/09.



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

30 Intermedio 3: A una mezcla ligeramente turbia de Intermedio 3A (1,0 g, 3,72 mmol) en THF (18,70 ml) y DMF (1,870 ml) se le añadió 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (0,471 g, 4,09 mmol) y DIC (0,638 ml, 4,09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y un precipitado de color blanco se formó con el tiempo. El sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con MeOH y H₂O. El producto en bruto se secó luego al aire y finalmente se secó al vacío para proporcionar el Intermedio 3 (0,98 g, 72 %), en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,06 (t, J = 8,12 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 16,23 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 16,51 Hz, 1H), 2,84 (s, 4 H) ppm. EM (IEN) m/z: 366,2 (M+H)⁺.

Intermedio 4: ácido (E)-3-(2-acetil-5-clorofenil)acrílico

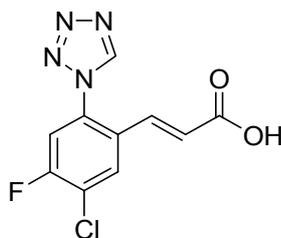


Intermedio 4A: 3-(2-acetil-5-clorofenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo: A una solución desgasificada de 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanonona (1,0 g, 4,28 mmol), tributilamina (2,041 ml, 8,57 mmol) y acrilato de *terc*-butilo (1,255 ml, 8,57 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,456 g, 0,428 mmol) y acetato de paladio (II) (0,096 g, 0,428 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió hasta ta y se filtró. El sólido se aclaró con DMF y el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O (2 veces) seguido de salmuera. El producto en bruto después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó el Intermedio 4A (0,760 g, 63 %), en forma de aceite de color marrón.

EM (IEN) m/z: 225,0 (M-C₄H₈+H)⁺.

Intermedio 4: Una solución de Intermedio 4A (0,048 g, 0,171 mmol) en TFA/DCM al 50 % (2 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró para proporcionar el Intermedio 4 (0,038 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 225,1 (M+H)⁺.

Intermedio 5: ácido (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrílico



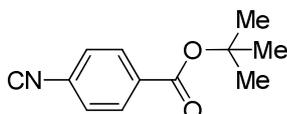
Intermedio 5A: 4-cloro-5-fluoro-2-yodoanilina: A 4-cloro-3-fluoroanilina (25 g, 0,17 mmol) en 250 ml de H₂O se le añadió NaHCO₃ (21,6g, 0,25 mmol). Después de enfriar a 0 °C, se añadió yodo (43,5 g, 0,17 mmol). Después de 18 h a temperatura ambiente, se añadieron 10,8 g adicionales de yodo y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se extrajo con DCM (250 ml, 4 veces), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de tiosulfato de sodio (250 ml, 2 veces) y salmuera (250 ml, 2 veces) y se secaron (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó 47 g de Intermedio 5A. EM (IEN) m/z: 145,2 (M+H)⁺.

Intermedio 5B: 1-(4-cloro-5-fluoro-2-yodofenil)-1*H*-tetrazol: Al Intermedio 5A (47 g, 17,3 mmol) en AcOH (470 ml) se le añadió NaN₃ (33,76 g, 51,9 mmol) y ortoformiato de trimetilo (56,8 ml, 51,9 mmol). Después de 30 h, la reacción se vertió en H₂O helada, los sólidos se filtraron y se lavaron con éter de petróleo para obtener 49 g de Intermedio 5B. EM (IEN) m/z: 324,8 (M+H)⁺.

Intermedio 5C: 3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilato de (E)-metilo: Una solución de Intermedio 5B (100g, 324,4 mmol) en ACN (1000 ml) se desgasificó con N₂. Se añadieron TEA (64 ml) y acrilato de metilo (60 ml) y la reacción después se desgasificó. Se añadió Pd(OAc)₂ (8 g, 11,8 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó 25 g de Intermedio 5C. EM (IEN) m/z: 283,0 (M+H)⁺.

Intermedio 5: ácido (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrílico: Al Intermedio 5C (5 g, 17,7 mmol) en MeOH (50 ml) y THF (25 ml) se le añadió solución al 10 % de NaOH (25 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con H₂O. El pH se ajustó a 2 a 3 con HCl 1,5 N y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter de petróleo para obtener 2 g de Intermedio 5. EM (IEN) m/z: 269,0 (M+H)⁺.

Intermedio 6: 4-isocianobenzoato de *terc*-butilo

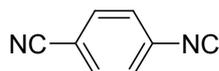


Intermedio 6A: 4-formamidobenzoato de *terc*-butilo: Se combinaron 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (15,3 g, 79 mmol), DMAP (1,935 g, 15,84 mmol), N-metilmorfolina (15,67 ml, 143 mmol) en DCM (120 ml) y, después de enfriar a 0 °C, se añadió lentamente ácido fórmico (9,11 ml, 238 mmol). Después de agitar durante 18 h, la reacción se concentró y después se dividió con HCl 1 N (100 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo

con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄). El producto deseado se recogió en forma de un jarabe de color amarillo (16 g).

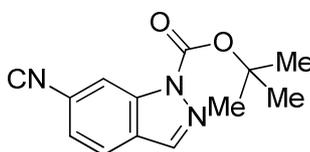
5 Intermedio 6: Al Intermedio 6A en THF (300 ml) se le añadió TEA (33 ml, 238 mmol) y después de enfriar a 0 °C, se añadió POCl₃ (7,3 ml, 79 mmol) lentamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h, la reacción se dividió en EtOAc (200 ml) y NaHCO₃ acuoso (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 10,4 g (64,6 %) de intermedio 6 en forma de un sólido de color verde. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 1,60 (s, 9 H) ppm.

10 Intermedio 7: 4-Isocianobenzonitrilo



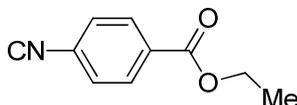
15 El Intermedio 7 se preparó de modo similar al Intermedio 6 a partir de 4-isocianoanilina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 - 7,84 (m, 2 H) 7,51 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H) ppm.

Intermedio 8: 6-isociano-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



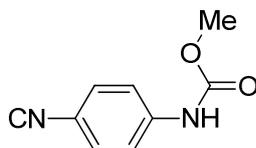
20 El Intermedio 8 se preparó de modo similar al Intermedio 6 a partir de 6-amino-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, *J* = 8,34 Hz), 7,28 - 7,40 (1 H, m), 1,74 (9 H, s) ppm. EM (IEN) *m/z*: 144 (M+H-Boc)⁺.

25 Intermedio 9: 4-isocianobenzoato de etilo



30 El Intermedio 9 se preparó de modo similar al Intermedio 6. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 4,40 (c, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 7,44 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 8,00 - 8,17 (m, 2 H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 176 (M+H)⁺.

Intermedio 10: 4-isocianofenilcarbamato de metilo



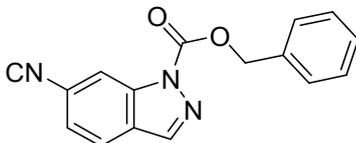
35 Intermedio 10A: 4-aminofenilcarbamato de 1-Boc-metilo: Al 4-aminofenilcarbamato de *tert*-butilo (2,1 g, 10,08 mmol) en un embudo de decantación con DCM (75 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (0,937 ml, 12,10 mmol). Después de agitar durante 10 min, se formó un gel de color rosa espeso. El sólido se filtró y se secó. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y se secó (MgSO₄). Todos los sólidos recogidos se combinaron para obtener 2,6 g de Intermedio 10A. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,32 (4 H, s), 3,73 (3 H, s), 1,53 (9 H, s) ppm.

40 Intermedio 10B: 4-aminofenilcarbamato de metilo: Intermedio 10A (2,6 g, 9,77 mmol) se desprotegió con TFA al 30 % en DCM (40 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró y el residuo se dividió con EtOAc (75 ml) y NaHCO₃ saturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (MgSO₄). El Intermedio 10B en bruto se usó en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (1 H, s), 7,56 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,28 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 6,90 (2 H, s), 3,68 (3 H, s) ppm.

45 Intermedio 10C: 4-formamidofenilcarbamato de metilo: el Intermedio 10B en bruto se calentó a reflujo en formato de etilo durante varios días. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 2,9 g de Intermedio 10C en forma de un aceite de color marrón. EM (IEN) *m/z*: 195,0 (M+H)⁺.

50 El Intermedio 10 se preparó de modo similar al Intermedio 6 para obtener 0,31 g (17,8 %) de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,33 - 7,41 (2 H, m), 6,73 (1 H, s. a.), 3,82 (3 H, s)

ppm.

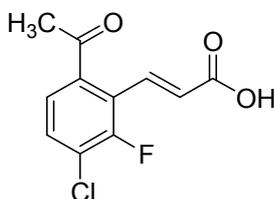
Intermedio 11: 6-isociano-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo:

5

El Intermedio 11 se preparó de modo similar al Intermedio 6 y el Intermedio 8 a partir de 6-amino-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (1 H, s), 8,21 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, *J* = 8,34 Hz), 7,54 (2 H, d, *J* = 6,82 Hz), 7,30 - 7,47 (4 H, m), 5,56 (2 H, s) ppm. EM (IEN) *m/z*: 234 (M+H-CO₂)⁺.

10

Intermedio 12: ácido (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrílico:



15 Intermedio 12A: ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico: A una solución enfriada (-78 °C) de DIEA (4,9 ml, 48 mmol) en THF se le añadió gota a gota *n*-BuLi (132 ml, 2,3 eq, 2,5 M). La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min. Nuevamente la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y una solución de ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico (25 g, 143 mmol) en THF se añadió durante 1 h. La reacción se agitó a -78 °C durante la noche. Al día siguiente, se añadió una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (87 g, 267 mmol) en THF y la reacción se agitó a -78 °C durante
20 otras 2 h y después a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con H₂O, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N y se extrajo en EtOAc (200 ml, 2 veces), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el Intermedio 12A (30 g, 83,3 %). EM (IEN) *m/z*: 252,6 (M-H)⁺.

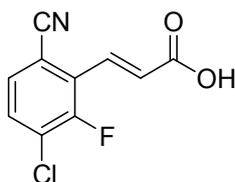
25 Intermedio 12B: 2-((2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil) (hidroxi)metileno)malonato de dietilo: A una suspensión de Intermedio 12A (14,6 g, 57 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió cloruro de tionilo (6,6 ml, 88 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se secó al vacío para proporcionar el cloruro de ácido en forma de un sólido de color marrón claro. A una suspensión enfriada (0 °C) de hidruro de sodio (3,66 g (60 %), 91,5 mmol) en THF se le añadió una solución de malonato de dietilo (0,612 g, 3,82 mmol) en THF (5 ml). Después
30 de 10 min, se añadió una solución del cloruro de ácido (16,4 g, 60 mmol) en THF (160 ml) lentamente. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 min, el disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1,2 M frío (0 °C) (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (250 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio 12B (20 g, 87 %) en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 395 (M+H)⁺.

35 Intermedio 12C: 1-(2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etanona: Una solución de Intermedio 12B (18,6 g, 47 mmol) en AcOH (200 ml), H₂O (150 ml) y H₂SO₄ (2,0 ml) se agitó a 110 °C durante 4 h. La mayor parte del disolvente se retiró y el residuo se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con H₂O (20 ml, 5 veces), NaHCO₃ saturado, NaOH 1 N y salmuera. El disolvente se retiró para proporcionar el Intermedio 12C (10 g, 84 % de rendimiento) en forma de un
40 sólido de color de bajo punto de fusión. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 (c, *J* = 6,8, 6,4 Hz, 1 H), 7,24 (c, *J* = 6,4, 5,2 Hz, 1 H), 2,5 (s, 3H) ppm.

Intermedio 12D: 3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo: A una mezcla de Intermedio 12C (50 g, 198 mmol), acrilato de *terc*-butilo (50,9 g, 397 mmol) y TEA (55 ml, 397 mmol) en DMF (500 ml) se le añadió
45 Pd(OAc)₂ (8,9 g, 39,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna proporcionó el Intermedio 12D (30 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) *m/z*: 242,7 (M+H)⁺.

50 Intermedio 12: Una solución de Intermedio 12D (25 g, 84 mmol) en DCM (330 ml) y TFA (330 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, el disolvente se concentró para proporcionar el Intermedio 12 (19,5 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,69 (s a, 1 H), 7,80-7,76 (m, 2 H), 7,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 6,30 (dd, *J* = 2,4, 2,0 Hz, 1 H), 2,6 (s, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 241 (M-H)⁺.

55 Intermedio 13: ácido (E)-3-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)acrílico:



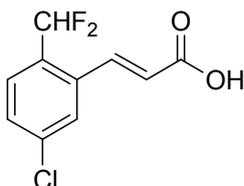
Intermedio 13: 2-Bromo-4-cloro-3-fluorobenzamida: A una solución de ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico (20 g, 0,078 mol) en DCM (200 ml) se le añadió cloruro de tionilo (14,7 g, 0,125 mol) seguido de DMF (29,5 g, 0,5 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción después se enfrió a 0 °C y se burbujeó NH₃ hasta alcalinizar el pH. Después de 30 min, la mezcla de reacción se neutralizó con H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se suspendió finalmente en éter de petróleo y se filtró para obtener 16,5 g de Intermedio 13A. EM (IEN) m/z: 250,0 (M+H)⁺.

Intermedio 13B: 2-Bromo-4-cloro-3-fluorobenzonitrilo: Al Intermedio 13A (10 g, 39 mmol) se le añadieron POCl₃ (100 ml) y NaOH (5 g, 87 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con agua helada. Se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ al 10 %, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 8,5 g de 13B. EM (IEN) m/z: 232,9 (M+H)⁺.

Intermedio 13C: 3-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo: Se combinaron el Intermedio 13B (7 g, 29,9 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (9,6 g, 29,9 mmol), NaHCO₃ (6,2 g, 74,8 mmol), acrilato de metilo (5,2 g, 59,8 mmol) y Pd(OAc)₂ en DMF (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite[®]. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 3,5 g de Intermedio 13C. EM (IEN) m/z: 257 (M+H₂O)⁺.

Intermedio 13: Al Intermedio 13C (0,5 g, 2,0 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió LiOH 1 N (5 ml, 5 mmol). Después de 2 h, los disolventes volátiles se retiraron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 0,3 g de Intermedio 13. EM (IEN) m/z: 226,2 (M+2+H)⁺.

Intermedio 14: ácido (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil)acrílico

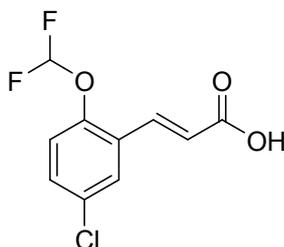


Intermedio 14A: 2-Bromo-4-cloro-1-(difluorometil)benzoceno: A una solución de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (1 g, 4,56 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió DAST (0,903 ml, 6,83 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 14A (0,88 g, 80 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z: 261,2 (M+Na)⁺.

Intermedio 14B: 3-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil)acrilato de (E)-*tert*-butilo: A una solución de Intermedio 14A (0,88 g, 3,64 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió acrilato de *tert*-butilo (1,401 g, 10,93 mmol), TEA (1,270 ml, 9,11 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,082 g, 0,364 mmol). La reacción se calentó a 90 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió hasta ta y después se filtró para retirar el sólido. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó el Intermedio 14B (232 mg, 22 %) en forma de un aceite de color castaño. EM (IEN) m/z: 233,1(M-tBu)⁺.

Intermedio 14: A una solución de Intermedio 14B (232 mg, 0,804 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol). La reacción se agitó en argón a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se retiró y el residuo se secó para proporcionar el Intermedio 14 (191 mg, 100 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (dt, J = 15,8, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,01 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 15,8 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ -111,67 (s, 2F) ppm. EM (IEN) m/z: 233,1(M+H)⁺.

Intermedio 15: ácido (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)acrílico:

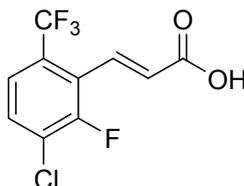


- 5 Intermedio 15A: 3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)acrilato de (E)-*tert*-butilo: A una solución de *tert*-butóxido de potasio (0,407 g, 3,63 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 2-(dimetoxifosforil)acetato de *tert*-butilo (0,528 ml, 2,66 mmol) y 5-cloro-2-(difluorometoxi)benzaldehído (0,50 g, 2,420 mmol) a 0 °C. Después de 4 h, se añadió solución de NH₄Cl y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NH₄Cl, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para obtener el Intermedio 15A en forma de un sólido de color blanco (550 mg, 74 %). EM (IEN) m/z: 327,0 (M+Na)⁺. RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -81,11 (1 F, s) ppm.
- 10

Intermedio 15: A una solución de 3-(5-cloro-2-(difluorometoxi) fenil)acrilato de (E)-*tert*-butilo (458 mg, 1,503 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol). Después de 1 h, el disolvente se retiró para proporcionar el Intermedio 15 en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 249,0 (M+H)⁺.

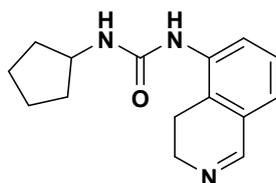
15

Intermedio 16: ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)acrílico



- 20 El Intermedio 16 se preparó de modo similar al Intermedio 15 sustituyendo el 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído por 5-cloro-2-(difluorometoxi)benzaldehído seguido de desprotección por TFA. EM (IEN) m/z: 292 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (1 H, dd, J = 16,17, 2,02 Hz), 7,49 - 7,62 (2 H, m), 6,67 (1 H, dd, J = 16,30, 1,39 Hz) ppm.
- 25

Intermedio 17: 1-ciclopentil-3-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)urea:



- 30 Intermedio 17A: 1-Ciclopentil-3-(isoquinolin-5-il)urea: A isoquinolin-5-amina (0,23 g, 1,595 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DIEA (0,557 ml, 3,19 mmol) y isocianatociclopentano (0,180 ml, 1,595 mmol). Después de 24 h, la reacción se neutralizó con H₂O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron (MgSO₄). El sólido de color amarillo impuro se recogió y se usó en la siguiente etapa. EM (IEN) m/z: 256 (M+H)⁺.
- 35

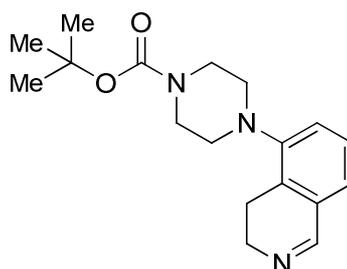
Intermedio 17B: 1-Ciclopentil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)urea: 17A se hidrogenó a 55 psi (379,21 kPa) en EtOH (25 ml) en presencia de PtO₂ (30 mg). Después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite[®] y el filtrado se concentró para proporcionar 0,389 g de Intermedio 17B en forma de un sólido oleoso de color blanco. EM (IEN) m/z: 260,1 (M+H)⁺.

40

Intermedio 17: el Intermedio 17B se oxidó con MnO₂ (2,496 g, 28,7 mmol) en DCM (20 ml). Después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite[®] y se concentró a 0,34 g (83 %) de sólido de color marrón. EM (IEN) m/z: 258,1 (M+H)⁺.

45

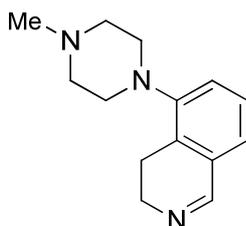
Intermedio 18: 4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Intermedio 18A: 4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: A 5-(piperazin-1-il)isoquinolina, HCl (0,58 g, 2,322 mmol) y NaOH (5,11 ml, 5,11 mmol) en dioxano (6 ml), enfriados en baño de hielo, se les añadió Boc₂O (0,539 ml, 2,322 mmol) en dioxano (6 ml). Las capas orgánicas se destilaron y la reacción se dividió con H₂O (30 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (MgSO₄). El compuesto recolectado protegido con Boc en forma de un aceite de color amarillo (0,86 g) que después se hidrogenó a 55 psi (379,21 kPa) con PtO₂ en EtOH. El producto en bruto después se filtró a través de Celite® y se recolectaron 0,73 g (99 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 318,1 (M+H)⁺.

Intermedio 18: el Intermedio 18A se redujo y después se oxidó de modo similar al descrito para el Intermedio 17. EM (IEN) *m/z*: 316,1 (M+H)⁺.

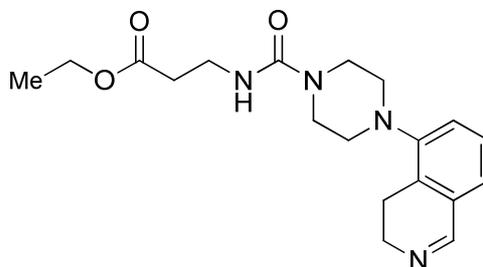
15 Intermedio 19: 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina:



20 Intermedio 19A: 5-(4-Metilpiperazin-1-il)isoquinolina: A 5-(piperazin-1-il) isoquinolina, HCl (0,28 g, 1,121 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió metóxido de sodio (1,026 ml, 4,48 mmol) y paraformaldehído (0,040 g, 1,332 mmol). Después de 30 min, se añadió borohidruro de sodio (0,424 g, 11,21 mmol) a la mezcla anterior. La reacción se neutralizó con NaOH 1 N (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO₄) para obtener 0,267 g de Intermedio 19A en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 228,1 (M+H)⁺.

25 Intermedio 19: el Intermedio 19A se redujo y después se oxidó de modo similar al descrito para el Intermedio 17. EM (IEN) *m/z*: 230,0 (M+H)⁺.

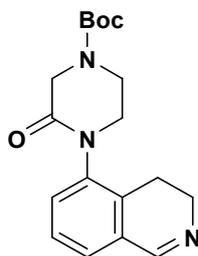
30 Intermedio 20: 3-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxamido) propanoato de etilo:



35 20A: 3-(4-(isoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxamido)propanoato de etilo: A 5-(piperazin-1-il)isoquinolina, HCl (0,216 g, 0,865 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DIEA (0,302 ml, 1,730 mmol) y 3-isocianatopropanoato de etilo (0,124 g, 0,865 mmol). La reacción se neutralizó con H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron (MgSO₄) lo que proporcionó el Intermedio 20A en forma de un sólido de color blanco (0,39 g). EM (IEN) *m/z*: 357,0 (M+H)⁺.

40 Intermedio 20: Intermedio 20A se redujo y después se oxidó de modo similar al descrito para el Intermedio 18. EM (IEN) *m/z*: 359,0 (M+H)⁺.

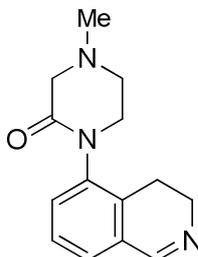
Intermedio 21: 4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:



5 Intermedio 21A: 4-(isoquinolin-5-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A 5-bromoisoquinolina (0,3 g, 1,442 mmol) y 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,289 g, 1,442 mmol) se les añadió DMSO (4 ml), 1,10-fenantrolina (0,026 g, 0,144 mmol) y K_2CO_3 (0,498 g, 3,60 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y después se añadió CuI (0,055 g, 0,288 mmol). La reacción se calentó en un tubo sellado en baño de aceite a 130 °C.
10 Después de 24 h, la reacción estaba incompleta. Después de enfriar y desgasificar con argón, se añadió más CuI y el calentamiento se repitió. Después de 24 h, la reacción se neutralizó con NH_4OH diluido (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal seguido de HPLC. Después de dividir con $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y EtOAc (50 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$) para obtener 0,157 g (54 %) de Intermedio 21A en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 328 (M+H)⁺.

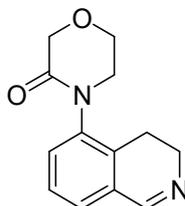
15 Intermedio 21 se preparó a partir del Intermedio 21A tal como se describió para el Intermedio 18. EM (IEN) m/z: 330,1 (M+H)⁺.

20 Intermedio 22: 1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-4-metilpiperazin-2-ona:



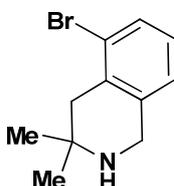
25 El Intermedio 22 se preparó de modo similar al Intermedio 21 sustituyendo la 4-metilpiperazin-2-ona por 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z: 244,1 (M+H)⁺.

Intermedio 23: 4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)morfolin-3-ona:



30 El Intermedio 23 se preparó de la misma manera que en el Intermedio 22 sustituyendo morfolin-3-ona por 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z: 231,1 (M+H)⁺.

Intermedio 24: 5-Bromo-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



35

Intermedio 24A: 3-(2-Bromofenil)-2,2-dimetilpropanenitrilo: A una solución de isobutironitrilo (3,58 g, 52 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió LiHMDS (1,0 M en THF) (80 ml, 80 mmol) a 0 °C, se agitaron durante 20 min y a esta solución se le añadió 1-bromo-2-(bromometil)benceno (10 g, 40 mmol) en THF seco (70 ml). Después de 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (2 veces), las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 9,5 g (99 %) de Intermedio 24A en forma de un líquido de color de vino tinto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,60 (2 H, m), 7,30-7,34 (1 H, m), 7,12-7,17 (1 H, m), 3,08 (2 H, s), 1,4 (6 H, s) ppm.

Intermedio 24B: ácido 3-(2-Bromofenil)-2,2-dimetilpropanoico: A una solución de 24A (19 g, 79,83 mmol) en etilenglicol (100 ml) se le añadió pellets de hidróxido de potasio (20 g, 359,24 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H₂O y la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 veces). La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N, se extrajo con EtOAc (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 18,0 g, (87,8 %) de Intermedio 24B en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 257 (M+H)⁺.

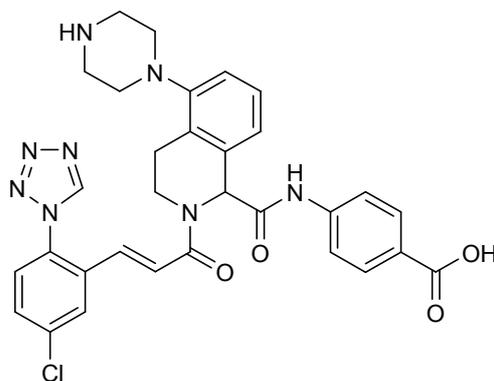
Intermedio 24C: 1-Bromo-2-(2-isocianato-2-metilpropil)benceno: A una solución de Intermedio 24B (9,0 g, 35,0 mmol) en tolueno (80 ml) a 0 °C, se le añadió TEA (4,7 ml, 33,2 mmol) y, lentamente, difenilfosforilazida (9,17 g, 33,2 mmol). Después de 45 min a 0 °C, la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8,0 g de Intermedio 24C en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,59 (2 H, m), 7,30 (1 H, m), 7,14 (1 H, m), 3,03 (2 H, s), 1,41 (6 H, s) ppm.

Intermedio 24D: 1-(2-bromofenil)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de metilo: A una solución agitada del Intermedio 24C (8,0 g, 31,5 mmol) en THF seco (80 ml) a 0 °C, se le añadió MeOH (5,0 ml, 157,5 mmol) y, lentamente, NaH (60 % en aceite) (3,8 g, 94,5 mmol). Después de 3 h a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con agua helada y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio 24D (8,5 g, 94,5 %) en forma de sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 286,0 (M+H)⁺.

Intermedio 24E: 5-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de metilo: A una solución de 24D (5,0 g, 17,5 mmol) en AcOH/H₂SO₄ (3:1; 15 + 5 ml) a 0 °C se le añadió, lentamente, paraformaldehído (0,524 g, 17,5 mmol). Después de 48 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con H₂O, se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4,6 g de Intermedio 24E en forma de un líquido marrón. EM (IEN) m/z: 300,0 (M+H)⁺.

Intermedio 24: 5-Bromo-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: A una solución de Intermedio 24E (4,6 g) en etilenglicol (50 ml) se le añadió solución acuosa al 50 % de KOH (23 ml) y la reacción se calentó a 150 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con solución 1,5 N de HCl, la capa acuosa se alcalinizó con solución al 10 % de NaOH, se extrajo con EtOAc dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio 24 (1,5 g, 39,4 %) en forma de un líquido marrón. EM (IEN) m/z: 242,2 (M+H)⁺.

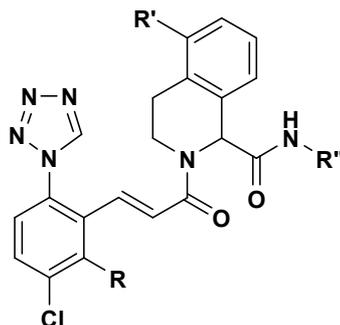
Ejemplo 1: ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrililoil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, TFA



Una mezcla de Intermedio 18 (0,1 g, 0,317 mmol), Intermedio 6 (0,064 g, 0,317 mmol) e Intermedio 2 (0,079 g, 0,317 mmol) se calentó en EtOH (3 ml) a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción después se enfrió a

temperatura ambiente y se concentró, seguido de tratamiento con TFA/DCM para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,018 g, 7,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (1 H, s. a.), 10,68 (1 H, s), 9,79 (1 H, s), 8,60 (2 H, s. a.), 8,32 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 7,75 - 7,89 (2 H, m), 7,63 - 7,71 (2 H, m), 7,60 (1 H, d, J = 8,84 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 15,41 Hz), 7,32 (1 H, d, J = 7,58 Hz), 7,20 (1 H, t, J = 7,83 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 15,41 Hz), 5,72 (1 H, s), 4,23 (1 H, d, J = 5,56 Hz), 3,60 - 3,70 (1 H, m), 3,21 (4 H, s. a.), 2,85 - 3,11 (6 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 613,1 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 5,54 min.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 2 se prepararon mediante la reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 1, utilizando el Intermedio 1, el Intermedio 2 o el Intermedio 3A; los correspondientes intermedios de imina, preparados de modo similar al Intermedio 18, a partir de piperazinas disponibles en el mercado y 5-bromoisoquinolina; y los intermedios apropiados de isociano benzoato.



15

Tabla 2

N.º de ejemplo	R	R'	R''	M+H	TR
2	H	Piperazina		587,0	5,54
3	F	Piperazina		631,0	5,62
4	F	Piperazina		660,1	5,40
5	F	Piperazina		605,1	6,06
6	F	Piperazina		612,1	5,88
7	F	Piperazina		687,2	7,08
8	F	Piperazina		587,3	5,93
9	F	Piperazina	6-indazol-1-CBz	761,2	6,63
10	F	Boc-piperazina	6-indazol-1-tBoc	827,1	12,14
11	F	Piperazina	6-indazol	627,2	5,51

Los siguientes ejemplos de la Tabla 3 se obtuvieron a partir de separación por HPLC quiral de los correspondientes ejemplos o sus intermedios seguido de desprotección, en la Tabla 2.

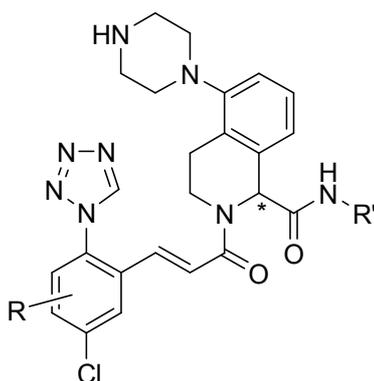


Tabla 3

N.º de ejemplo	Estereoquímica enantiómero R ^a	R	R'	M+H	TR
12	enantiómero R ^a	2-F		631,1	5,16
13	enantiómero S ^a	2-F		631,1	5,16
14	enantiómero S ^b	4-F	6-indazol	627,1	5,75
15	enantiómero R ^b	4-F	6-indazol	627,1	5,70
16	enantiómero R ^c	4-F		631,0	5,30
17	enantiómero S ^c	4-F		630,9	5,27

a: Métodos de HPLC quiral: a: Chiralcel OJ-H, 250 X 21 mM ID, 5 µM utilizando 25/25/50 MeOH-IPA-Heptano-0,1 % de DEA, después 50/50 EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 18 ml/min.
b: columna Chiralcel OD 5 cm x 50 cm y 20 % de heptano/ 80 % (1:1 EtOH/MeOH) a 50 ml/min.
c: Chiralpak AS-H, 2 X 15 cm utilizando 30 % IPA-0,1 % de DEA/CO₂ (100 bar (10 MPa)) a 60 ml/min.

- 5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 4 se prepararon por medio de la reacción de Ugi, como se muestra en el Ejemplo 1, utilizando el correspondiente intermedio de imina tal como los Intermedios 18, 19 o 20 o una imina preparada de modo similar al Intermedio 20 sustituyendo cloroformiato de metilo por 3-isocianatopropanoato de etilo. Los ácidos, Intermedios 1, 2 o 3A y los isonitrilos, Intermedios 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 1-fluoro-4-isocianobenceno disponible en el mercado se utilizaron según fue necesario. La desprotección final de los ésteres *t*-butílicos o carbamatos con TFA/DCM proporcionó los productos deseados finales como se ha descrito anteriormente.
- 10

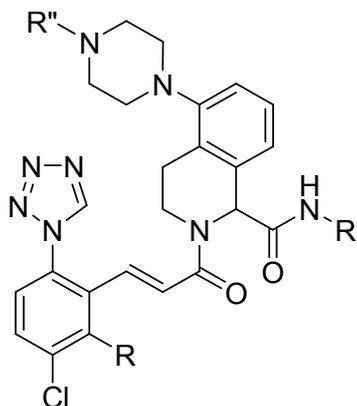
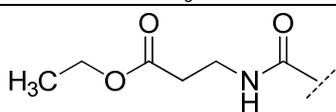
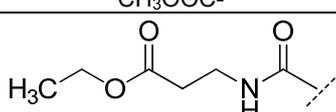
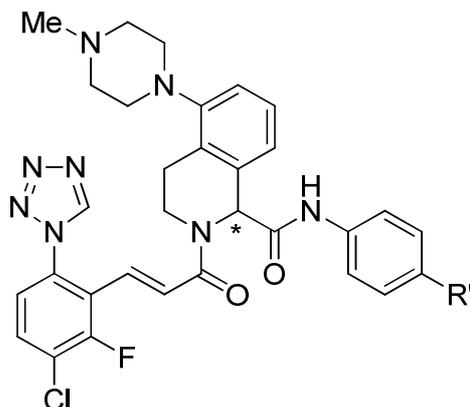


Tabla 4

N.º de ejemplo	R	R'	R''	M+H	TR
18	F	-4-PhCOOH	CH ₃	645,1	5,24
19	H	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃	656,1	5,8
20	F	-4-PhCN	CH ₃	626,2	5,10*
21	H	-4-PhCOOH		756,1	7,87
22	H	-4-PhCOOH	CH ₃ OOC-	671,1	8,49
23	H	-4-PhNHCOO CH ₃		785,1	8,20
24	F	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃ OOC-	660,1	5,43
25	F	-4-PhF	CH ₃ OOC-	663,4	9,50
26	F	-4-PhCN	CH ₃ OOC-	670,1	9,93
27	F	6-indazol	CH ₃	641,2	6,21

*método B

Los ejemplos de la Tabla 5 se prepararon de modo similar al Ejemplo 18 (tabla 4) y se separaron por HPLC quiral.



5

Tabla 5

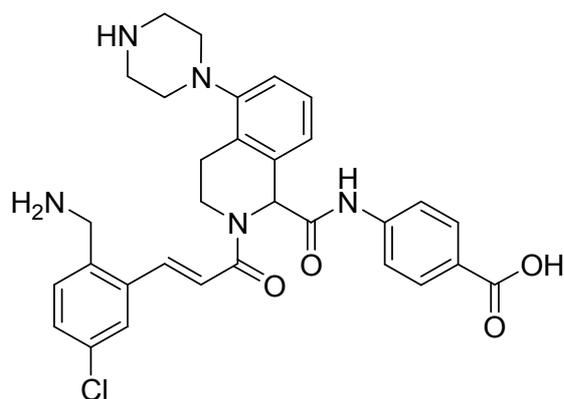
N.º de ejemplo	R'	Estereoquímica	M+H	TR
28	COOEt	enantiómero R ^a	673,3	6,47
29	COOEt	enantiómero S ^a	673,3	6,46
30	COOH	enantiómero R ^a	645,3	5,20
31	COOH	enantiómero S ^a	645,3	5,20

a: Chiralpak IA SFC (250x21mm) utilizando 40 % de EtOH-0,1 % de DEA/ 60 % de CO₂ a 60 ml/min, 150 bar (15 MPa), 35 °C.

Ejemplo 32:

10

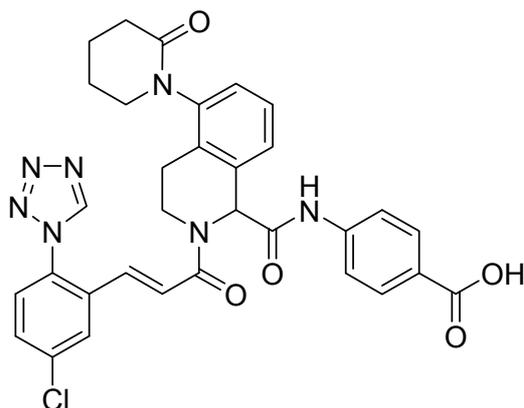
Ácido (E)-4-(2-(3-(2-(Aminometil)-5-clorofenil)acrilil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de tri TFA:



El Ejemplo 32 se preparó de modo similar al Ejemplo 1, utilizando el Intermedio ácido (E)-3-(2-((*tert*-
 5 butoxicarbonilamino)metil)-5-clorofenil)acrílico de la reacción de Ugi. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,98 (3 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,87 (1 H, d, *J* = 15,41 Hz), 7,69 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,48 - 7,58 (2 H, m), 7,29 - 7,45 (3 H, m), 7,16 (1 H, d, *J* = 7,83 Hz), 5,86 (1 H, s), 4,38 - 4,47 (1 H, m), 4,30 (2 H, s), 3,66 - 3,77 (1 H, m), 3,38 - 3,52 (4 H, m), 3,23 - 3,29 (4 H, m), 3,15 (2 H, d, *J* = 177 Hz) ppm. EM (IEN) *m/z*: 574,1 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 3,55 min.

Ejemplo 33:

Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-
 10 carboxamido)benzoico:



33A: 1-(Isoquinolin-5-il)piperidin-2-ona: A isoquinolin-5-amina (0,24 g, 1,665 mmol) en THF (5 ml) se le añadió
 cloruro de 5-bromopentanoílo (0,223 ml, 1,665 mmol) seguido de la adición de THF (3 ml). La reacción se enfrió con
 15 baño helado y a la solución anterior se le añadió KOtBu 1 M en THF (3,66 ml, 3,66 mmol). Después de 24 h, la
 reacción se neutralizó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se
 20 lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron (MgSO₄) para obtener 0,4 g de 33A en forma de un sólido de color
 oscuro. EM (IEN) *m/z*: 227 (M+H)⁺.

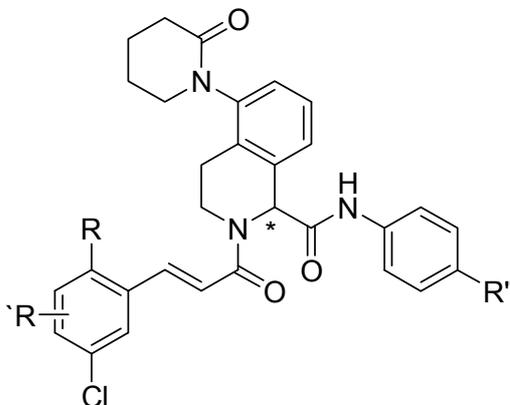
33B: 1-(1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-5-il)piperidin-2-ona: 33A se hidrogenó a 55 psi (379,21 kPa) en EtOH (20 ml)
 en presencia de PtO₂ (30 mg). Después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite[®] y se concentró para obtener
 25 0,4 g de aceite oscuro en forma de producto deseado. EM (IEN) *m/z*: 231,3 (M+H)⁺.

33C: 1-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)piperidin-2-ona: 33B (0,38 g, 1,650 mmol) se oxidó con MnO₂ para obtener 0,36 g
 de 33C en forma de un aceite de color oscuro. EM (IEN) *m/z*: 229,0 (M+H)⁺.

El Ejemplo 33 se preparó por medio de la reacción de Ugi combinando 33C y los Intermedios 2 y 6 como se han
 descrito anteriormente para el Ejemplo 1 seguido de desprotección de TFA. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (1 H,
 s), 8,17 (1 H, t, *J* = 2,78 Hz), 7,90 - 8,03 (2 H, m), 7,61 - 7,73 (3 H, m), 7,56 - 7,60 (1 H, m), 7,52 (1 H, d, *J* =
 7,83 Hz), 7,29 - 7,44 (2 H, m), 7,14 - 7,27 (2 H, m), 5,87 - 5,94 (1 H, m), 4,19 - 4,32 (1 H, m), 3,82 - 3,98 (1 H, m),
 3,63 - 3,73 (1 H, m), 3,45 - 3,54 (1 H, m), 2,98 - 3,11 (1 H, m), 2,76 - 2,89 (1 H, m), 2,50 - 2,62 (2 H, m), 2,02 (4 H, s
 35 a) ppm. EM (IEN) *m/z*: 626,0 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 7,46 min.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 6 se prepararon por reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 1
 utilizando el intermedio 33C y los intermedios 1, 2, 3, 5 y 12 en caso necesario. La desprotección con TFA/DCM se

realizó en caso necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral.



5

TABLA 6

N.º de ejemplo	Estereoquímica	R	R'	R''	M+H	TR
34	Racémico	tetrazol	2-F	COOH	644,1	7,50
35	Enantiómero S ^a	tetrazol	2-F	COOH	644,1	7,62
36	Enantiómero R ^a	tetrazol	2-F	COOH	644,1	7,69
37	Enantiómero S ^a	tetrazol	2-F	COOtBu	700,1	10,65
38	Racémico	-COMe	2-F	COOH	618,0	8,10
39	Enantiómero R ^a	-COMe	2-F	COOH	618,0	5,68
40	Enantiómero S ^a	-COMe	2-F	COOH	618,0	5,68
41	Enantiómero R ^b	tetrazol	4-F	COOH	643,9	7,75
42	Enantiómero S ^b	tetrazol	4-F	COOH	643,9	7,76
43	Racémico	tetrazol	2-F	COOEt	672,3	9,35
44	Enantiómero R ^c	tetrazol	2-F	COOEt	672,3	9,02
45	Enantiómero S ^c	tetrazol	2-F	COOEt	672,3	9,06

a: HPLC quiral utilizando Chiralcel OD 5x50 cm utilizando 20 % de heptano y 80 % de (1:1MeOH/EtOH) a 50 ml/min.
b: Chiralpak IA SFC, 150 X 30 mM utilizando 55 % de EtOH-0,1 % de DEA/45 % de CO₂ a 70 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 °C.
c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mM 30 mM utilizando 45 % (4:1 IPA-EtOH-0,1 %DEA+3 % de H₂O)/55 % de CO₂ a 60 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 °C.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 7 se prepararon por reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 1 utilizando los intermedios de imina 19, 21, 22 o 23 y los intermedios 6, 7, 8, 9, 10 u 11 en caso necesario. La desprotección con TFA/DCM se realizó en caso necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermedio de etapa tardía protegido y después se desprotegió en los casos indicados.

10

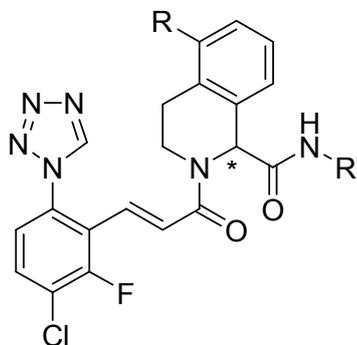
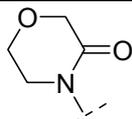
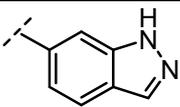
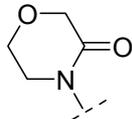
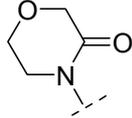
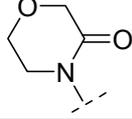
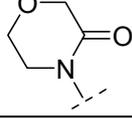
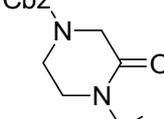
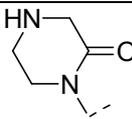
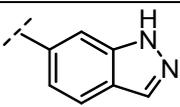
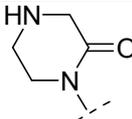
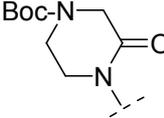
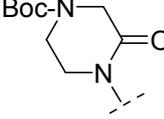
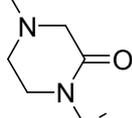
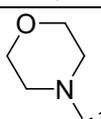
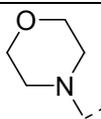


Tabla 7

N.º de ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
46	Racémico		-4-PhCOOH	646,0	7,04

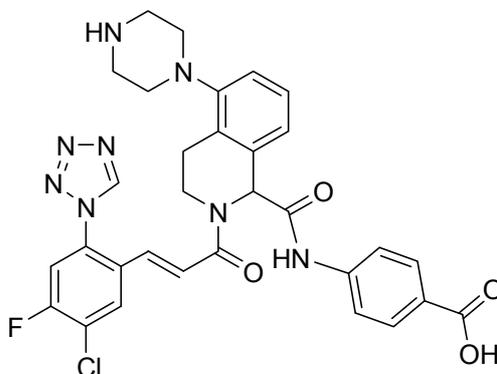
47	Racémico			642,6	7,15
48	Enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	646,0	7,15
49	Enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	646,0	7,15
50	Enantiómero S ^a		-4-PhCOOtBu	701,9	9,90
51	Racémico		-4-PhCOOEt	674,0	8,61
52	Racémico		-4-PhCOOH	779,1	8,76
53	Racémico			655,2	5,28
54	Racémico		-4-PhCOOH	645,0	5,20
55	Racémico		-4-PhCOOtBu	801,5	11,25
56	Racémico		-4-PhCOOEt	773,5	10,3
57	Racémico		-4-PhCOOtBu	715,3	6,82
58	Racémico		-4-PhNHCOOCH ₃	661,0	9,33
59	Racémico		-4-PhCOOtBu	688,3	10,8

60	Racémico		4-PhCOOH	632,2	8,40
61	Enantiómero R ^b		4-PhCOOH	632,3	8,44
62	Enantiómero S ^b		4-PhCOOH	632,3	8,44
63	Racémico		-4-PhCOOEt	660,3	10,6
64	Diastereómero		4-PhCOOH	643,2	5,49

a: Chiralcel OD 5 x 50 cm utilizando 20 % de heptano/80 % 1:1 EtOH/MeOH a 50 ml/min.
b: Chiralpak 250x21 mM, utilizando AD-H utilizando 45 % de (1:1EtOH-IPA-0,1 %DEA)/55 % de CO₂ a 60 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 °C.

Ejemplo 65:

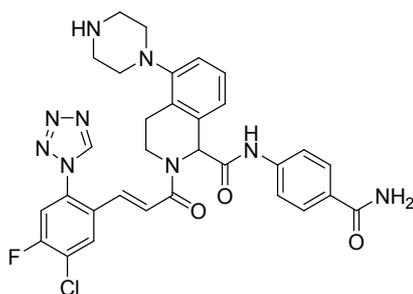
5 Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrililoil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis TFA



10 El Ejemplo 65 se preparó de modo similar al Ejemplo 1 sustituyendo el Intermedio 5 por el Intermedio 2. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 10,22 - 10,48 (1 H, m), 9,37 - 9,51 (1 H, m), 8,11 - 8,28 (1 H, m), 7,75 - 7,96 (2 H, m), 7,45 - 7,66 (2 H, m), 7,15 - 7,34 (2 H, m), 6,97 - 7,18 (3 H, m), 5,63 - 5,75 (1 H, m), 4,09 - 4,32 (2 H, m), 3,48 - 3,61 (2 H, m), 3,24 - 3,43 (4 H, m), 2,97 - 3,19 (4 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 631 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 5,55 min.

Ejemplo 66:

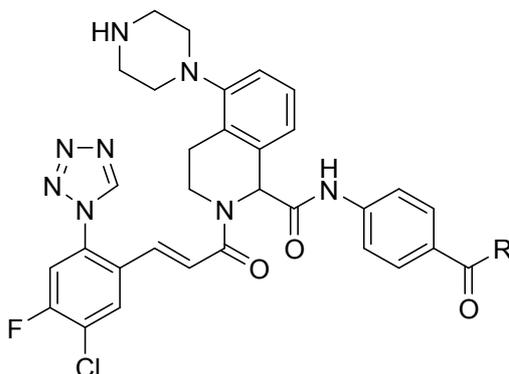
15 (E)-N-(4-carbamoilfenil)-2-(3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrililoil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-1-carboxamida, sal de bis-TFA:



66A: 4-(1-(4-carbamoylphenylcarbamoyl)-2-(3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrililoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de (E)-*terc*-butilo: Al compuesto protegido con Boc 65 (piperazina como Boc protegida) (0,2 g, 0,274 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió cloruro de amonio (0,022 g, 0,410 mmol), PyBOP (0,142 g, 0,274 mmol) y DIEA (0,072 ml, 0,410 mmol). Después de 24 h, la reacción se dividió con H₂O (15 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (10 ml, 2 veces), 10 % de LiCl (10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (MgSO₄). EM (IEN) m/z: 730,0 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 66: 66A se desprotegió con 30 % de TFA/DCM (10 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa y se liofilizó para obtener 4,6 mg (1,8 %) del ejemplo 66 en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,46 (1 H, s), 8,14 - 8,26 (1 H, m), 7,72 (2 H, d, J = 8,84 Hz), 7,49 - 7,63 (4 H, m), 7,17 - 7,30 (2 H, m), 7,00 - 7,14 (2 H, m), 5,69 (1 H, s), 4,14 - 4,28 (1 H, m), 3,50 - 3,67 (1 H, m), 3,27 - 3,42 (4 H, m), 2,99 - 3,17 (6 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 630,0 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 5,26 min.

15 Los ejemplos en la Tabla 8 se prepararon de modo similar al Ejemplo 66 utilizando las aminas apropiadas en lugar de cloruro de amonio.



20

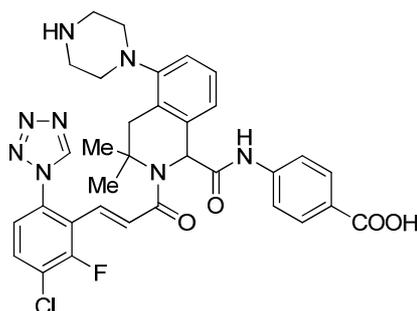
Tabla 8

N.º de ejemplo	R	M+H	TR
67	Ciclopropanamina	670,07	1,87*
68	2-(1H-imidazol-4-il)etanamina	724,13	1,66*
69	Anilina	706,11	2,25*
70	N-(4-aminofenil)acetamida	763,26	1,88*
71	Etilo	658,11	1,85*
72	N-(2-aminoetil)acetamida	715,23	1,67*
73	3-aminopropanamida	701,14	1,64*
74	2-aminoacetato de metilo	702,12	1,83*
75	3-metoxianilina	736,20	2,30*
76	Dimetilamina	658,1	5,52
77	Metilamina	643,9	5,38

Columna usada: Supelco Ascentis Express 4,6 x 50 mM 2,7 µM C18. Fase móvil: A = 5:95 Acetonitrilo:H₂O; B = 95:5 Acetonitrilo:H₂O; Modificador = 0,05 % de TFA Longitud de onda: 220 nM. Las demás muestras usaron el método A.

Ejemplo 78:

25 Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrililoil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA:



78A: 5-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo: Al intermedio 24 (900 mg, 3,75 mmol) en THF seco (9 ml), a 0 °C, se le añadió NaOH acuoso al 10 % (5,4 ml) seguido de la adición gota a gota de cloroforniato de bencilo (0,6 ml, 4,12 mmol). Después de 48 h, la reacción se neutralizó con H₂O helada, se extrajo con EtOAc (2 veces), las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó 78A (0,6 g, 42,8 %) en forma de un líquido blanco. EM (IEN) m/z: 347,0 (M+H)⁺.

78B: 5-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo: a 78A (600 mg, 1,60 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió NaOtBu (215 mg, 2,24 mmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (358 mg, 1,92 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,6 mg, 0,004 mmol) y BINAP (7,4 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un tubo sellado. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con H₂O, se extrajo con EtOAc dos veces, las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó 78B (500 mg, 67 %) en forma de un líquido verde. EM (IEN) m/z: 480,4 (M+H)⁺.

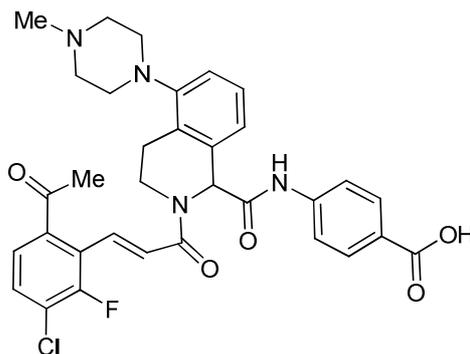
78C: 4-(3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: a 78B (340 mg) en EtOH (4 ml) se le añadió 10 % de Pd/C (68 mg, 20 vol) y la reacción se hidrogenó a 14 psi (0,10 MPa) de H₂. Después de 3 h, la reacción se filtró a través de Celite® y se lavó dos veces con MeOH. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para obtener 78C (170 mg, 69,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 346,2 (M+H)⁺.

78D: 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 78C (170 mg, 0,49 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió yodo (281 mg, 2,21 mmol) y NaOAc (60 mg, 0,73 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 3 h, el disolvente se evaporó y el residuo se neutralizó con solución al 10 % de tiosulfato de sodio y se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O. La capa orgánica se extrajo con 2 ml de solución 0,5 N de HCl y las capas acuosas combinadas se alcalinizaron con solución amoniacal y se extrajeron con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 78D (90 mg, 53,2 %). EM (IEN) m/z: 344,2 (M+H)⁺.

El Ejemplo 78 se preparó en una reacción de Ugi de modo similar al Ejemplo 1 utilizando 78D, el Intermedio 3 y el Intermedio 6 seguido de TFA desprotección y purificación por HPLC. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,77 (1 H, s), 10,48 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,63 (2 H, sa), 7,88-7,97 (3 H, m), 7,66 (3 H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,29 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,07-7,11 (3,0 H, m), 5,74 (1 H, sa), 3,20-3,23 (2 H, m), 3,06-3,10 (2 H, m), 2,94 (3 H, sa), 1,81 (3 H, s), 1,11 (3 H, s) ppm. CLEM m/z: 659,4 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 7,62 min.

Ejemplo 79:

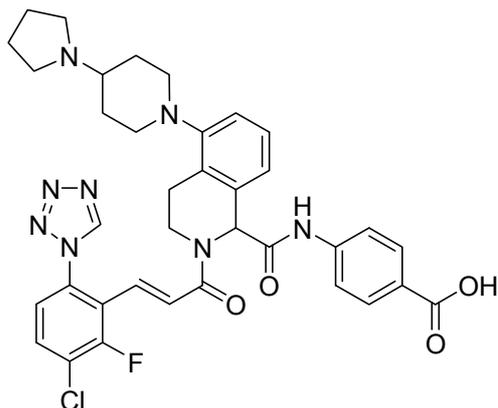
40 Ácido (E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA



El Ejemplo 79 se preparó de modo similar al Ejemplo 1 utilizando el Intermedio 19, el Intermedio 6 y el Intermedio 12 seguido de desprotección de TFA. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (1 H, s), 9,51 - 9,65 (1 H, m), 7,88 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 7,73 - 7,79 (1 H, m), 7,70 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 15,68 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,28 (1 H, t, J = 7,84 Hz), 7,03 - 7,12 (2 H, m), 5,85 (1 H, s), 4,21 (1 H, ddd, J = 12,04, 5,16, 4,81 Hz), 3,59 - 3,67 (1 H, m), 3,47 - 3,56 (2 H, m), 3,18 - 3,31 (5 H, m), 3,09 - 3,17 (1 H, m), 2,99 - 3,05 (2 H, m), 2,85 - 2,93 (4 H, m), 2,59 (3 H, s) ppm. EM (IEN) m/z: 619 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 5,0 min.

Ejemplo 80:

- 10 Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis TFA



- 15 80A: 5-(4-(Pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)isoquinolina: A 5-bromoisoquinolina (1 g, 4,81 mmol), 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (1,112 g, 7,21 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,647 g, 6,73 mmol), se les añadió tolueno (10 ml) y la mezcla se desgasificó con argón. Se añadieron BINAP (0,090 g, 0,144 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,044 g, 0,048 mmol) y la reacción se calentó a 130 °C en un microondas durante 20 min. La purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 0,84 g (62,7 %) de 80A en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z: 282,1 (M+H)⁺.

- 20 80B: 5-(4-(Pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina: 80A se hidrogenó en presencia de PtO₂ y después se oxidó con MnO₂ para obtener 0,85 g (62,8 %) de 80B en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z: 284,2 (M+H)⁺.

- 25 El Ejemplo 80 se preparó por medio de la reacción de Ugi como en el Ejemplo 1 utilizando 80B y los Intermedios 3A y 6 seguido de desprotección de TFA. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (1 H, s), 7,95 (2 H, d, J = 8,59 Hz), 7,72 - 7,85 (1 H, m), 7,64 (2 H, dd, J = 8,72, 1,39 Hz), 7,49 (1 H, dd, J = 8,72, 1,39 Hz), 7,23 - 7,42 (2 H, m), 7,14 - 7,23 (1 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 7,58 Hz), 6,91 - 7,05 (1 H, m), 5,76 (1 H, s), 4,12 (1 H, ddd, J = 11,75, 4,67, 4,55 Hz), 3,72 (2 H, s. a.), 3,41 - 3,57 (1 H, m), 3,07 - 3,32 (7 H, m), 2,90 (1 H, t, J = 11,24 Hz), 2,57 - 2,71 (1 H, m), 2,14 - 2,38 (4 H, m), 1,83 - 2,11 (4 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 699,4 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 5,51 min.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 9 se prepararon de modo similar al Ejemplo 80 a partir de la piperidina sustituida apropiada e isonitrilos (Intermedios 6, 7, 8, 9, 10 u 11 o comerciales). La separación quiral se realizó utilizando HPLC quiral en los intermedios de la última etapa seguida de desprotección y purificación en los casos indicados.

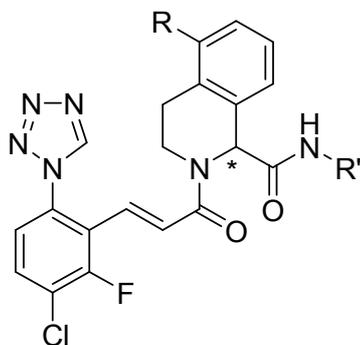
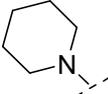
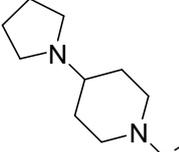
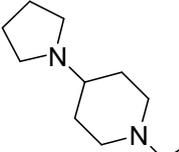
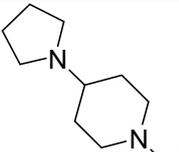
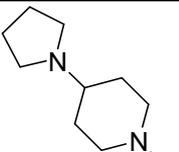
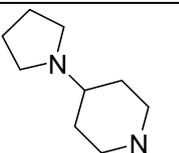
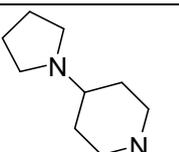
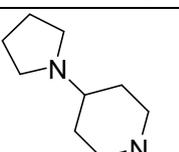
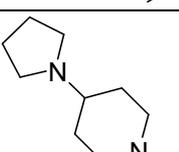
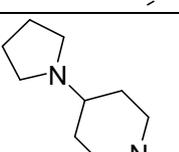
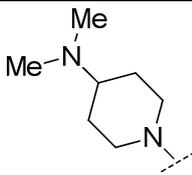
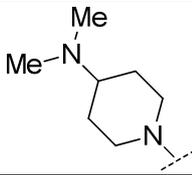
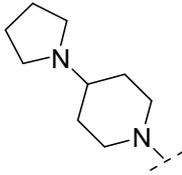
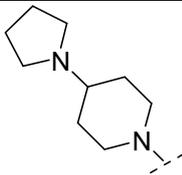
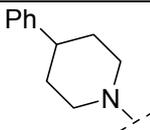
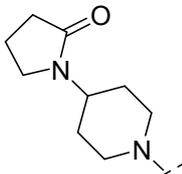
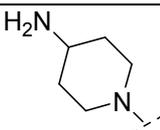
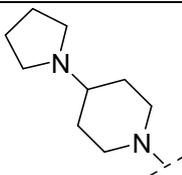
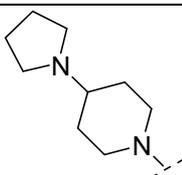
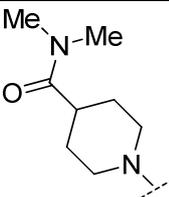
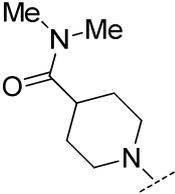
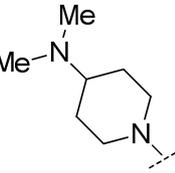
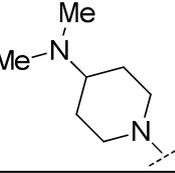
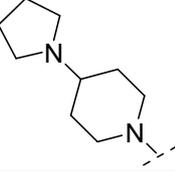
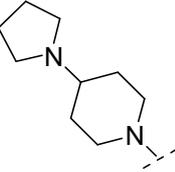
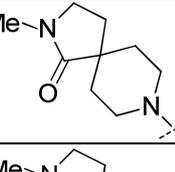
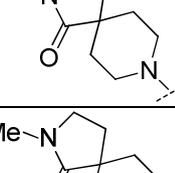
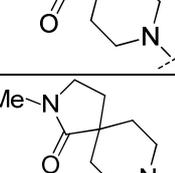
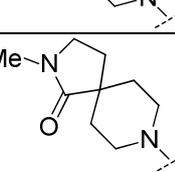
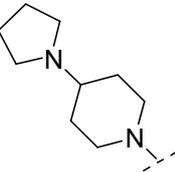
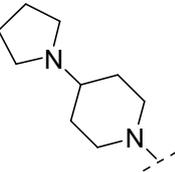
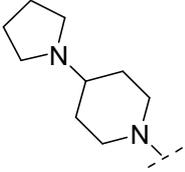
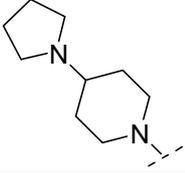
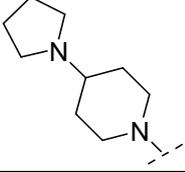
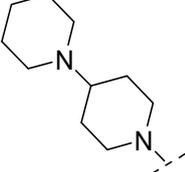
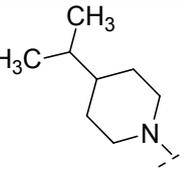
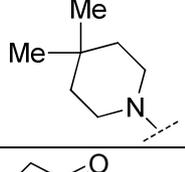
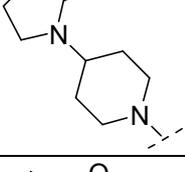
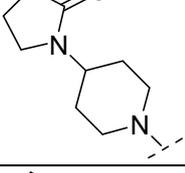
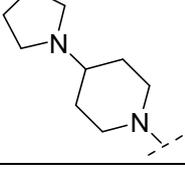
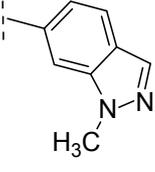


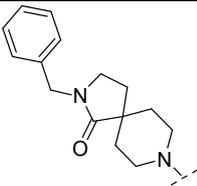
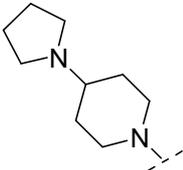
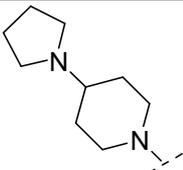
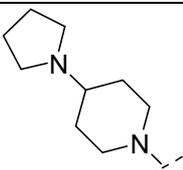
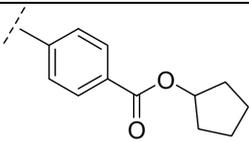
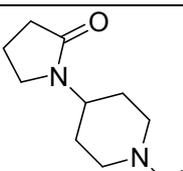
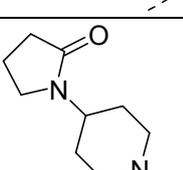
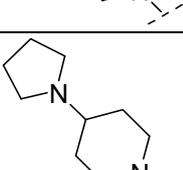
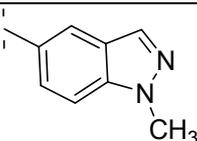
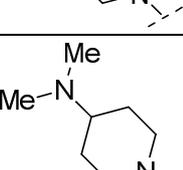
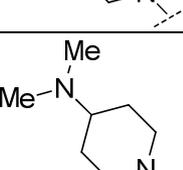
Tabla 9

N.º de ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
81	Racémico		-4-PhCOOH	630,3	7,46
82	Racémico		-4-Ph-F	673,4	6,83
83	Racémico		-4-PhCOOEt	727,4	6,70
84	Racémico		-4-PhCOOtBu	755,4	8,73
85	Racémico		4-PhCN	680,4	6,47
86	Enantiómero S ^a		-4-Ph-F	673,5	6,69
87	Enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	699,4	5,90
88	Enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	699,4	5,91
89	Racémico		-4-PhNHCOOCH ₃	728,5	6,10
90	Enantiómero R ^a		-4-Ph-F	673,5	6,85

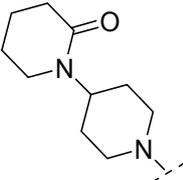
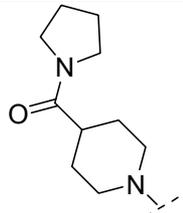
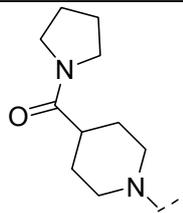
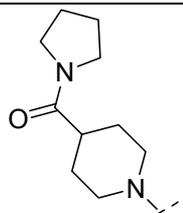
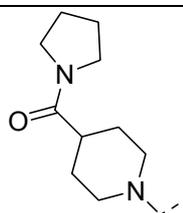
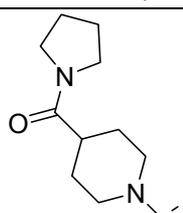
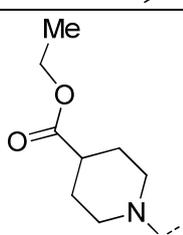
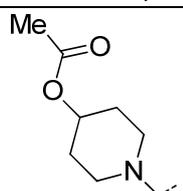
91	Racémico		-4-PhCOOtBu	729,5	7,28
92	Racémico		-4-PhCOOH	673,5	5,65
93	Enantiómero R ^b		-4-Ph-COOEt	727,6	6,88
94	Enantiómero S ^b		-4-Ph-COOEt	727,6	6,85
95	Racémico		-4-PhCOOH	706,3	9,61
96	Racémico		-4-PhCOOH	713,3	7,45
97	Racémico		-4-PhCOOH	645,4	5,19
98	Enantiómero R ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728,6	5,84
99	Enantiómero S ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728,6	5,89
100	Racémico		-4-PhCOOH	701,2	7,20

101	Enantiómero S ^h		-4-PhCOOH	701,2	7,26
102	Enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	673,5	5,39
103	Enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	673,5	5,37
104	Racémico		-4-Ph-Cl	689,5	6,94
105	Racémico		-4-PhCOOnBu	755,6	7,65
106	Racémico		-4-PhCOOH	713,5	7,02
107	Enantiómero R ^e		-4-PhCOOH	713,5	6,98
108	Enantiómero S ^e		-4-PhCOOH	713,5	6,97
109	Racémico		-4-PhCOOEt	741,6	8,45
110	Enantiómero S		-4-PhCOOEt	741,3	9,20
111	Enantiómero R ^a		-4-Ph-Cl	689,5	7,36

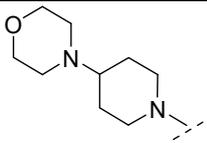
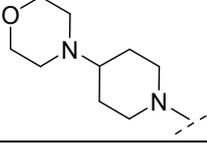
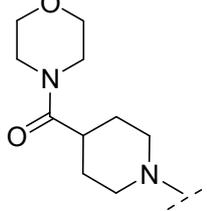
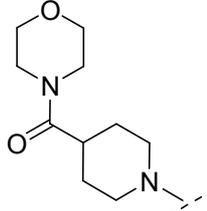
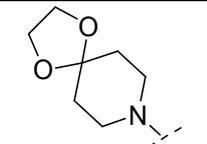
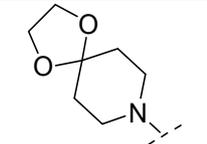
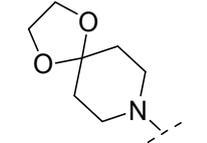
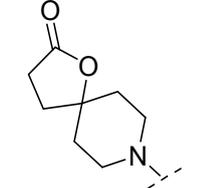
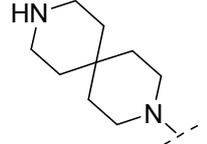
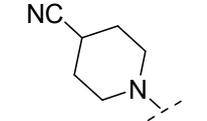
112	Enantiómero S ^a		-4-Ph-Cl	689,5	6,95
113	Enantiómero R ^a		-4-PhCOOnBu	755,6	8,03
114	Enantiómero S ^a		-4-PhCOOnBu	755,7	8,05
115	Racémico		-4-PhCOOH	713,5	6,70
116	Racémico		-4-PhCOOH	672,5	9,62
117	Racémico		4-PhCOOH	658,5	9,21
118	Enantiómero R ^c		-4-PhCOOH	713,5	7,27
119	Enantiómero S ^c		-4-PhCOOH	713,5	7,82
120	Racémico			709,3	5,76

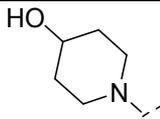
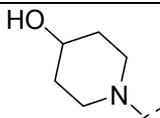
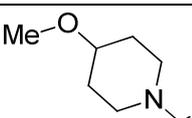
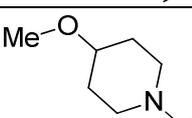
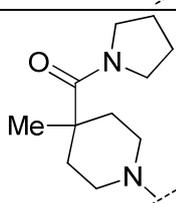
121	Racémico		-4-PhCOOH	789,6	8,55
122	Racémico		-4-PhCOOiPr	741,6	7,26
123	Racémico		-4-PhCOOiBu	755,6	7,69
124	Racémico			767,6	7,61
125	Enantiómero R ^d		-4-Ph-COOEt	741,5	9,13
126	Enantiómero S ^d		-4-Ph-COOEt	741,5	9,09
127	Racémico			709,6	7,01
128	Enantiómero R ^e		-4-PhCOOEt	701,5	7,45
129	Enantiómero S ^e		-4-PhCOOEt	701,5	7,45

ES 2 625 256 T3

130	Racémico		-4-PhCOOH	727,5	8,86
131	Racémico		-4-PhCOOH	727,5	8,37
132	Enantiómero R [†]		-4-PhCOOH	727,6	7,08
133	Enantiómero S [†]		-4-PhCOOH	727,6	10,69?
134	Racémico		-4-PhCOOEt	755,5	8,56
135	Enantiómero S [†]		-4-PhCOOEt	755,3	9,3
136	Racémico		-4-PhCOOH	702,0	13,02
137	Racémico		-4-PhCOOH	688,3	10,47

ES 2 625 256 T3

138	Racémico		-4-PhCOOH	715,3	6,19
139	Enantiómero S ^k		-4-PhCOOH	715,4	6,20
140	Racémico		-4-PhCOOH	743,3	6,75
141	Enantiómero S ^l		-4-PhCOOH	743,3	7,24
142	Racémico		-4-PhCOOH	688,4	10,36
143	Enantiómero S ^g		-4-PhCOOH	688,2	9,33
144	Enantiómero S		-4-PhCOOMe	702,3	2,18**
145	Racémico		-4-PhCOOH	700,2	8,75
146	Racémico		-4-PhCOOH	699,4	5,61
147	Racémico		-4-PhCOOH	655,3	9,54

148	Racémico		-4-PhCOOH	646,3	6,94
149	Enantiómero S ^j		-4-PhCOOH	646,2	7,38
150	Racémico		-4-PhCOOH	660,3	9,37
151	Enantiómero S		-4-PhCOOH	660,3	8,45
152	Racémico		-4-PhCOOH	741,4	7,89

a: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mM ID, 5 μM, utilizando 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 60 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 40 °C.
b: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mM ID, 5 μM, utilizando 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 90 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 40 °C.
c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mM ID, 5 μM, utilizando 40/60 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 60 ml/min, PB 125 bar (12,5 MPa), 40 °C.
d: Chiralpak AD-H, 150 X 20 mM ID, 5 μM, utilizando 50/50 CO₂/IPA-0,1 % de DEA a 55 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 35 °C.
e: Chiralpak AS-H, 150 X 20 mM ID, 5 μM, utilizando 60/40 CO₂/MeOH-0,1 % de DEA a 60 ml/min, PB 100 bar (10 MPa), 35 °C.
f: Chiralpak AD-H, 250 X 30 mM ID, 5 μM, utilizando 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-0,1 % de DEA a 100 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 40 °C.
g: Chiralpak AD-H, 150 X 21 mM ID, 5 μM, utilizando 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 45 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 40 °C.
h: Chiralpak AD-H, 150 X 21 mM ID, 5 μM, utilizando 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 50 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 50 °C.
i: Chiralpak OD-H, 250 X 30 cm ID, 5 μM, utilizando 65/35 CO₂/EtOH-0,1 % de DIPA a 90 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 45 °C.
j: Chiralpak AD-H, 25 X 2 cm ID, 5 μM, utilizando 60/40 CO₂/IPA-20 mM de NH₄OH a 50 ml/min, PB 100 bar (10 MPa).
k: Chiralcel OJ-H, 25 X 2 cm ID, 5 μM, utilizando 70/30 CO₂/IPA-0,1 % de DEA a 70 ml/min, PB 100 bar (10 MPa).
** tiempo de retención de CLEM.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 10 se prepararon de modo similar al Ejemplo 80 sustituyendo el Intermedio 3A para el ácido carboxílico apropiado enumerado y se separaron por HPLC quiral de los intermedios de la última etapa seguida de desprotección y purificación en los casos indicados.

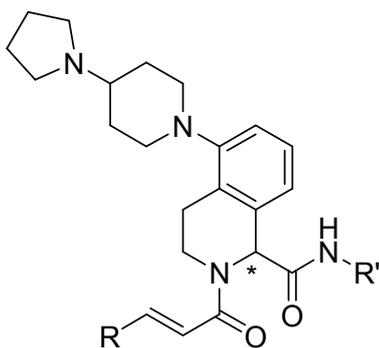
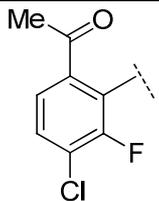
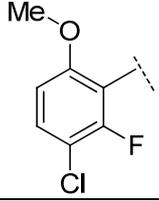
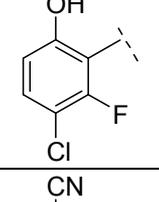
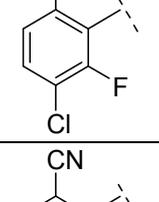
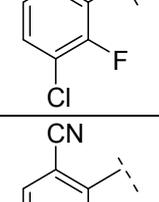
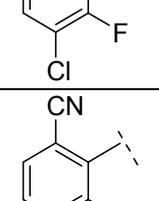
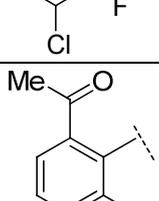
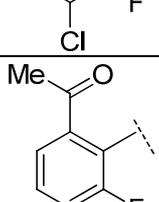
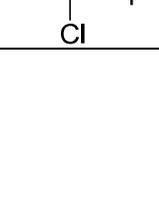
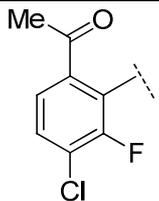
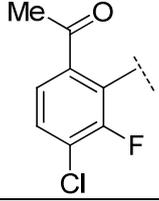
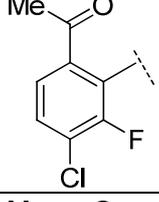
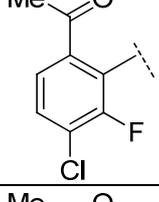
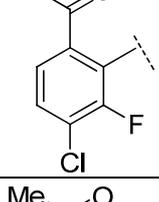
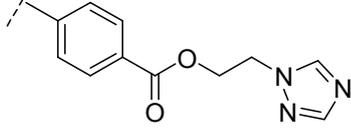
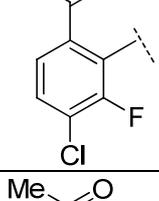
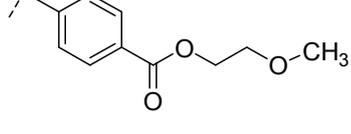
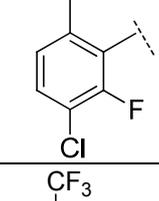
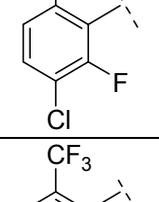
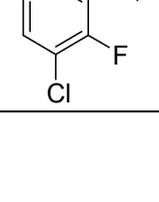


Tabla 10

Ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
153	Racémico		-4-PhCOOtBu	729,4	7,76
154	Racémico		-4-PhCOOH	673,5	6,07
155	Racémico		-4-PhCOOH	656,5	6,18
156	Racémico		-4-PhCOOH	613,4	6,31
157	Racémico		-4-PhCOOH	647,5	7,45
158	Racémico		-4-PhCOOH	663,5	6,39
159	Racémico		-4-PhCOOH	679,6	6,47

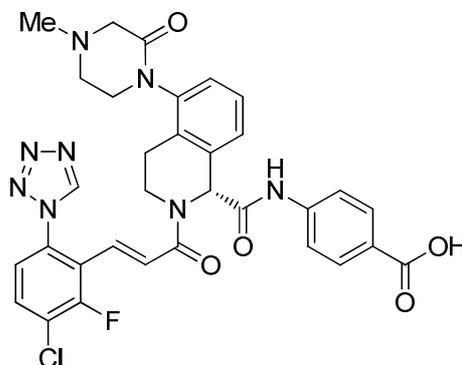
160	Racémico		-4-PhCOOEt	701,6	7,07
161	Racémico		-4-PhCOOH	661,2	6,99
162	Racémico		-4-PhCOOH	647,2	7,16
163	Enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	656,4	5,99
164	Enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	656,4	5,97
165	Racémico		-4-PhCOOEt	684,5	9,90
166	Enantiómero S ^c		-4-PhCOOEt	684,3	7,39
167	Enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	673,4	5,83
168	Enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	673,4	5,82

169	Enantiómero R ^a		-4-PhCOOEt	701,4	7,05
170	Enantiómero S ^a		-4-PhCOOEt	701,4	7,06
171	Enantiómero S		-4-PhCOOBzl	763,2	6,72*
172	Enantiómero S		-4-PhCOOCH ₂ CON(CH ₃) ₂	758,2	6,74
173	Enantiómero S			768,2	6,53
174	Enantiómero S			731,2	7,59
175	Racémico		-4-PhCOOCH ₃	687,1	7,53
176	Racémico		-4-PhCOOH	699,5	8,26
177	Enantiómero S ^b		-4-PhCOOEt	727,5	9,14

178	Enantiómero S ^b		-4-PhCOOH	699,5	6,81
179	Enantiómero R ^b		-4-PhCOOH	699,5	6,84
180	Racémico		-4-PhCOOH	649,5	7,86
181	Racémico		-4-PhCOOH	597,5	6,08
182	Racémico		-4-PhCOOH	633,5	6,87
<p>a: Chiralpak AD-H, 250 X 21 cm ID, 5 μM, utilizando 50/50 CO₂/EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 60 ml/min, PB 125 bar (12,5 MPa), 40 °C. b: Chiralpak AD-H, 250 X 21 cm ID, 5 μM, utilizando 60/40 CO₂/EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 45 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 50 °C. c: Chiralcel OD-H, 250 X 30 mm ID, 5 μM, utilizando 55/45 CO₂/EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 85 ml/min, PB 100 bar (10 MPa), 40 °C. *método B</p>					

Ejemplo 183:

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



10 Ejemplo 57 (tabla 7): 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de (E)-*tert*-butilo: el Intermedio 3A (0,320 g, 1,192 mmol) y el Intermedio 22 (0,29 g, 1,192 mmol) se combinaron en un vial en EtOH (5 ml) y después de 10 min., se añadió Intermedio 6 (0,315 g, 1,550 mmol) en EtOH (3 ml) y la reacción se calentó a 55 °C durante 24 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice seguida de HPLC en fase inversa y se liofilizó para obtener 0,339 g (32,6 %) del Ejemplo 57 (tabla 7) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 9,44 (1 H, s), 7,74 - 7,84 (2 H, m), 7,62 - 7,73 (1 H, m), 7,43 - 7,58 (3 H, m), 7,37 (1 H, dd, J =

15

8,72, 1,64 Hz), 7,31 (1 H, td, $J = 7,83, 2,78$ Hz), 7,19 (1 H, t, $J = 6,82$ Hz), 6,98 - 7,11 (1 H, m), 6,79 - 6,94 (1 H, m), 5,80 (1 H, s), 3,94 - 4,20 (3 H, m), 3,84 - 3,95 (1 H, m), 3,62 - 3,80 (3 H, m), 3,53 - 3,64 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,92 - 2,96 (1 H, m), 2,61 - 2,77 (1 H, m), 1,47 (9 H, d, $J = 2,02$ Hz) ppm. EM (IEN) m/z : 715,3. HPLC analítico: TR = 6,82 min.

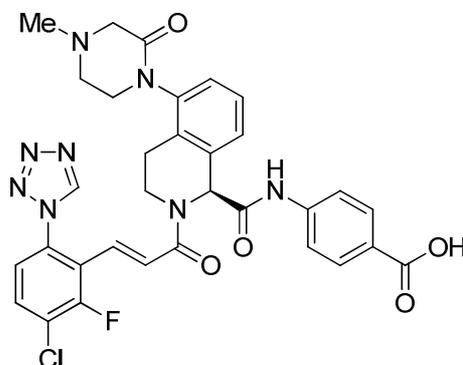
5

El Ejemplo 183 se preparó a partir del Ejemplo 57 (tabla 7) y se aisló como el primer pico de elución después de la separación por HPLC quiral utilizando Chiralpak AD-H, 250 X 30 mM, 5 μ M, utilizando 60/40 $\text{CO}_2/1:1$ EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 90 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 35 $^\circ\text{C}$ seguido de desprotección con TFA/DCM y purificación por HPLC para obtener 96,8 mg (25,8 %) de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ : 9,44 (1 H, s), 7,78 - 7,95 (2 H, m), 7,69 (1 H, td, $J=8,08, 2,53$ Hz), 7,44 - 7,60 (3 H, m), 7,27 - 7,41 (2 H, m), 7,15 - 7,25 (1 H, m), 6,98 - 7,11 (1 H, m), 6,77 - 6,98 (1 H, m), 5,78 - 5,88 (1 H, m), 3,83 - 4,19 (4 H, m), 3,64 - 3,80 (3 H, m), 3,54 - 3,64 (1 H, m), 3,03 (3 H, s), 2,93 - 3,00 (1 H, m), 2,63 - 2,78 (1 H, m) ppm EM (IEN) m/z : 659,3 (M+H) $^+$. HPLC analítico: TR = 4,90 min.

10

15 Ejemplo 184:

Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrililoil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA



20

El Ejemplo 184 se aisló como el segundo enantiómero de elución del Ejemplo 57 (tabla 7) y se desprotegió y se purificó como se describió en el Ejemplo 183 para obtener 104 mg (27,7 %) de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ : 9,45 (1 H, s), 7,79 - 7,92 (2 H, m), 7,64 - 7,74 (1 H, m), 7,44 - 7,62 (3 H, m), 7,27 - 7,43 (2 H, m), 7,15 - 7,24 (1 H, m), 6,97 - 7,12 (1 H, m), 6,72 - 6,90 (1 H, m), 5,77 - 5,88 (1 H, m), 3,82 - 4,17 (4 H, m), 3,53 - 3,82 (4 H, m), 2,99 - 3,03 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,60 - 2,77 (1 H, m) ppm. EM (IEN) m/z : 659,3 (M+H) $^+$. HPLC analítico: TR = 4,94 min.

25

Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 11 se aislaron después de la separación por HPLC quiral del ejemplo racémico apropiado enumerado.

30

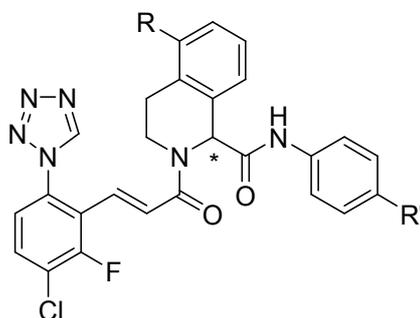
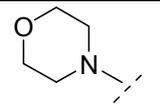
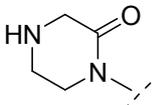
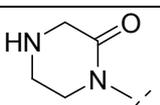
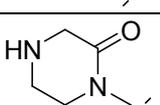
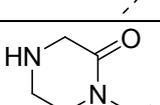


TABLA 11

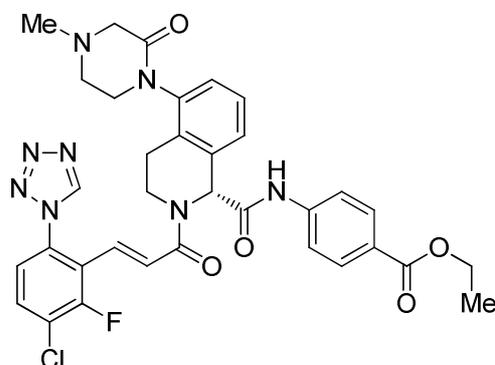
N.º de ejemplo	Ejemplo racémico N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
185	63	Enantiómero S ^a		-COOEt	660,4	10,13

186	63	Enantiómero R ^a		-COOEt	660,4	10,14
187	54	Enantiómero R ^b		-COOH	645,3	4,85
188	54	Enantiómero S ^b		-COOH	645,3	4,87
189	56	Enantiómero R ^c		-COOEt	672,3	5,80
190	56	Enantiómero S ^c		-COOEt	672,3	5,77

a: Chiralpak IA, 250 X 30 mM, 5 μM, utilizando 60/40 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 90 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 35 °C.
b: Chiralpak IA, 250 X 21 mM, 5 μM, utilizando 55/45 a 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN a 40 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 35 °C.
c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mM, 5 μM, utilizando 55/45 a 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN a 40 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 35 °C

Ejemplo 191:

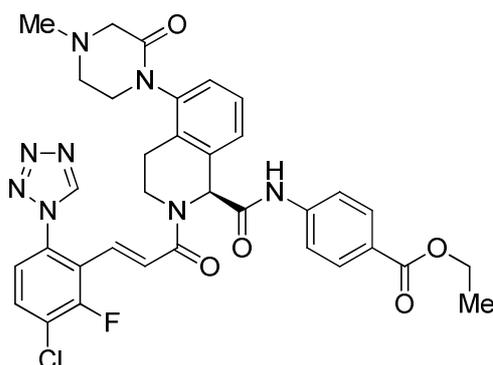
5 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de (R,E)-etilo, sal de TFA



10 El Ejemplo 191 se preparó como en el Ejemplo 189 (tabla 11) utilizando el Intermedio 22, el Intermedio 9 y el Intermedio 3A para obtener 84,4 mg (43 %) como el primer pico después de separación por HPLC quiral utilizando Chiralpak IA, 250 X 30 mM, 5 μM, utilizando 60 / 40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 100 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 40 °C. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,50 (1 H, s), 7,85 - 7,96 (2 H, m), 7,72 - 7,77 (1 H, m), 7,61 (2 H, dd, J = 8,79, 6,05 Hz), 7,48 - 7,56 (1 H, m), 7,44 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 7,35 (1 H, td, J = 7,83, 3,02 Hz), 7,16 - 7,27 (1 H, m), 7,05 - 7,14 (1 H, m), 6,94 - 7,05 (1 H, m), 5,84 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 4,22 - 4,33 (2 H, m), 4,09 (1 H, s), 3,51 - 3,82 (2 H, m), 3,43 (2 H, s. a.), 2,94 - 3,07 (4 H, m), 2,70 - 2,81 (1 H, m), 2,55 (3 H, s. a.), 1,25 (3 H, t, J = 7,42 Hz) ppm. EM (IEN) m/z: 687,3 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 5,91 min.

Ejemplo 192:

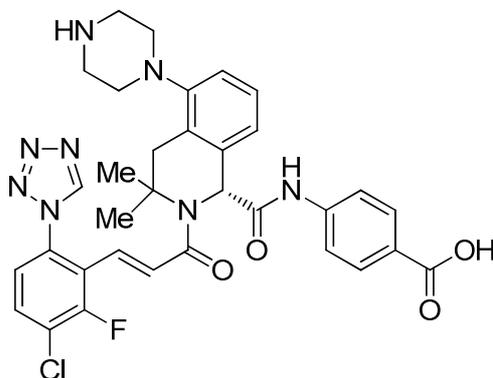
20 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de (S,E)-etilo, sal de TFA



5 El Ejemplo 192 se preparó como en el Ejemplo 190 (tabla 11) utilizando el Intermedio 22, el Intermedio 9 y el Intermedio 3A para obtener 84,4 mg (43 %) como el segundo pico después de la separación por HPLC quiral
 10 utilizando Chiralpak IA, 250 X 30 mM, 5 μ M, utilizando 60/40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 100 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 40 °C. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ : 9,54 (1 H, s), 7,90 - 7,99 (2 H, m), 7,74 - 7,82 (1 H, m), 7,61 - 7,70 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd, J = 19,24, 7,70 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 7,38 (1 H, td, J = 7,70, 3,85 Hz), 7,24 (1 H, t, J = 6,87 Hz), 6,98 - 7,16 (2 H, m), 5,88 (1 H, d, J = 8,24 Hz), 4,26 - 4,38 (2 H, m), 4,06 - 4,16 (1 H, m), 3,60 - 3,81 (3 H, m), 3,47 - 3,58 (1 H, m), 3,02 - 3,16 (2 H, m), 2,83 - 2,95 (2 H, m), 2,75 - 2,85 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 1,36 (3 H, t, J = 7,15 Hz) ppm. EM (IEN) m/z : 687,3 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 5,90 min.

Ejemplo 193:

15 Ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloi)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido) benzoico, sal de bis-TFA.

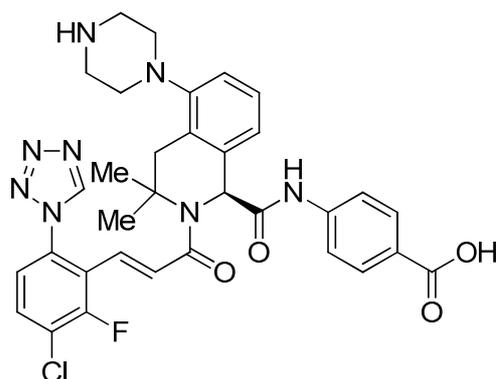


20 El Ejemplo 193 se preparó a partir del Ejemplo 78 del intermedio de éster *terc*-butílico por separación por HPLC quiral utilizando Chiralpak IA (250 x 4,6) mM eluyendo con hexano:EtOH (50:50) y 0,2 % de DEA a 1 ml/min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,77 (1 H, s), 10,48 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,67 (2 H, c), 7,95 (2 H, t, J = 8,4 Hz), 7,88 (1 H, sa), 7,64 (3 H, d, J = 9,2 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,29 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,07-7,11 (3,0 H, m), 5,74 (1 H, sa), 3,23 (2 H, c), 3,08 (2 H, t, J = 12,4 Hz), 2,91-2,95 (3 H, m), 1,81 (3 H, s), 1,11 (3 H, s) ppm. EM (IEN) m/z : 659,2 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 11,26 min.

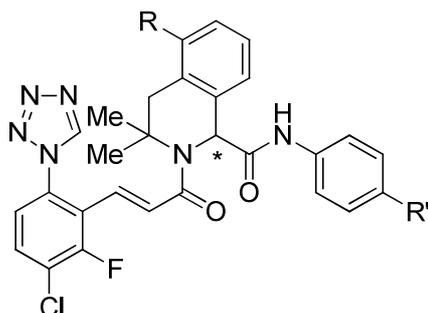
25

Ejemplo 194:

30 Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloi)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido) benzoico, sal de bis-TFA



- El Ejemplo 194 se preparó a partir del Ejemplo 78 del intermedio de éster *tert*-butilico por separación por HPLC quiral utilizando Chiralpak IA (250 x 4,6) mM eluyendo con hexano:EtOH (50:50) y 0,2 % de DEA a 1 ml/min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,77 (1 H, s), 10,51 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 8,68 (2 H, sa), 7,95 (2 H, t, J = 8,4 Hz), 7,88 (1 H, sa), 7,65 (3 H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,29 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,09 (3 H, t, J = 9,2 Hz), 6,82 (1 H, sa), 5,79 (1 H, sa), 3,15-3,35 (2 H, m), 3,10-2,80 (5 H, m), 1,80 (3 H, s), 1,10 (3 H, s). EM (IEN) m/z: 659,2 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 11,28 min.
- 10 Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 12 se aislaron según separación por HPLC quiral del ejemplo racémico apropiado enumerado.



15

TABLA 12

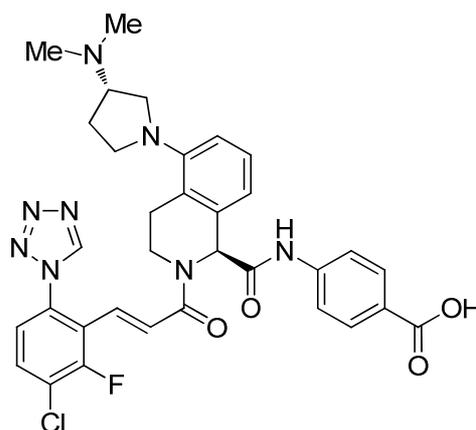
N.º de ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
195	Enantiómero S ^a		-COOH	658,2	2,093
196	Enantiómero R ^a		-COOH	658,2	2,094
197	Enantiómero S ^b		-COOEt	688,2	2,141
198	Enantiómero R ^b		-COOEt	688,2	2,142
199	Enantiómero S ^c		-COOH	660,2	1,974
200	Enantiómero R ^c		-COOH	660,2	1,973

201	Enantiómero S ^d		-COOH	673,2	1,515
202	Enantiómero R ^d		-COOH	673,2	1,509
203	Enantiómero S ^d		-COOEt	701,2	1,746
204	Enantiómero S ^d		-COOH	701,2	1,859
205	Enantiómero R ^d		-COOH	701,2	1,858

a: Chiralpak AD-H, 250 X 30 mM, 5 μM, utilizando 40/60 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 90,0 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 35 °C.
b: Chiralpak IA, 250 X 30 mM, 5 μM, utilizando 60/40 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1 % de DEA a 90,0 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 35 °C.
c: Chiralpak IA, 250 X 21 mM, 5 μM, utilizando 55/45 a 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN a 40,0 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 35 °C.
d: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mM, 5 μM, utilizando 55/45 a 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN a 40,0 ml/min, PB 150 bar (15 MPa), 35 °C

Ejemplo 206:

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



10 206A: (S)-1-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina: A 5-bromoisoquinolina (0,60 g, 2,88 mmol), (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,428 g, 3,75 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,053 g, 0,058 mmol), BINAP (0,072 g, 0,115 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,39 g, 4,04 mmol) se les añadió tolueno desgasificado (10 ml) y la mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Este intermedio se redujo y después se oxidó tal como se describió en el Ejemplo 1 para obtener 206A (577 mg, 82 %).

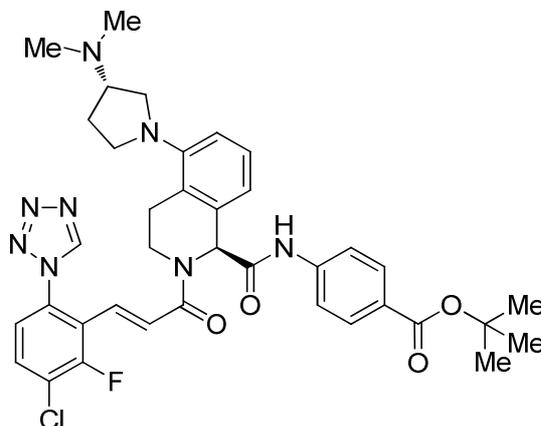
15 Ejemplo 206: Se combinaron 206A (0,25 g, 1,03 mmol), Intermedio 3A (0,28 g, 1,03 mmol) y el Intermedio 6 (0,23 g, 1,13 mmol) en una reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 1 y después se desprotegió por TFA. La purificación por HPLC en fase inversa proporcionó Ejemplo 206 como el primero de los dos diastereómeros. El compuesto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de liofilizar. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,97 (1 H, t, J = 8,12 Hz), 7,87 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 7,68 (3 H, d, J = 8,80 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 7,70 Hz), 7,22 (1 H, t, J = 7,84 Hz), 7,03 - 7,09 (1 H, m), 6,93 - 7,02 (2 H, m), 5,75 (1 H, s), 3,94 -

4,10 (1 H, m), 3,20 - 3,55 (9 H, m), 2,79 - 3,06 (5 H, m), 2,27 - 2,40 (1 H, m), 2,06 - 2,21 (1 H, m) ppm. EM (IEN) m/z : 659,3 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 4,53 min.

Ejemplo 207:

5

4-((S)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo, sal de bis TFA:



10

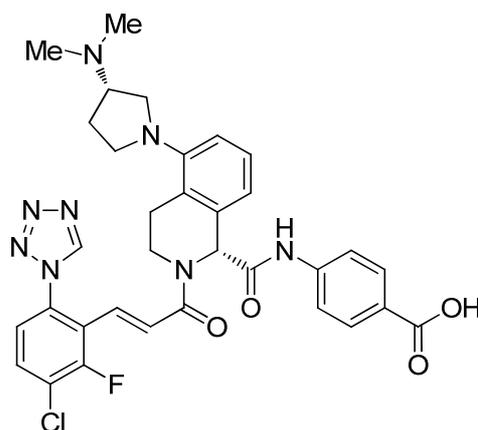
Ejemplo 207: 206A (0,25 g, 1,03 mmol), Intermedio 3A (0,28 g, 1,03 mmol) y el Intermedio 6 (0,23 g, 1,13 mmol) se combinaron en una reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 1. La purificación por HPLC en fase inversa proporcionó Ejemplo 207. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 7,96 (1 H, t, *J* = 8,25 Hz), 7,82 (2 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,67 (3 H, d, *J* = 9,08 Hz), 7,29 (1 H, d, *J* = 7,43 Hz), 7,17 - 7,25 (1 H, m), 6,87 - 7,08 (3 H, m), 5,75 (1 H, s), 3,92 - 4,07 (2 H, m), 3,23 - 3,54 (4 H, m), 2,80 - 3,05 (9 H, m), 2,26 - 2,37 (1 H, m), 2,09 - 2,19 (1 H, m), 1,50 - 1,55 (9 H, m) ppm. EM (IEN) m/z : 715,5 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 8,68 min

15

Ejemplo 208:

20

Ácido 4-((R)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA



25

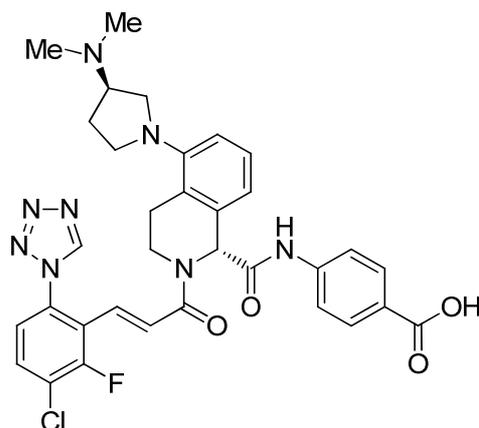
El Ejemplo 208 se obtuvo como el segundo diastereómero eluido durante la síntesis y purificación de Ejemplo 206. El compuesto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de liofilizar. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (1 H, s. a.), 10,75 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,97 (1 H, t, *J* = 8,12 Hz), 7,81 - 7,93 (2 H, m), 7,63 - 7,72 (2 H, m), 7,31 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 7,21 (1 H, t, *J* = 7,84 Hz), 7,03 - 7,12 (1 H, m), 6,91 - 7,00 (2 H, m), 5,72 (1 H, s), 4,03 - 4,19 (1 H, m), 3,86 - 3,98 (1 H, m), 3,37 - 3,49 (3 H, m), 3,07 - 3,30 (5 H, m), 2,81 - 2,92 (7 H, m) ppm. EM (IEN) m/z : 659,3 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 4,64 min.

30

Ejemplo 209:

35

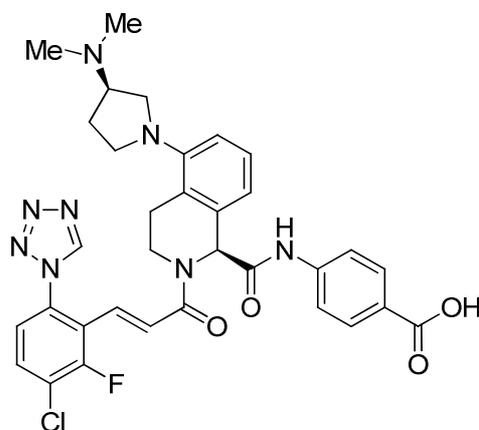
Ácido 4-((R)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis TFA



El Ejemplo 209 se preparó de modo similar al Ejemplo 206 sustituyendo (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en lugar de (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en la reacción de Buchwald. El compuesto fue el primer diastereómero eluido durante la purificación por HPLC preparativa en fase inversa. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (1 H, s. a.), 10,78 (1 H, s), 9,88 (1 H, s), 7,97 (1 H, t, J = 8,12 Hz), 7,87 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 8,80 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 7,43 Hz), 7,21 (1 H, t, J = 7,84 Hz), 7,03 - 7,09 (1 H, m), 6,94 - 7,01 (2 H, m), 5,75 (1 H, s), 3,90 - 4,18 (2 H, m), 3,40 - 3,56 (3 H, m), 3,19 - 3,33 (5 H, m), 2,80 - 2,98 (7 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 659,3 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 4,57 min.

Ejemplo 210:

Ácido 4-((S)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilil)-5-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA



El Ejemplo 210 se preparó de modo similar al Ejemplo 206 sustituyendo la (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en lugar de (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en la reacción de Buchwald. El compuesto fue el segundo diastereómero eluido durante la purificación por HPLC preparativa en fase inversa. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 7,96 (1 H, t, J = 8,12 Hz), 7,83 - 7,88 (2 H, m), 7,63 - 7,70 (3 H, m), 7,27 - 7,34 (1 H, m), 7,17 - 7,23 (1 H, m), 7,02 - 7,10 (1 H, m), 6,90 - 7,01 (2 H, m), 5,71 (1 H, s), 4,07 - 4,20 (1 H, m), 3,84 - 3,98 (1 H, m), 3,35 - 3,44 (3 H, m), 3,09 - 3,29 (5 H, m), 2,79 - 2,92 (7 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 659,3 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 4,64 min.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 13 se prepararon por reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 1 utilizando intermedios de imina apropiados y ácidos carboxílicos (Intermedios 3A, 12 o 16). La desprotección con TFA/DCM se realizó en caso necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermedio protegido de la última etapa y después se desprotegió en los casos indicados.

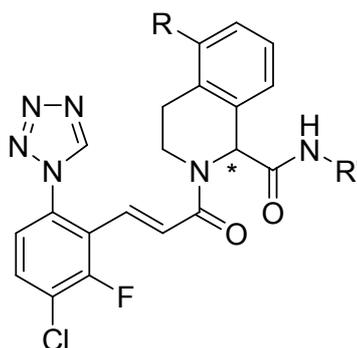


Tabla 13

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
211	Racémico		-4-PhCOOH	648,3	9,53
212	Enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	648,2	10,61
213	Racémico		-4-PhCOOH	680,4	11,28
214	Enantiómero S ^b		-4-PhCOOH	680,4	7,80

a: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mM ID, 45 % (1:1EtOH-IPA-0,1 %DEA)/55 % de CO₂ a 45 ml/min, 120 bar (12 MPa), 45 °C.
b: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mM ID, 45 % (1:1EtOH-IPA-0,1 %DEA)/55 % de CO₂ a 60 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 °C.

- 5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 14 se prepararon por reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 18 utilizando intermedios de imina apropiados. La desprotección con TFA/DCM se realizó en caso necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermedio protegido de la última etapa y después se desprotegió en los casos indicados.

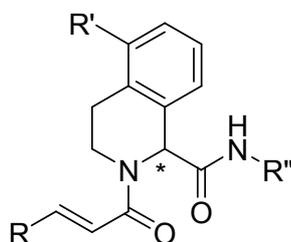
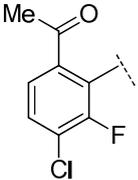
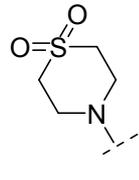
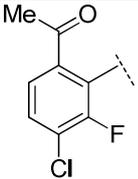
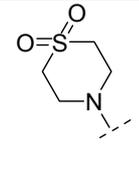
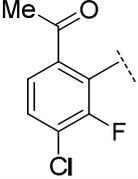
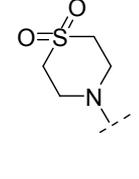
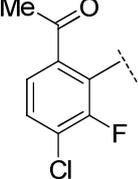
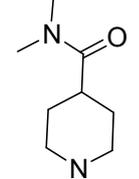
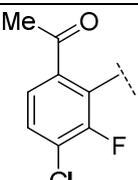
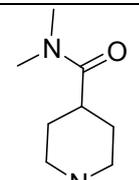
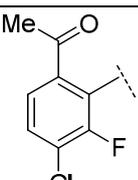
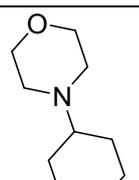
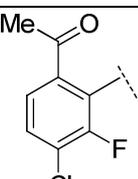
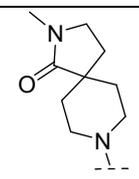
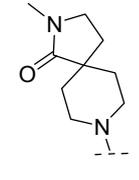
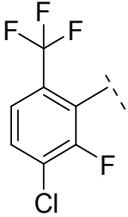
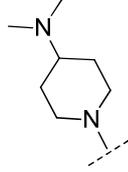
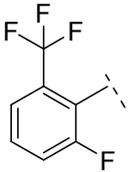
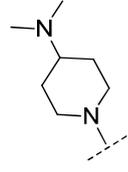
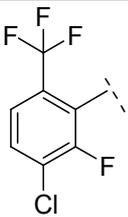
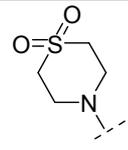
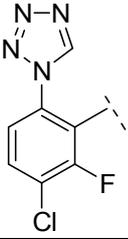
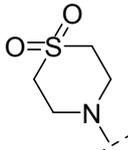
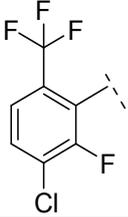
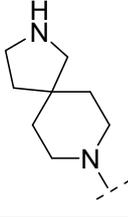
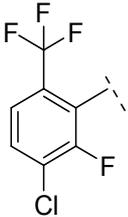
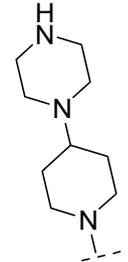
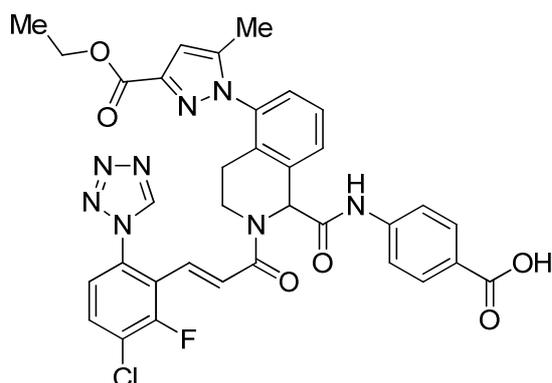


Tabla 14

N.º de ejemplo	Estereoquímica	R	R'	R''	M+H	TR
215	Racémico			-4-PhCOOH	655,4	8,19
216	Enantiómero R ^a			-4-PhCOOH	654,3	9,43
217	Enantiómero S ^a			-4-PhCOOH	654,3	8,19
218	Racémico			-4-PhCOOH	675,3	7,97
219	Enantiómero S ^b			-4-PhCOOH	675,3	8,31
220	Racémico			-4-PhCOOH	689,3	7,15
221	Enantiómero R ^c			-4-PhCOOH	687,5	8,50
222	Enantiómero S ^c			-4-PhCOOH	687,3	10,88

223	Racémico			-4-PhCOOH	673,5	6,67
224	Racémico			-4-PhCOOH	639,5	6,33
225	Racémico			-4-PhCOOH	680,4	10,55
226	Racémico			-4-PhCOOEt	708,4	10,51
227	Racémico			-4-PhCOOH	685,4	6,92
228	Racémico			-4-PhCOOH	714,3	9,77
<p>a: Chiralpak IA-H, 150 x 21 cm ID, 45 % (1:1 EtOH-IPA-0,1 % de DEA)/55 % de CO₂ a 70 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 °C. b: Chiralcel OD-H, 2 x 20 cm ID, 30 % MeOH-0,1 % de DEA/70 % de CO₂ a 70 ml/min, 100 bar (10 MPa), 35 °C. c: Chiralpak AD-H, 250 x 21 cm ID, 45 % (1:1 EtOH-IPA-0,1 % de DEA)/55 % de CO₂ a 60 ml/min, 150 bar (15 MPa), 35 °C.</p>						

Los siguientes ejemplos de la Tabla 15 se prepararon por reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 1 utilizando intermedios de nitrilo apropiados. La desprotección con TFA/DCM se realizó en caso necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermedio protegido de la última etapa y después se desprotegeron en los casos indicados.



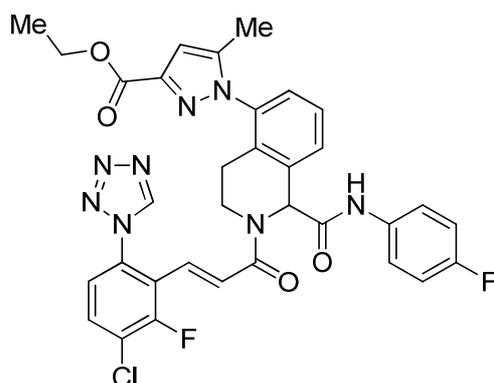
241A: Una solución de isoquinolin-5-amina (1,442 g, 10 mmol) en H₂O (10 ml) con HCl concentrado (3,0 ml, 36,5 mmol) a 0 °C se trató gota a gota con una solución de nitrito de sodio (0,759 g, 11,00 mmol) en H₂O (3 ml).
 5 Después de agitar durante una hora más a 0 °C, los contenidos se transfirieron a un embudo de adición y se añadieron gota a gota a una solución agitada vigorosamente de cloruro de estaño (II) dihidratado (5,64 g, 25,00 mmol) en HCl concentrado (25 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, el pH se ajustó a 7-8 añadiendo NaOH 10 N con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se extrajo con CHCl₃/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color marrón claro. Se añadió 2,4-dioxoalcanoato de etilo (1,582 g, 10,00 mmol) a una solución de hidrazina en EtOH y se calentó a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (75 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna. El producto deseado se aisló como un sólido de color marrón. EM (IEN) *m/z*: 282,0 (M+H)⁺.

241B: Se añadió catalizador de Adam (0,061 g, 0,267 mmol) a una solución de 241A (1,5 g, 5,33 mmol) en EtOH (50 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (55 psi (379,21 kPa)) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite[®], la torta filtrada se aclaró con EtOH y el filtrado combinado se concentró. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se trató con MnO₂ (8,34 g, 96 mmol) y se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite[®] y la torta filtrante se aclaró con DCM/MeOH (9:1). El filtrado combinado se concentró para obtener el producto deseado. EM (IEN) *m/z*: 284,1(M+H)⁺

241C: Se disolvió 241B (0,150 g, 0,529 mmol) en EtOH (10 ml), se trataron con el intermedio 3A (0,142 g, 0,529 mmol) y el intermedio 6 (0,108 g, 0,529 mmol) y se calentaron a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución 1,5 M de K₃PO₄, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El éster *t*-butílico se convirtió en el correspondiente ácido carboxílico por tratamiento con 50 % de TFA/DCM durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por reverse fase HPLC. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,89 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,00 - 7,80 (m, 4H), 7,75 - 7,62 (m, 3H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,29 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,77 - 3,59 (m, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 699,1 (M+H)⁺. HPLC analítico: TR = 9,10 min.

Ejemplo 242:

35 1-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1-(4-fluorofenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de (E)-etilo:



40 Se disolvió 241B (0,150 g, 0,529 mmol) en EtOH (10 ml), se trataron con el intermedio 3A (0,142 g, 0,529 mmol) y 1-

5 fluoro-4-isocianobenceno (0,064 g, 0,529 mmol) y se calentaron a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución 1,5 M de K₃PO₄, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 7,94 (1 H, t, *J* = 8,08 Hz), 7,81 (1 H, d, *J* = 7,83 Hz), 7,56 - 7,70 (3 H, m), 7,49 (1 H, t, *J* = 7,83 Hz), 7,35 - 7,42 (1 H, m), 7,04 - 7,22 (3 H, m), 6,91 - 7,02 (1 H, m), 6,78 (1 H, s), 5,93 (1 H, s), 4,28 (2 H, q, *J* = 7,07 Hz), 4,00 - 4,11 (1 H, m), 3,62 - 3,75 (1 H, m), 2,64 - 2,78 (1 H, m), 2,29 - 2,41 (1 H, m), 2,11 (2 H, s), 1,29 (3 H, t, *J* = 7,07 Hz) ppm. EM (IEN) *m/z*: 673,1(M+H)⁺ HPLC analítico: TR = 10,54 min.

10 Los siguientes ejemplos de la Tabla 16 se prepararon por reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 1 utilizando intermedios apropiados. La desprotección con TFA/DCM se realizó en caso necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermedio de la última etapa apropiado y después se desprotegeron en los casos indicados.

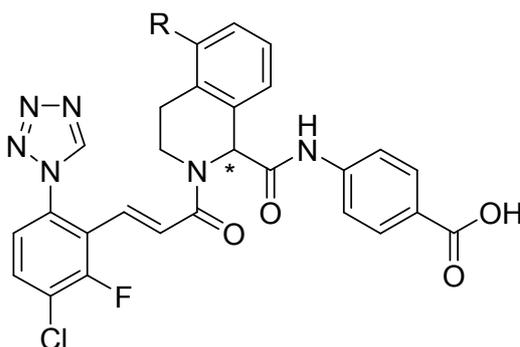
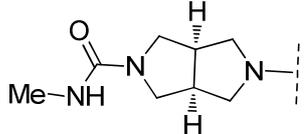
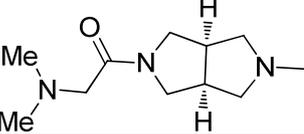
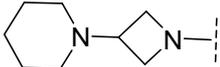


Tabla 16

N.º de ejemplo	Estereoquímica	R	M+H	TR
243	Diastereómero		671,5	9,04
244	Diastereómero		671,5	9,12
245	Diastereómero		671,2	5,3*
246	Diastereómero		671,5	5,97
247	Diastereómero		657,1	6,62
248	Diastereómero		715,4	9,72
249	Diastereómero		699,4	8,25

250	Diastereómero		714,4	7,90
251	Diastereómero		742,4	5,87
252	Racemato		685,2	4,98*
*método B				

5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 17 se prepararon por reacción de Ugi como se describió en el Ejemplo 1 utilizando intermedios apropiados. La desprotección con TFA/DCM se realizó en caso necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermedio protegido de la última etapa y después se desprotegeron en los casos indicados.

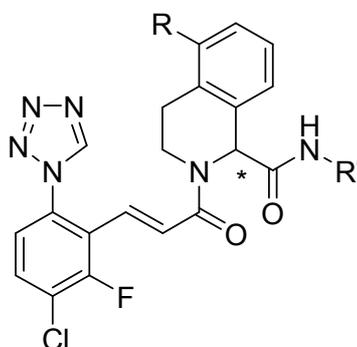
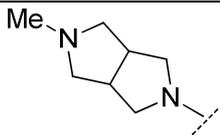
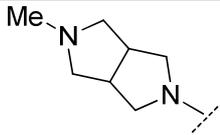
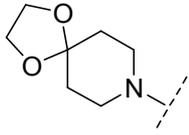
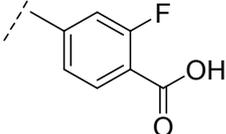


Tabla 17

N.º de ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
253	Enantiómero S ^a		4-PhCOOEt	699,3	7,79
254	Enantiómero S ^a		4-PhCOOH	671,3	6,64
255	Racémico			706,3	9,37
a: Kromasil cellulocoat, 250 x 4,6 mM ID, 40 % (MeOH-0,1 % de DEA)/60 % de CO ₂ a 45 ml/min, 100 bar (10 MPa), 40 °C.					

10

Los siguientes ejemplos de la Tabla 18 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1 utilizando intermedios apropiados. La desprotección con TFA/DCM se realizó en caso necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermedio protegido la última etapa y después se desprotegeron en los casos indicados.

15

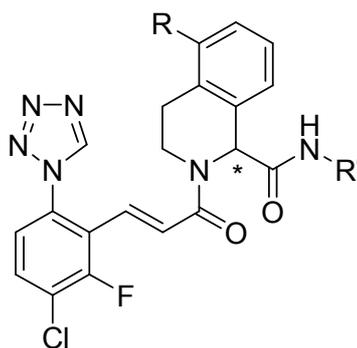
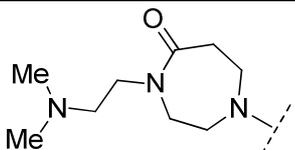


Tabla 18

N.º de ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
256	Racémico		4-PhCOOH	645,2	5,42
257	Racémico		4-PhCOOtBu	801,4	13,15
258	Racémico		4-PhCOOH	644,3	7,82
259	Racémico		4-PhCOOH	702,3	8,14
260	Enantiómero S ^a		4-PhCOOH	645,2	5,02*
261	Racémico		4-PhCOOH	759,3	5,46*
262	Racémico		4-PhCOOH	659,2	4,90*
263	Racémico		4-PhCOOH	730,3	5,06*
264	Racémico		4-PhCOOH	673,3	8,36
265	Enantiómero S		4-PhCOOH	659,2	6,75

266	Enantiómero S		4-PhCOOH	730,4	6,33
a: Chiralpak AD-H, 150 x 21 mM ID, 45 % (1:1 EtOH-IPA-0,1 % de DEA)/55 % de CO ₂ a 45 ml/min, 150 bar (15,0 MPa), 40 °C. *método B					

Los siguientes ejemplos de la Tabla 19 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 206 utilizando intermedios apropiados. La desprotección con TFA/DCM se realizó en caso necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermedio protegido de la última etapa y después se desprotegeron en los casos indicados.

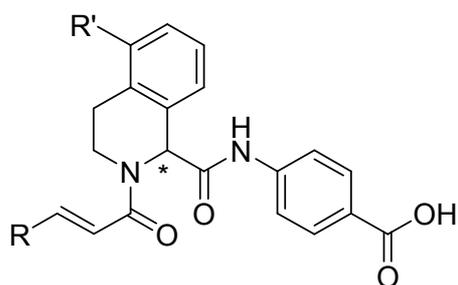
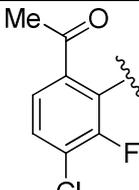
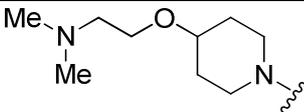
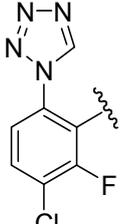
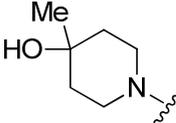
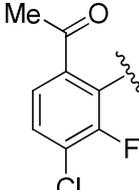
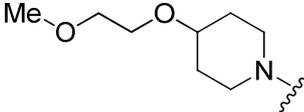
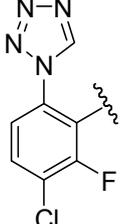
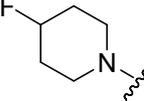


Tabla 19

N.º de ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
267	Enantiómero S ^a			691,3	5,86
268	Enantiómero S ^b			660,2	6,68
269	Racémico			678,2	8,44
270	Enantiómero S ^a			648,2	9,91

a: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mM ID, 45 % (1:1 EtOH-IPA-0,1 % de DEA)/55 % de CO₂ a 65 ml/min, 150 bar (15 MPa), 45 °C.
 b: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mM ID, 40 % (1:1 EtOH-IPA-0,1 % de DEA)/60 % de CO₂ a 65 ml/min, 150 bar (15 MPa), 45 °C.

VII. POLIMORFOS

5 Los compuestos de la presente invención se pueden cristalizar como polimorfos. Como se utiliza en el presente documento, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman el cristal. La presente invención proporciona formas cristalinas como una forma farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son apropiados, dentro del alcance del criterio médico, para poner en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación que se correlacionan con una relación razonable de riesgo / beneficio.

15 En una realización, un compuesto de la presente invención está en una forma sustancialmente pura. La expresión "sustancialmente puro", como se utiliza en el presente documento, implica un compuesto que tiene una pureza mayor a aproximadamente el 90 % incluyendo más del 90, el 91, el 92, el 93, el 94, el 95, el 96, el 97, el 98 y 99 % en peso y que también incluye igual a aproximadamente el 100 % en peso del compuesto, sobre la base del peso del compuesto. El material restante comprende otras formas del compuesto y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que surgen de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina de un compuesto puede ser considerada sustancialmente pura cuando tiene una pureza mayor al 90 % en peso, cuando se mide por medios que son conocidos en este momento y son generalmente aceptados en el arte, cuando el resto inferior al 10 % en peso del material comprende otras formas del compuesto y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento.

25 Se pueden proporcionar muestras de las formas cristalinas con una homogeneidad de fase sustancialmente pura, lo que indica la presencia de una cantidad dominante de una forma cristalina individual y opcionalmente cantidades menores de una o más de otras formas cristalinas. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra se puede determinar por medio de técnicas tales como la difracción de rayos X de polvo (PXRD) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos extra en comparación con un patrón de PXRD medido experimentalmente con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. El PXRD simulado se puede calcular de datos de rayos X de cristales individuales. Véase Smith, D. K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, abril de 1963. Preferentemente, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura como se indica con menos del 10 %, preferentemente, menos del 5 % y con mayor preferencia, menos del 2 % del área pico total en el patrón de PXRD medido de forma experimental que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de XRPD simulado. Se prefiere más una forma cristalina con homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos del 1 % del área pico total en el patrón de PXRD medido de forma experimental que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

40 Las formas cristalinas se pueden preparar por medio de diversos métodos, incluyendo, por ejemplo, cristalización o recristalización en un disolvente apropiado, sublimación, crecimiento desde una masa fundida, transformación del estado sólido desde otra fase, cristalización en un fluido supercrítico y pulverización a chorro. Las técnicas de cristalización o recristalización de formas cristalinas en una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, reducción de la temperatura de la mezcla de disolventes, siembra cristalina de una mezcla de disolventes supersaturados de la molécula y/o sal, liofilización de la mezcla de disolventes y adición de antisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Se pueden usar técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar formas cristalinas incluyendo polimorfos.

50 Los cristales de fármacos, que incluyen polimorfos, métodos de preparación y caracterización de cristales de fármacos se tratan en *Solid-State Chemistry of Drugs*, S. R. Birn, R. R. Pfeiffer y J. G. Stowell, 2^a Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

55 Para técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del disolvente o de los disolventes normalmente depende de uno o más factores, tales como la solubilidad del compuesto, técnica de cristalización y presión del vapor del disolvente. Las combinaciones de los disolventes se pueden emplear, por ejemplo, el compuesto se puede solubilizar en un primer disolvente para obtener una solución, seguido de la adición de un antisolvente para reducir la solubilidad del compuesto en la solución y para lograr la formación de cristales. Un antisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad. Los disolventes apropiados para preparar cristales incluyen disolventes polares y no polares.

60 En un método para preparar cristales, el compuesto de la presente invención se suspende y/o se agita en un disolvente apropiado para obtener una suspensión, que se puede calentar para promover la disolución. La expresión "suspensión", Como se utiliza en el presente documento, significa una solución saturada del compuesto y un

disolvente a una temperatura dada. Los disolventes apropiados en este sentido incluyen, por ejemplo, disolventes apróticos polares y disolventes próticos polares y disolventes no polares y mezclas de dos o más de ellos.

5 Los disolventes apróticos polares apropiados incluyen, por ejemplo, diclorometano (CH_2Cl_2 o DCM), tetrahidrofurano (THF), acetona, metiletilcetona (MEK), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrilo (ACN o MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO), propionitrilo, etilformiato, acetato de metilo (MeOAc), acetato de etilo (EtOAc), acetato de isopropilo (IpOAc), acetato de butilo (BuOAc), acetato de t-butilo, hexafluoroacetona, dioxano, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, nitrometano, nitrobenzeno y hexametildisfosforamida.

15 Los disolventes próticos polares apropiados incluyen, por ejemplo, alcoholes y glicoles, tales como H_2O , metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, isopropanol (IPA), 1-butanol (1-BuOH), 2-butanol (2-BuOH), alcohol de i-butílico, alcohol t-butílico, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2- o 3-pentanol, alcohol neo-pentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoetiléter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol, glicerol y éter metil-t-butílico (MTBE).

Los disolventes preferidos incluyen, por ejemplo, acetona, H_2O , CH_2Cl_2 , metanol, etanol, MEK, IPA y EtOAc.

20 Otros disolventes apropiados para la preparación de suspensiones, además de los ejemplificados con anterioridad, serán obvios para los expertos en la materia, basándose en la presente divulgación.

25 Los cristales de semilla se pueden añadir a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Como será evidente para el experto en la materia, la siembra se utiliza como un medio de control del crecimiento de una forma cristalina particular o como un medio de control de la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Conforme a ello, el cálculo de la cantidad de semillas necesarias depende del tamaño de la semilla disponible y el tamaño deseado de una partícula media del producto como se describe, por ejemplo, en "Programmed cooling of batch crystallizers", J. W. Mullin y J. Nivlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369-377. En general, las semillas de pequeño tamaño se necesitan para controlar eficazmente el crecimiento de los cristales en el lote. Las semillas de pequeño tamaño se pueden generar por tamizado, molienda o micronizado de mayores cristales o por microcristalización de soluciones. Se deberá tener cuidado de que la molienda o la micronización de los cristales no dé como resultado ningún cambio de la cristalinidad de la forma cristalina deseada o conversiones de forma (es decir, cambio a amorfo o a otro polimorfo).

35 Una mezcla enfriada se puede filtrar al vacío y los sólidos aislados se pueden lavar con un disolvente apropiado tal como disolvente de recristalización frío y se secan en una purga de nitrógeno para lograr la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados se pueden analizar por medio de una técnica espectroscópica o analítica apropiada tal como SSNMR, DSC, PXRD o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce normalmente en una cantidad de más de aproximadamente el 70 % en peso de rendimiento aislado, pero preferentemente mayor al 90 % en peso basado en el peso del compuesto originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto se puede co-moler o pasar a través de un tamiz de malla para separar el producto, en caso necesario.

45 Las formas cristalinas se pueden preparar directamente en el medio de reacción de la etapa de proceso final para preparar el compuesto de la presente invención. Esto se puede lograr, por ejemplo, empleando en la etapa de proceso final un disolvente o mezcla de disolventes en los cuales se puede cristalizar el compuesto. Como alternativa, se pueden obtener formas cristalinas por materias de destilación o adición de disolvente. Los disolventes apropiados para este fin incluyen cualquiera de esos disolventes descritos en el presente documento, incluyendo disolventes polares próticos tales como alcoholes y disolventes polares apróticos tales como cetonas.

50 A modo de directriz general, la mezcla de reacción se puede filtrar para retirar cualquier impureza no deseada, sales inorgánicas y similares, seguido de lavado con disolvente de reacción o cristalización. La solución resultante se puede concentrar para retirar el exceso de disolvente o constituyentes gaseosos. Si se emplea la destilación, se puede variar la última cantidad de destilado recolectado, dependiendo de los factores del proceso que incluyen, por ejemplo, tamaño del recipiente, capacidad de agitación y similares, a modo de directriz general, la solución de reacción se puede destilar a aproximadamente {fracción (1/10)} el volumen original antes de realizar el reemplazo del disolvente. La reacción se puede muestrear y ensayar para determinar la extensión de la reacción y el % de producto en peso de acuerdo con técnicas de proceso convencionales. Si se desea, se puede añadir el disolvente de reacción adicional o se puede retirar para optimizar la concentración de la reacción. Preferentemente, la concentración final se ajusta a aproximadamente el 50 % en peso, en cuyo punto resulta normalmente una suspensión.

65 Puede ser preferible añadir disolventes directamente al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción. Los disolventes preferidos para este fin son aquellos que pueden participar en última instancia en la red cristalina como se trató con anterioridad en conexión con el intercambio de disolvente. A pesar de que la concentración final pueda variar dependiendo de la pureza deseada, la recuperación y similares, la concentración final en solución es

preferentemente de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 7 %. La mezcla de reacción se puede agitar después de la adición del disolvente y simultáneamente se puede calentar. A modo de ilustración, la mezcla de reacción se puede agitar durante aproximadamente 1 hora mientras se calienta a aproximadamente 70 °C. La reacción se filtra preferentemente en caliente y se lava con el disolvente de reacción, el disolvente añadido o una combinación de ellos. Los cristales de semilla se pueden añadir a cualquier solución de cristalización para iniciar la cristalización.

Las diversas formas descritas en la presente pueden distinguirse entre sí a través del uso de diversas técnicas analíticas conocidas para un experto en la materia. Estas técnicas incluyen, pero sin limitación, espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR), difracción de polvos por rayos X (PXRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y/o análisis termogravimétrico (TGA).

Un experto habitual en la materia apreciará que se puede obtener un patrón de difracción por rayos X con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe en general que las intensidades en el patrón de difracción por rayos X pueden fluctuar según las condiciones de medición empleadas. También se ha de entender que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, en consecuencia, no se toma en cuenta el orden exacto de intensidad. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción por rayos X convencional es normalmente de aproximadamente el 5 % o menos y este grado de error de medición se debe tomar en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción antes mencionadas. En consecuencia, se entiende que las formas cristalinas de la presente invención no están limitadas a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción por rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción por rayos X representados en las Figuras acompañantes reveladas en el presente documento. Cualquier forma cristalina que proporciona patrones de difracción por rayos X sustancialmente idénticos a los revelados en las Figuras acompañantes entran dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de comprobar identidades sustanciales de patrones de difracción por rayos X está dentro del alcance de un experto en la materia.

Las formas cristalinas del compuesto de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas y/o se pueden emplear en métodos terapéuticos y/o preventivos. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, la administración del compuesto cristalino, solo o en combinación con uno o más otros agentes farmacéuticamente activos, incluyendo agentes que pueden ser de utilidad en el tratamiento de los trastornos mencionados en el presente documento.

Las formas cristalinas del compuesto de la presente invención y su composición farmacéutica pueden ser de utilidad en la inhibición del Factor XIa. En consecuencia, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento y/o la prevención de trastornos tromboembólicos en mamíferos (es decir, trastornos asociados al factor XIa). En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos de sangre (es decir, enfermedades que implican la formación de fibrina, activación de plaquetas y/o agregación plaquetaria). La expresión "trastornos tromboembólicos" como se utiliza en el presente documento incluyen trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón. La expresión "trastornos tromboembólicos" como se utiliza en el presente documento también incluye trastornos específicos seleccionados, pero sin limitación, de angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación atrial, infarto de miocardio primero o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas protésicas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) endoprótesis vasculares, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis u (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. Se observa que la trombosis incluye oclusión (por ejemplo, después de una derivación) y reoclusión (por ejemplo, durante o después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden ser resultado de afecciones que incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de las medicaciones u hormonas y complicaciones del embarazo. Se cree que el efecto anticoagulante de los compuestos de la presente invención se debe a la inhibición del factor XIa o la trombina.

Los métodos comprenden preferentemente la administración a un paciente de una cantidad farmacéuticamente eficaz de los cristales novedosos de la presente invención, preferentemente, en combinación con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las proporciones relativas de ingrediente activo y vehículo y/o excipiente se pueden determinar, por ejemplo, por la solubilidad y la naturaleza química de los materiales, la ruta de administración seleccionada y la práctica farmacéutica convencional.

Las formas cristalinas del compuesto se pueden administrar a un paciente en dichas formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación gradual), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, utilizando formas de dosificación bien conocidas para el experto en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solas, pero en general

se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica convencional.

5 La pauta posológica para las formas cristalinas del compuesto variará, obviamente, dependiendo de 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, el estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y la extensión 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 veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para evitar, contrarrestar o detener el avance del trastorno tromboembólico. Obviamente, se pueden administrar varias formas de dosificación unitarias aproximadamente al mismo tiempo. La dosis de la forma cristalina del compuesto que será más apropiada para la prevención o el tratamiento puede variar con la forma de administración, la forma cristalina del compuesto particular seleccionada y las características fisiológicas del paciente particular en tratamiento. Ampliamente, se pueden usar pequeñas dosis de forma inicial y, en caso necesario, se pueden elevar mediante pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto deseado en las circunstancias.

20 A modo de directriz general, en el adulto, las dosis apropiadas pueden variar de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y dosis específicas del presente documento. Las dosis preferidas pueden ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día por inhalación, preferentemente, de 0,1 a 70, con mayor preferencia, de 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal por día por administración oral y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, preferentemente, de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración intravenosa. En cada caso en particular, las dosis se pueden determinar de acuerdo con los factores distintivos del sujeto que se trata, tales como edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir sobre la eficacia del producto medicinal. Las formas cristalinas del compuesto se pueden administrar en una dosis diaria individual o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

30 Para la administración oral en forma sólida tal como un comprimido o cápsula, las formas cristalinas del compuesto se pueden combinar con un vehículo inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares.

35 Preferentemente, además del ingrediente activo, las formas de dosificación sólidas pueden contener una cantidad de ingredientes adicionales mencionados en la presente como "excipientes". Estos excipientes incluyen, entre otros, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y disgregantes. Los agentes colorantes también se pueden incorporar. "Diluyentes", como se utiliza en el presente documento, son agentes que imparten granel a la formulación para preparar un comprimido con el tamaño práctico para compresión. Los ejemplos de diluyentes son lactosa y celulosa. "Aglutinantes", como se utiliza en el presente documento, son agentes utilizados para impartir calidades cohesivas al material en polvo para ayudar a asegurar que el comprimido quede intacto después de la compresión, así como para mejorar las calidades de flujo libre del polvo. Los ejemplos de aglutinantes típicos son lactosa, almidón y diversos azúcares. "Lubricantes", como se utiliza en el presente documento, tienen diversas funciones que incluyen la prevención de la adhesión de los comprimidos al equipo de compresión y la mejora del flujo de la granulación antes de la compresión o encapsulación. Los lubricantes son, en la mayoría de los casos, materiales hidrofóbicos. El uso excesivo de lubricantes es indeseable, sin embargo, tal como puede resultar en una formulación con desintegración reducida y/o disolución retrasada de la sustancia farmacológica. "Deslizantes", como se utiliza en el presente documento, se refieren a sustancias que pueden mejorar las características de flujo del material de granulación. Los ejemplos de deslizantes incluyen talco y dióxido de silicio coloidal. "Disgregantes", como se utiliza en el presente documento, son sustancias o una mezcla de sustancias añadidas a una formulación para facilitar la rotura o la disgregación de la forma de dosificación sólida después de la administración. Los materiales que pueden servir como disgregantes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Un grupo de disgregantes denominados "superdisgregantes" se usan en general en un nivel bajo en la forma de dosificación sólida, normalmente del 1 % al 10 % en peso respecto al peso total de la unidad de dosificación. Croscarmelosa, crospovidona y glicolato de almidón sódico representan ejemplos de una celulosa reticulada, un polímero reticulado y un almidón reticulado, respectivamente. El glicolato de almidón sólido se hincha de siete a doce veces en menos de 30 segundos disgregando eficazmente las granulaciones que lo contienen.

60 El disgregante utilizado, preferentemente, en la presente invención se selecciona entre el grupo que comprende almidones modificados, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica y crospovidona. Un disgregante más preferido en la presente invención es un almidón modificado como glicolato de almidón sódico.

65 Los vehículos preferidos incluyen cápsulas o comprimidos que contienen las formas de dosificación farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento. Las formas en cápsula preferida o comprimido prensado comprenden en general una cantidad terapéuticamente eficaz de las formas cristalinas del compuesto y uno o más disgregantes en una cantidad mayor a aproximadamente el 10 % en peso respecto del peso total del contenido de la cápsula o el peso total del comprimido.

Las formulaciones preferidas en cápsula pueden contener las formas cristalinas del compuesto en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg por cápsula. Las formulaciones preferidas en comprimidos prensados contienen las formas cristalinas del compuesto en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 800 mg por comprimido. Las formulaciones más preferidas contienen de aproximadamente 50 a

5 aproximadamente 200 mg por cápsula o comprimido prensado. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica en cápsula o comprimido prensado comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de las formas cristalinas; un tensioactivo; un disgregante; un aglutinante; un lubricante; y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como diluyentes, deslizantes y similares; en las que el disgregante se selecciona entre almidones modificados; croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica y crospovidona.

10 Para la administración oral en forma líquida, las formas cristalinas del compuesto se pueden combinar con cualquier vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. La composición líquida puede contener un agente endulzante que hace las composiciones más sabrosas. El agente endulzante se puede seleccionar entre un azúcar tal como sacarosa, manitol, sorbitol, xilitol, lactosa, etc. o un sustituto del azúcar tales como ciclamato, sacarina, aspartamo, etc. Si los sustitutos del azúcar se seleccionan como el agente endulzante, la cantidad empleada en las composiciones de la invención será sustancialmente menor si se emplean azúcares. Teniendo en cuenta esto, la cantidad de agente endulzante puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y cantidades específicas del presente documento. Las cantidades preferidas varían de aproximadamente el 0,5 a

15 aproximadamente el 30 % en peso.

Los agentes endulzantes más preferidos son los azúcares y en particular, la sacarosa. Se encontró que el tamaño de partícula de la sacarosa en polvo tiene una influencia significativa en el aspecto físico de la composición acabada y su última aceptación para el sabor. El tamaño de partícula preferido del componente de sacarosa cuando se utiliza

20 está en el intervalo de 200 a menos de 325 de malla del tamiz estándar estadounidense (de 0,074 mm a 0,044 mm) y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y tamaños de partícula específicos del mismo.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando las formas cristalinas del compuesto en las cantidades requeridas, en el disolvente apropiado, con varios de los otros ingredientes enumerados en el presente documento, de ser requerido, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se pueden preparar incorporando el ingrediente activo esterilizado en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión y cualquier otro ingrediente requerido. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación pueden incluir la técnica de secado al vacío y liofilización que pueden proporcionar un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de la

25 solución previamente filtrada estéril.

Como será evidente para el experto habitual en la materia, una vez munido de las enseñanzas de la presente divulgación, cuando se disuelve, un compuesto cristalino pierde su estructura cristalina y, en consecuencia, se considera una solución del compuesto. Sin embargo, todas las formas de la presente invención se pueden usar para la preparación de formulaciones líquidas en las que el compuesto se puede, por ejemplo, disolver o suspender. Además, las formas cristalinas del compuesto se pueden incorporar en formulaciones sólidas.

30

Las composiciones líquidas también pueden contener otros componentes utilizados rutinariamente en las formulaciones de composiciones farmacéuticas. Un ejemplo de dichos componentes es la lecitina. Su uso en las composiciones de la invención como un agente emulsionante en el intervalo del 0,05 al 1 % en peso y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y cantidades específicas del presente documento. Con mayor preferencia, los agentes emulsionantes se pueden emplear en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 0,5 % en peso. Otros ejemplos de componentes que se pueden usar son conservantes antimicrobianos, tales como ácido benzoico o parabenos; agentes de suspensión tales como dióxido de silicio coloidal; antioxidantes; anestésicos orales tópicos; agentes saborizantes; y colorantes.

35

La selección de dichos componentes opcionales y su nivel de uso en las composiciones de la invención está dentro del nivel de experiencia en la materia y se apreciará mejor a partir de los ejemplos de trabajo que se proporcionan a continuación en el presente documento.

40

Las formas cristalinas del compuesto también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigibles. Estos polímeros pueden incluir copolímero de polivinilpirrolidina y pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxi-etil-aspartamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilol. Además, el compuesto cristalino se puede acoplar con una clase de polímeros biodegradables de utilidad para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, poliortoésteres de ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

45

Las cápsulas de gelatina de las formas cristalinas del compuesto pueden contener el compuesto cristalino y las composiciones líquidas o sólidas descritas en el presente documento. Las cápsulas de gelatina también pueden

50

contener vehículos en polvo tales como lactosa, almidón, derivados celulósicos, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para preparar comprimidos prensados. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de medicación durante un período de horas. Los comprimidos pueden ser recubiertos con azúcar o con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera o recubierto entéricamente para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

En general, el agua, un aceite apropiado, solución fisiológica, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos apropiados para soluciones parenterales. Se preparan soluciones para soluciones parenterales disolviendo el compuesto cristalino en el vehículo y, en caso necesario, añadiendo sustancias tampón. Son agentes estabilizantes apropiados agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico solos o combinados. También se pueden emplear ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Las soluciones parenterales también pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos apropiados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co. Se pueden ilustrar formas de dosificación farmacéuticas de utilidad para administrar los compuestos de la presente invención de la siguiente manera:

20 Cápsulas

Se puede preparar una gran cantidad de cápsulas unitarias envasando cápsulas de gelatina dura de dos partes convencionales cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo (es decir, inhibidor del Factor XIa), 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

25 Cápsulas de gelatina blanda

Se puede preparar una mezcla de ingrediente activo en un aceite comestible como aceite de semillas de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas después se han de lavar y secar.

30 Comprimidos

Se puede preparar una gran cantidad de comprimidos por medio de procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación sea de 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos apropiados para incrementar el sabor o retardar la absorción.

35 Suspensión

Se puede preparar una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada 5 ml contienen 25 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 mg de vainillina.

40 Inyectable

Se puede preparar una composición parenteral apropiada para administración por inyección agitando el 1,5 % en peso de ingrediente activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza por medio de técnicas utilizadas habitualmente.

45 Pulverización nasal

Se prepara una solución acuosa de modo de que cada 1 ml contenga 10 mg de ingrediente activo, 1,8 mg de metilparabeno, 0,2 mg de propilparabeno y 10 mg de metilcelulosa. La solución se dispensa en viales de 1 ml.

50 Inhalador pulmonar

Se prepara una mezcla homogénea del ingrediente activo en polisorbato 80 de modo que la concentración final del ingrediente activo sea de 10 mg por recipiente y la concentración final de polisorbato 80 en el recipiente sea del 1 % en peso. La mezcla se dispensa en cada tubo, las válvulas se sujetan al tubo y la cantidad requerida de diclorotetrafluoroetano se añade a presión.

La forma cristalina preferida del compuesto puede servir como componente (a) de la presente invención y puede estar, independientemente, en cualquier forma de dosificación, tal como las descritas con anterioridad y también se pueden administrar en diversas combinaciones, como se han descrito con anterioridad. En la siguiente descripción, el componente (b) se ha de entender como representativo de uno o más agentes como se describen en la presente para la terapia combinada.

De este modo, las formas cristalinas del compuesto se pueden usar solas o en combinación con otros agentes de diagnóstico, anticoagulante, antiplaquetario, fibrinolítico, antitrombótico y/o profibrinolítico. Por ejemplo, la administración adjunta de inhibidores del Factor XIa con heparina convencional, heparina de bajo peso molecular, inhibidores directos de trombina (es decir, hirudina), aspirina, antagonistas del receptor de fibrinógeno, estreptoquinasa, uroquinasa y/o activador de plasminógeno de tejido puede dar como resultado una mejor eficacia o eficiencia antitrombótica o trombolítica. Los cristales descritos en la presente se pueden administrar para tratar complicaciones tromboticas en diversos animales, tales como primates, incluyendo seres humanos, ovejas, caballos, vacas, cerdos, perros, ratas y ratones. La inhibición del Factor XIa puede ser de utilidad no solo en la terapia anticoagulante de individuos que tienen afecciones tromboticas, sino también cuando se puede requerir una inhibición de la coagulación de la sangre, tal como evitar la coagulación de sangre entera almacenada y para evitar

la coagulación en otras muestras biológicas para ensayo o almacenamiento. De este modo, cualquier inhibidor del Factor Xla, incluyendo las formas cristalinas del compuesto tal como se describen en el presente documento, se puede añadir o poner en contacto con cualquier medio que contiene o del que se sospecha que contiene el Factor Xla y en el que se puede desear la inhibición de la coagulación de la sangre.

5 Las formas cristalinas del compuesto se pueden usar en combinación con cualquier agente antihipertensivo o agente regulador del colesterol o lípidos o concurrentemente en el tratamiento de la reestenosis, la aterosclerosis o la presión arterial alta. Algunos ejemplos de agentes que pueden ser de utilidad en combinación con una nueva forma del compuesto de acuerdo con la presente invención en el tratamiento de presión arterial alta incluyen, por ejemplo, 10 compuestos de las siguientes clases: beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas del canal de calcio y antagonistas del receptor alfa. Algunos ejemplos de agentes que pueden ser de utilidad en combinación con un compuesto de acuerdo con la invención en el tratamiento de niveles elevados de colesterol o niveles desregulados de lípidos incluyen compuestos conocidos como inhibidores de HMGCoA reductasa o compuestos de la clase de fibratos.

15 En consecuencia, los componentes (a) y (b) de la presente invención se pueden formular juntos, en una única unidad de dosificación (es decir, se pueden combinar juntos en una cápsula, comprimido, polvo o líquido, etc.) como un producto combinado. Cuando el componente (a) y (b) no se formulan juntos en una unidad de dosificación individual, el componente (a) se puede administrar al mismo tiempo que el componente (b) o en cualquier orden; por ejemplo, el componente (a) de la presente invención se puede administrar primero, seguido de la administración del componente (b) o se pueden administraren el orden inverso. Si el componente (b) contiene más de un agente, estos 20 agentes se pueden administrar juntos o en cualquier orden. Cuando no se administrar al mismo tiempo, preferentemente, la administración de los componentes (a) y (b) se produce separada en menos de una hora. Preferentemente, la vía de administración del componente (a) y (b) es oral. A pesar de que puede ser preferible que el componente (a) y el componente (b) se administren ambos por medio de la misma vía (es decir, por ejemplo, 25 ambos por vía oral) o forma de dosificación, si se desea, se pueden administrar cada uno por diversas vías (es decir, por ejemplo, un componente del producto de combinación se puede administrar por vía oral y otro componente se puede administrar por vía intravenosa) o formas de dosificación.

30 Los kits farmacéuticos que pueden ser de utilidad para el tratamiento de diversos trastornos y que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una nueva forma del compuesto en uno o más recipientes estériles, están también dentro del ámbito de la presente invención. Los kits también pueden comprender componentes del kit farmacéutico convencional que serán evidentes para los expertos en la materia, una vez munidos de la presente divulgación. La esterilización del recipiente se puede realizar utilizando 35 metodología de esterilización convencional bien conocida por los expertos en la materia.

Ejemplo 271:

Preparación de formas cristalinas individuales H.5-1 y HCl:SA-1

40 271A: medición por rayos X de cristales individuales de las formas H.5-1 y HCl:SA-1

Los datos de rayos X cristalinos individuales se recogieron en un difractómetro Bruker AXS APEX II con generador MicroStarH utilizando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad de rayos X medidos se realizaron con el software APEX2 suite (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos). La estructura se resolvió por medio de métodos directos y se refinó sobre la base de reflexiones observadas utilizando el paquete cristalográfico SHELXTL (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos). Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron a través de mínimos cuadrados de matriz totales. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, donde w es una función de ponderación apropiada basada en errores en las intensidades observadas. Los mapas de Fourier diferentes se examinaron en todas las etapas de refinamiento. Todos los átomos no hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópico. Los átomos de hidrógeno se calcularon a partir de una geometría idealizada con longitudes y ángulos de unión convencionales y se refinaron utilizando un modelo "riding".

55 271B: Preparación de la forma cristalina individual H.5-1

La forma cristalina H.5-1 (hemihidrato) se preparó por adición de 3 mg de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico a 0,7 ml de acetato de etilo y solución metanólica (1:1). Los cristales de color amarillo en forma de prisma se obtuvieron después de un día de evaporación lenta de la solución a temperatura ambiente.

Datos de la estructura de los cristales:

65 Dimensiones de la celda unitaria:

ES 2 625 256 T3

$$a = 13,6547(3) \text{ \AA}$$

$$b = 18,7590(3) \text{ \AA}$$

$$5 \quad c = 24,7370(5) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$10 \quad \beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

$$\text{Volumen} = 6336,3(2) \text{ \AA}^3$$

15 Sistema cristalino: Ortorr6mbico

Grupo espacial: I2(1)2(1)2(1)

Mol6culas/unidad asim6trica: 1

20

$$\text{Densidad (calculada)} = 1,401 \text{ Mg/m}^3$$

Medici6n de la forma cristalina es a una temperatura de aproximadamente 23 6C.

25 Tabla 20. Coordenadas at6micas ($\times 10^4$) y par6metros equivalentes de desplazamiento isotr6pico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el compuesto (I) H.5-1.

	x	y	z	U(eq)*
Cl(1)	1142(1)	8638(1)	1383(1)	89(1)
F(1)	1133(2)	7271(1)	862(1)	67(1)
O(1)	1102(2)	5533(1)	-724(1)	52(1)
O(2)	-779(1)	4373(1)	15(1)	48(1)
O(3)	-4534(2)	4606(1)	-1807(1)	62(1)
O(4)	-3952(2)	3964(2)	-2477(1)	109(1)
O(5)	3532(2)	3748(1)	1408(1)	63(1)
N(1)	1127(2)	8164(1)	-968(1)	56(1)
N(2)	1654(2)	7703(2)	-1270(1)	73(1)
N(3)	1416(3)	7825(2)	-1768(2)	91(1)
N(4)	759(3)	8363(2)	-1810(1)	97(1)
N(5)	1100(2)	5019(1)	102(1)	35(1)
N(6)	-311(2)	4095(1)	-837(1)	46(1)
N(7)	2057(2)	3304(1)	1616(1)	43(1)
N(8)	2218(2)	3810(1)	2664(1)	57(1)
C(1)	1203(2)	8493(2)	699(1)	57(1)
C(2)	1257(2)	9049(2)	342(2)	59(1)
C(3)	1267(2)	8920(2)	-203(2)	54(1)
C(4)	1218(2)	8232(2)	-398(1)	46(1)
C(5)	1210(2)	7639(1)	-54(1)	41(1)
C(6)	1193(2)	7804(2)	496(1)	49(1)
C(7)	593(3)	8565(2)	-1310(2)	81(1)
C(8)	1150(2)	6900(1)	-250(1)	42(1)
C(9)	1279(2)	6305(1)	22(1)	45(1)
C(10)	1151(2)	5598(1)	-230(1)	38(1)
C(11)	947(2)	4321(1)	-154(1)	33(1)
C(12)	1229(2)	3707(1)	214(1)	36(1)
C(13)	1543(2)	3812(1)	746(1)	35(1)
C(14)	1604(2)	4554(1)	977(1)	38(1)
C(15)	912(2)	5043(1)	686(1)	39(1)
C(16)	1171(2)	3021(1)	5(1)	50(1)
C(17)	1412(2)	2438(2)	321(1)	59(1)
C(18)	1711(2)	2537(2)	845(1)	55(1)
C(19)	1785(2)	3214(1)	1053(1)	41(1)
C(20)	-134(2)	4263(1)	-318(1)	35(1)
C(21)	-1221(2)	4098(2)	-1108(1)	42(1)
C(22)	-1223(3)	3919(2)	-1650(1)	76(1)
C(23)	-2072(3)	3948(2)	-1947(1)	78(1)

ES 2 625 256 T3

C(24)	-2943(2)	4163(2)	-1711(1)	47(1)
C(25)	-2940(2)	4313(1)	-1170(1)	40(1)
C(26)	-2096(2)	4271(1)	-864(1)	42(1)
C(27)	-3846(3)	4228(2)	-2041(1)	57(1)
C(28)	2912(2)	3605(2)	1747(1)	45(1)
C(29)	3099(2)	3770(2)	2335(1)	56(1)
C(30)	1304(2)	3112(2)	2016(1)	59(1)
C(31)	1666(3)	3151(2)	2584(1)	67(1)
C(32)	2477(4)	3923(2)	3236(1)	90(1)
O(1S)	1006(2)	5000	2500	50(1)

* U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U^l.

271C: Preparación de la forma cristalina individual HCl:SA-1

5 La forma cristalina HCl:SA-1 (sal solvatada de mono-HCl) se preparó por adición de 2 mg del compuesto (I) a 0,7 ml de metanol, 2-butanona y solución de acetato de butilo (2:1:1). Los cristales de color amarillo en forma de prisma se obtuvieron después de un día de evaporación lenta de la solución a temperatura ambiente.

Datos de la estructura de los cristales:

10 Dimensiones de la celda unitaria:

$$a = 8,3746(2) \text{ \AA}$$

15

$$b = 20,2236(5) \text{ \AA}$$

$$c = 21,3099(6) \text{ \AA}$$

20

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

25

$$\text{Volumen} = 3609,14(16) \text{ \AA}^3$$

Sistema cristalino: Ortorrómbico

Grupo espacial: P2(1)2(1)2(1)

Moléculas/unidad asimétrica: 1

30

$$\text{Densidad (calculada)} = 1,368 \text{ Mg/m}^3$$

en la que la medición de la forma cristalina es a una temperatura de aproximadamente 23 °C.

35

Tabla 21. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el compuesto (I) HCl:SA-1

	x	y	z	U(eq)*
Cl(2)	4183(3)	7590(1)	7388(1)	73(1)
C(1)	5350(8)	5357(3)	-5(3)	58(2)
C(2)	5189(9)	5113(3)	606(3)	62(2)
C(3)	6122(9)	4563(3)	743(3)	62(2)
C(4)	7131(8)	4259(3)	322(4)	63(2)
C(5)	7186(9)	4508(4)	-278(4)	71(2)
C(6)	6312(9)	5055(4)	-435(3)	72(2)
C(7)	3624(12)	6026(4)	-680(4)	87(2)
C(8)	4120(11)	5408(4)	1083(3)	76(2)
C(9)	3311(10)	5137(4)	1500(4)	78(2)
C(10)	2308(8)	5511(3)	1938(3)	57(2)
C(11)	481(11)	4538(3)	1991(4)	79(2)
C(12)	-331(9)	4186(3)	2541(4)	71(2)
C(13)	-1725(8)	4599(3)	2754(3)	56(2)
C(14)	-1568(8)	5294(3)	2755(3)	51(2)
C(15)	41(8)	5604(3)	2612(3)	50(2)
C(16)	-3161(9)	4326(3)	2946(3)	59(2)
C(17)	-4444(9)	4719(4)	3106(3)	69(2)
C(18)	-4286(9)	5400(4)	3088(4)	70(2)

C(19)	-2842(8)	5689(3)	2911(3)	60(2)
C(20)	938(8)	5679(3)	3244(3)	54(2)
C(21)	971(8)	6440(3)	4151(3)	53(2)
C(22)	2064(8)	6122(3)	4526(3)	61(2)
C(23)	2282(8)	6336(4)	5147(3)	62(2)
C(24)	1416(8)	6856(3)	5378(3)	54(2)
C(25)	315(9)	7169(3)	4999(3)	64(2)
C(26)	103(9)	6969(3)	4387(3)	62(2)
C(27)	1629(9)	7122(4)	6032(3)	67(2)
C(28)	-4232(14)	3275(4)	2493(4)	101(3)
C(29)	-3869(13)	2532(4)	2464(4)	96(3)
C(30)	-2699(9)	2550(3)	3483(3)	66(2)
C(31)	-2625(9)	3285(3)	3458(3)	60(2)
C(32)	-5588(10)	2286(4)	3384(5)	102(3)
CI(1)	8255(3)	3595(1)	563(1)	95(1)
F(1)	6062(6)	4310(2)	1340(2)	93(1)
N(1)	4510(8)	5920(3)	-180(3)	71(2)
N(2)	4579(11)	6492(3)	148(3)	96(2)
N(3)	3701(14)	6911(4)	-149(5)	123(3)
N(4)	3089(12)	6638(4)	-679(4)	116(3)
N(5)	1037(7)	5207(2)	2179(2)	58(1)
N(6)	645(7)	6263(2)	3524(2)	58(1)
N(7)	-3312(7)	3606(2)	2977(3)	60(1)
N(8)	-3972(7)	2250(3)	3097(3)	68(2)
O(1)	2620(6)	6081(2)	2096(2)	70(1)
O(2)	1744(6)	5235(2)	3465(2)	63(1)
O(3)	971(7)	7602(3)	6233(2)	91(2)
O(4)	2705(7)	6777(2)	6357(2)	81(2)
O(5)	-1867(7)	3575(2)	3864(3)	80(2)
O(1S)	8222(7)	5981(2)	1227(2)	70(1)
O(2S)	489(6)	5435(3)	69(3)	103(2)
O(3SB)	9450(30)	6486(13)	631(17)	126(8)
O(3SA)	9170(30)	6463(11)	1022(13)	136(7)
O(3SC)	9560(30)	6237(13)	140(14)	137(8)

* U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U^{ij}.

Ejemplo 272

272A: Preparación de la forma HCl:SA-1

5

En un reactor, se disolvieron 415 g de compuesto (I) en bruto seco en 9,0 kg de una solución de etanol 200 Proof y agua purificada (70:30). El lote se calentó a 66 °C y se filtró bien en otro reactor. Se usaron 708 g de la solución de etanol/agua para aclarar el primer reactor y se transfirieron a través del filtro en el reactor que contiene la mezcla de solución. La temperatura del lote se redujo a 50 °C y se añadieron 2,24 g del compuesto (I) en una porción. Después de 30 minutos, el lote se enfrió a 0 °C durante 4 h y se dejó envejecer a esa temperatura durante 60 minutos. La temperatura del lote se incrementó después a 50 °C durante un período de 2 h y se mantuvo durante 30 minutos más. Nuevamente, la temperatura del lote se redujo después a 0 °C durante 4 h y se añadieron 2,9 l de etanol 200 Proof al lote. La suspensión se filtró a 0 °C y la torta húmeda se lavó dos veces con 0,9 l de etanol 200 Proof. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 40 °C durante un mínimo de 12 h y hasta que el contenido de etanol fuera de <6,6 % en peso. El cristal obtenido se sometió a PXRD (GADDS-NB), PXRD híbrido (a partir del análogo isoestructural), análisis de DSC y TGA y los resultados se muestran en las Figuras 1, 4 y 7.

10

15

20

Los datos de PXRD se obtuvieron utilizando un Bruker C2 GADDS. La radiación era Cu K α (40 KV, 40 mA). La distancia muestra-detector era de 15 cm. Las muestras en polvo se colocaron en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se rotó durante la recopilación de datos. Los datos se recogieron aproximadamente para $2 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de las muestras de al menos 1000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón de PXRD monodimensional tradicional con un tamaño de etapa de 0,05 grados 2θ en el intervalo aproximado de 2 a 35 grados 2θ .

25

Se generaron patrones de polvo por rayos X simulados "híbridos" como se describe en la bibliografía (Yin. S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. y Gougoutas, J. Z., *American Pharmaceutical Review*, 2003, 6,2, 80). Los parámetros de celda a temperatura ambiente se obtuvieron realizando un refinamiento de celda utilizando el programa CellRefine.xls. El ingreso al programa incluye la posición 2-teta de aproximadamente 10 reflexiones obtenidas del patrón de polvo a temperatura ambiente experimental; los correspondientes índices de Miller, *hkl*, se asignaron basándose en los datos de cristales individuales recogidos para un análogo isoestructural. Una estructura cristalina para la molécula de interés se generó en un proceso de dos etapas: (1) por reemplazo de la molécula

30

análoga en la estructura cristalina análoga experimental con la molécula de interés. Esta etapa fija la orientación y la posición de la molécula de interés en la celda unitaria del compuesto análogo; (2) al insertar la molécula de interés en la celda a temperatura ambiente obtenida del PXRD experimental de la molécula de interés, tal como se describió con anterioridad. En esta etapa, las moléculas se insertan de una manera tal que retengan el tamaño y la forma de la molécula y la posición de las moléculas con respecto al origen de la celda, pero permite que las distancias intermoleculares se expandan / se contraigan con la celda. Se calculó un nuevo PXRD (híbrido) (por medio de programas de software, Alex o LatticeView) basándose en la estructura cristalina generada tal como se describió con anterioridad.

10 DSC (bandeja abierta)

Los experimentos de DSC se realizaron en un TA INSTRUMENTS® modelo Q2000, Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 2-10 mg) se pesó en una bandeja de aluminio y se registró exactamente hasta una centésima parte de un miligramo y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recolectaron entre temperatura ambiente y 300 °C a 10 °C/min de velocidad de calentamiento. El diagrama se realizó con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

TGA (bandeja abierta)

Los experimentos de TGA se realizaron en un TA INSTRUMENTS® modelo Q5000, Q500 o 2950. La muestra (aproximadamente 4-30 mg) se colocó en una placa de platino previamente tarada. El peso de la muestra se midió de forma precisa y se registró hasta una milésima parte de un miligramo por medio del instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recolectaron entre temperatura ambiente y 300 °C a 10 °C/min de velocidad de calentamiento.

25 Ejemplo 273

273A: Preparación de la forma H.5-1

Se disolvieron 60 g de compuesto (I) en bruto seco en 240 ml de etanol 200 Proof (4 ml/g) a temperatura ambiente. En una porción, se añadieron 13,25 ml de trietilamina (1,1 equiv) y la mezcla de reacción se envejeció durante un mínimo de 3 h. La solución se enfrió hasta 0 °C y se quedó a esta temperatura durante un mínimo de 30 min. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 30 ml de etanol 200 Proof (0,5 ml/g). La torta húmeda se disolvió en 600 ml de agua purificada (10 ml/g) y se agitó durante un mínimo de 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 120 ml de agua purificada (2 ml/g) y después 180 ml de agua purificada (3 ml/g). La torta húmeda se secó a 45 °C al vacío durante un mínimo de 12 h. El cristal obtenido se sometió a posterior análisis y los resultados se muestran en las Figuras 2, 6 y 9.

40 Ejemplo 274

274A: Preparación de la forma P13

Una suspensión de 6,8 g del Ejemplo 271 en 33 ml de metanol (4,9 ml/g) y 102 ml de diclorometano (15 ml/g) se calentó a 40 °C y se volvió una solución homogénea. La destilación atmosférica con adición de volumen constante de diclorometano (136 ml) se realizó durante la siguiente hora con la temperatura del lote mantenida a 40 °C. El lote se enfrió hasta 15 °C y un cambio de disolvente de solución de diclorometano/metanol a acetato de etilo a volumen constante se inició a presión reducida (150 mmHg). La temperatura del lote se elevó a 37 °C, se usaron 400 ml de acetato de etilo para completar el cambio de disolvente con un resto de 136 ml de acetato de etilo en el reactor. El lote se enfrió hasta 20 °C y se dejó envejecer durante 12 h. La suspensión se filtró y la torta húmeda resultante se secó a 50 °C a presión reducida durante 6 h. El material seco se sometió a PXRD, resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR) y los resultados se muestran en las Figuras 3, 5, 8, 10 y 11.

Los experimentos de RMN en estado sólido con giro al ángulo mágico de polarización cruzada de carbono (CPMAS) se realizaron en un instrumento Bruker AV III que operaba a una frecuencia protónica de 400,1 MHz. Las muestras sólidas se giraron a 13 KHz en un rotor de 4 mM de ZrO₂. El tiempo de contacto fue de 3 milisegundos y se condujo al canal protónico del 50 al 100 % (A. E. Bennett et al, *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu y S. O. Smith, *J. Magn. Reson. A*, 1994, 110, 219-227). El retraso de relajación se mantuvo en 20 segundos. El desacoplamiento protónico se aplicó utilizando una secuencia de TPPM con un pulso de 4 microsegundos (62,5 KHz de ancho de banda nominal). El ancho de barrido espectral era de 300 ppm centrado en 100 ppm. Se obtuvieron 4096 puntos de datos y se llenaron de ceros a 8192 antes de la apodización con 20 Hz de ampliación de línea. Normalmente, se coañadieron 2096 caídas de inducción libres. Los espectros se referenciaron indirectamente a TMS utilizando ácido 3-metilglutárico (D. Barich, E. Gorman, M. Zell y E. Munson, *Solid State Nuc. Mag. Res.*, 2006, 30, 125-129). Se utilizaron aproximadamente 70 mg de la muestra para cada experimento.

Los experimentos de RMN en estado sólido con giro al ángulo mágico de flúor (MAS) y con giro al ángulo mágico de polarización cruzada (CPMAS) se realizaron en un instrumento Bruker AV III que opera a una frecuencia protónica

de 400,1 MHz. Las muestras sólidas se giraron a 11, 12 y 13 KHz en un rotor de 4 mM de ZrO₂. Los datos recogidos a 13K Hz se registran. El retraso de relajación se mantuvo 30 segundos para los experimentos de MAS y 5 segundos para los experimentos de CPMAS. El desacoplamiento protónico se aplicó a los experimentos de CPMAS utilizando una secuencia de TPPM con un pulso de 4 microsegundos (62,5 KHz de ancho de banda nominal). El ancho de barrido espectral era de 500 ppm centrado en -100 ppm. Se adquirieron 4096 puntos de datos y se llenaron de cero a 8192 antes de la apodización con 20 Hz de ancho de línea. Normalmente se coañadieron 256 caídas de inducción libres. Los espectros se referenciaron indirectamente a CCl₃F utilizando PTFE (a -122 ppm).

Se prepararon diversas formas cristalinas de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico y sus solvatos y sus posiciones de picos característicos se enumeran en la Tabla 22. Los datos de unidad de celda y otras propiedades para estos ejemplos se enumeran en las tablas 23-25. Los parámetros de unidad de celda se obtuvieron de análisis cristalográficos por rayos X de cristales individuales. Un detalle de celdas unitarias se puede encontrar en el capítulo 3 de Stout y Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", (MacMillian, 1968).

Tabla 22. Posiciones de picos de difracción característicos (grados 2θ±0,1) a temperatura ambiente, basadas en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuKα) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con un NIST u otro patrón apropiado.

HCl:SA-1	H.5-1 Base libre	P13 Base libre
6,0	5,9	8,4
8,3	7,2	8,9
8,7	12,0	12,7
12,3	15,7	17,9
16,2	17,2	
16,7	18,9	
17,5	20,3	
19,9	24,2	
20,4	26,1	

Tabla 23. Parámetros de celda para cristal individual (entrada) e híbrido (refinado) para la forma HCl: SA-1

Parámetro de celda	Entrada	Refinado
a (Å)	8,3746	8,2562
b (Å)	20,2236	20,2918
c (Å)	21,3099	21,2423
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
Volumen (Å ³)	3609,14	3558,77

Tabla 24 Desplazamientos químicos de carbono (denominados TMS externo) para P13

N.º	(ppm)
1	23,8
2	24,8
3	41,1
4	43,0
5	45,1
6	45,9
7	48,5
8	49,0
9	51,0
10	52,4
11	56,8
12	57,6
13	58,6
14	61,7
15	118,1
16	121,7
17	122,0

18	122,5
19	123,0
20	124,2
21	126,1
22	127,1
23	127,9
24	129,0
25	129,9
26	130,5
27	130,6
28	131,8
29	132,6
30	133,3
31	135,0
32	139,9
33	140,4
34	143,6
35	146,1
36	147,3
37	156,6
38	157,9
39	159,2
40	160,4
41	165,7
42	166,3
43	168,7
44	169,7
45	171,4

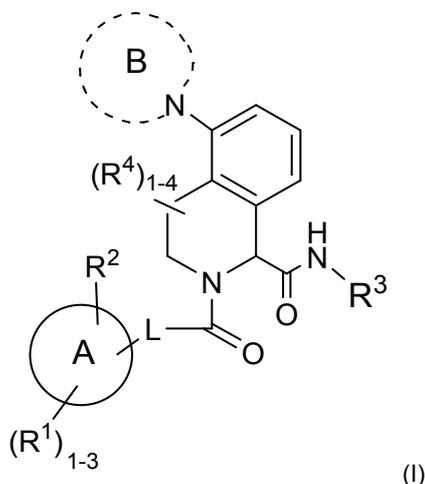
Tabla 25. Desplazamientos químicos F-19 (denominados CCl₃F externo) para P13

N.º	(ppm)
1	-109,8
2	-106,3

- 5 Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de los contenidos anteriores. Por tanto, se ha de entender que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede poner en práctica de otra forma que la específicamente descrita en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



5

(I)

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

el anillo A es un carbociclo C₃₋₆;

10 el anillo B es un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR⁶, O y S(O)_p; opcionalmente, el anillo B forma un anillo condensado o un anillo espiro con un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en NR⁶, O y S(O)_p; el anillo B, incluyendo el anillo condensado o el anillo espiro, está sustituido con 1-3 R⁵;

15 L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂- y -CH₂NH-;

20 R¹, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO-alquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -SO₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;

25 R² se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂ y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^c, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};

30 R^{2a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂O-alquilo C₁₋₄, -CH₂NH₂-, CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂-, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂-, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄) y -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

35 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R^{3a}, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a} o -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR⁷, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a};

40 R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₆), CON(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONHCO₂-alquilo C₁₋₄-, -CONH-alquilen C₁₋₄-NHCO(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-CONH₂-, -NHCO-alquilo C₁₋₄-, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -alquilen C₁₋₄-NHCO₂-alquilo C₁₋₄-, R^f, CONHR^f y -CO₂R^f;

45 R⁴, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo y alquilo C₁₋₄;

R⁵, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, NO₂, alcoxi C₁₋₄-, -OCO(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂-, -(CH₂)₂CONH₂-, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CO-alquilo C₁₋₄-, -NR⁹CO₂-alquilo C₁₋₄-, -NR⁹CONH(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂-alquilo C₁₋₄-, -NR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, R⁸-, -OR⁸-, -O-alquilen C₁₋₄-R⁸-, -COR⁸-, -CO₂R⁸-, -CONR⁹R⁸-, -NR⁹COR⁸-, -NR⁹CO₂R⁸ y -NR⁹CON R⁹R⁸;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄-, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂-, CO-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, -(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂-, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂-, R⁸-, -COR⁸-, -CO₂R⁸ y -CONR⁹R⁸;

R⁷, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄-, CO-alquilo C₁₋₄-, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂-alquilo C₁₋₄-, fenilo, bencilo y -CO₂-alquilen C₁₋₄-arilo;

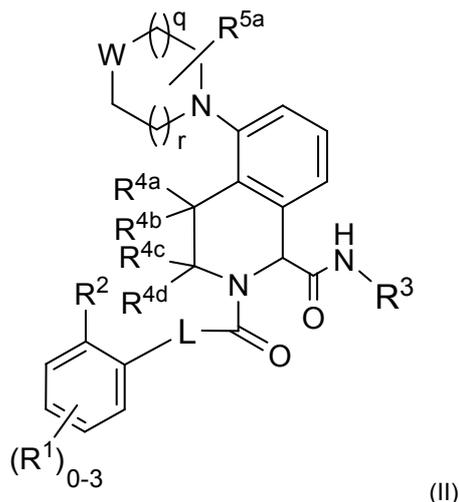
- R⁸, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^d, O y S(O)_p; en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con =O;
- 5 R⁹, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;
- R¹⁰, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, OH y alquilo C₁₋₄;
- R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, CO-alquilo C₁₋₄, CO₂-alquilo C₁₋₄ y CO₂Bn;
- 10 R^d se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂-alquilo C₁₋₄, CO₂Bn, R^f y CONHR^f;
- R^e se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CONHPh, -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), R^f, COR^f, CO₂R^f y CONHR^f;
- 15 R^f se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^c, O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^g;
- R^g se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄ y NHCO(alquilo C₁₋₄);
- 20 n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
- p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- el anillo A es carbociclo C₃₋₆;
- el anillo B es heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR⁶, O y S(O)_p; opcionalmente, el anillo B forma un anillo condensado o un anillo espiro con un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en NR⁶, O y S(O)_p; el anillo B que incluye el anillo condensado o el anillo espiro, está sustituido con 1-3 R⁵;
- 30 L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰- y -C≡C-;
- R¹, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₂, -O(alquilo C₁₋₄), CN, -CH₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;
- 35 R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₄) y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-2 R^{2a};
- 40 R^{2a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂O-alquilo C₁₋₄ y -CH₂NH₂;
- R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R^{3a}, carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 1-3 R^{3a} y heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR⁷, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-3 R^{3a};
- 45 R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₄, -CN, -NH₂, -CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONHCO₂-alquilo C₁₋₄, -CONH-alquilen C₁₋₄-NHCO(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-CONH₂, -NHCO-alquilo C₁₋₄, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), R^f, CONHR^f y -CO₂R^f;
- R⁴, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo y alquilo C₁₋₄;
- 50 R⁵, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, NO₂, alcoxi C₁₋₄, -OCO(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CON(alquilo C₁₋₄)-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CO-alquilo C₁₋₄, -NR⁹CO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁹CONH(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸, -OR⁸, -O-alquilen C₁₋₄-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸ y -NR⁹CONR⁹R⁸;
- R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CO-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸ y -CONR⁹R⁸;
- 60 R⁷, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄) y -CO₂-alquilen C₁₋₄-arilo;
- R⁸, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con =O;
- 65

R^9 , en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4} ;
 R^{10} , en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;
 R^f se selecciona, en cada aparición, entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros; en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^9 ;
 5 R^g se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} y NHCO(alquilo C_{1-4});
 n, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
 p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

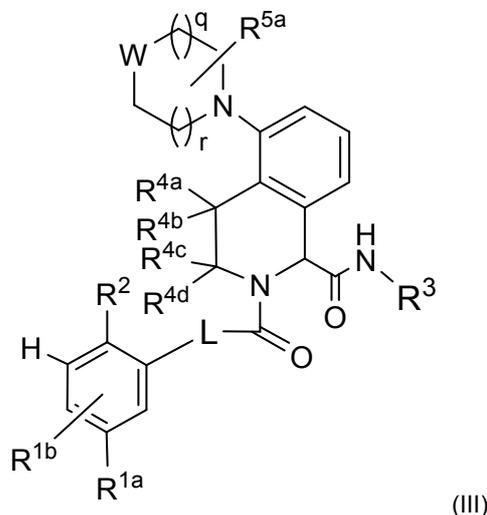
10 3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la fórmula (II):



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

15 W se selecciona entre el grupo que consiste en $CR^{5b}R^{5c}$, O, $S(O)_p$ y NR^6 ;
 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H, F y alquilo C_{1-4} ;
 R^{5a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y =O;
 R^{5b} y R^{5c} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , OH, CN, NH_2 ,
 20 $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} , $-OCO$ -alquilo C_{1-4} , $-O$ -alquilen C_{1-4} - $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-O$ -alquilen C_{1-4} - $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CONH_2$, $-CONR^9(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, R^8 , $-OR^8$, $-COR^8$ y $-CO_2R^8$;
 opcionalmente, R^{5b} y R^{5c} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en NR^6 , O y $S(O)_p$; en donde dicho heterociclo está sin sustituir o sustituido con =O.
 25 q, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2; y
 r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

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



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

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} y metoxi;

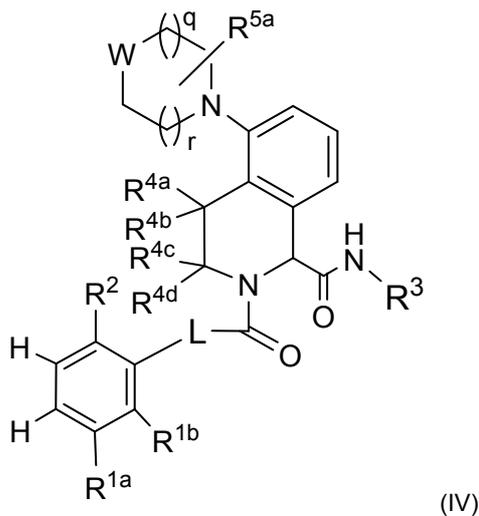
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;

5 R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-CO$ (alquilo C_{1-4}), triazol sustituido con R^{2a} y tetrazol sustituido con R^{2a} ;

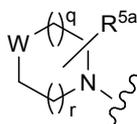
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} , heterociclo sustituido con 1-2 R^{3a} ; en donde dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en:

10

5. Un compuesto de la reivindicación 4 que tiene la fórmula (IV):

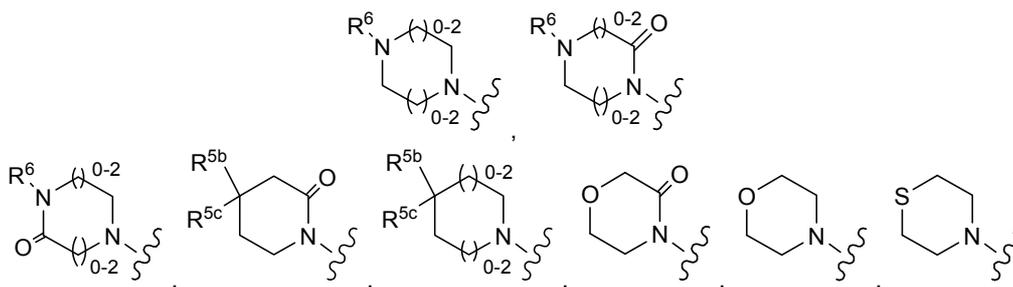


15 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



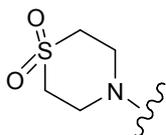
se selecciona entre el grupo que consiste en:

20

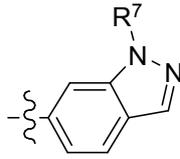


y

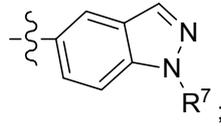
25



R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} ,



y

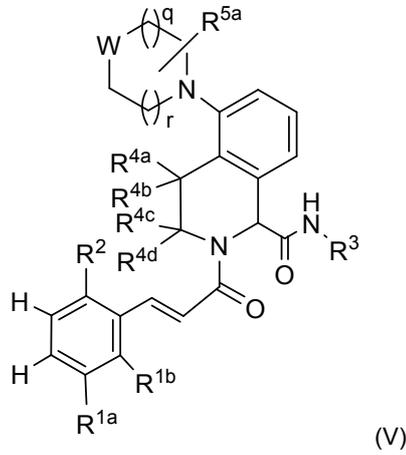


5

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4} .

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

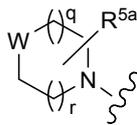
10



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

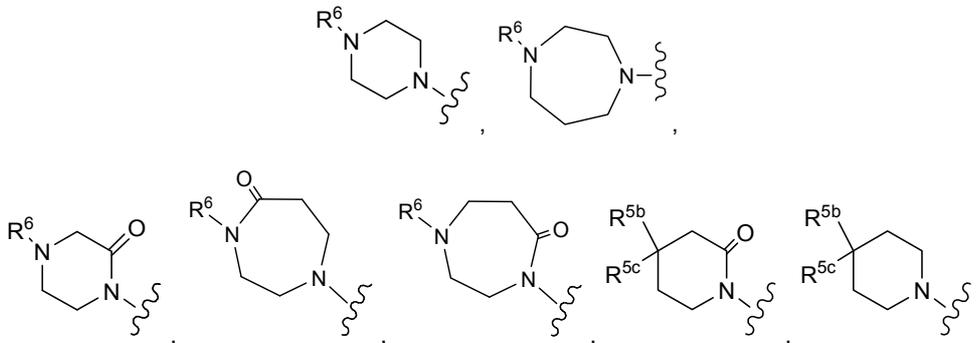
15

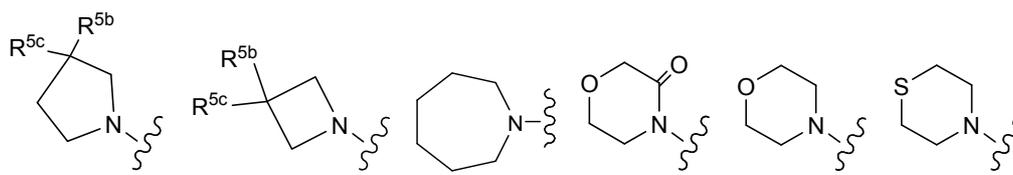
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} y piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} ;



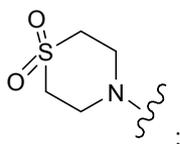
20

se selecciona entre el grupo que consiste en:





y



5

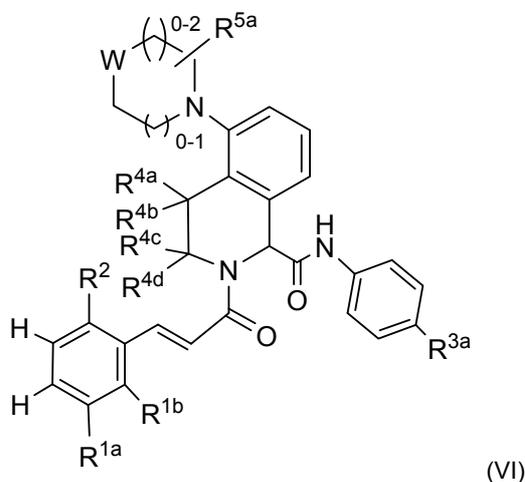
R^{3a}, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CN, NH₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂; -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), R^f, -CONHR^f y -CO₂R^f; R^{5b} y R^{5c} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -OCO-alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONR^g(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸, -OR⁸, -COR⁸ y -CO₂R⁸; opcionalmente, R^{5b} y R^{5c} junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en NR⁶, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sin sustituir o sustituido con =O; y R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH₂, -(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸, -COR⁸ y -CO₂R⁸.

10

15

20

7. El compuesto de la reivindicación 6, que tiene la fórmula (VI):



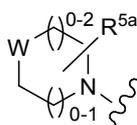
(VI)

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

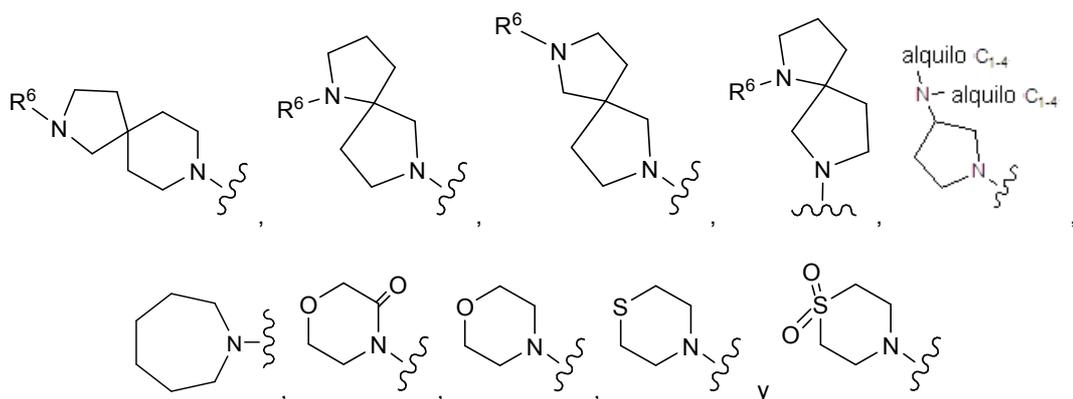
R^{1b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F; R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: halo, CN, CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CO₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CO₂(CH₂)₁₋₂Ph y -CO₂(CH₂)₁₋₂triazol.

30

8. El compuesto de la reivindicación 7, en la que:

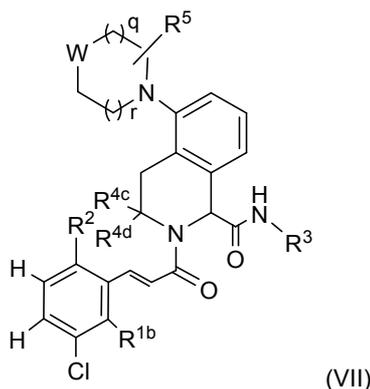


35 se selecciona entre el grupo que consiste en:



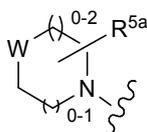
- 5 R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, CN, CO_2H , $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CO_2(i-Pr)$, $-CO_2(t-Bu)$, $-CO_2(n-Bu)$, $-CO_2(i-Bu)$, $-NHCO_2Me$, $-CO_2CH_2$ (fenilo), $-CO_2$ (cicloalquilo C_{3-6}) y $-CO_2(CH_2)_2$ -triazol;
- 10 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-CO$ (alquilo C_{1-4}), $-COCH_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-(CH_2)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH$ -alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), $-CONH$ -alquilen C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, $-CONH$ -alquilen C_{1-4} - CO_2 (alquilo C_{1-4}), $-CH_2Ph$ y $-CO_2$ -alquilen C_{1-4} -Ph.

9. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula (VII):

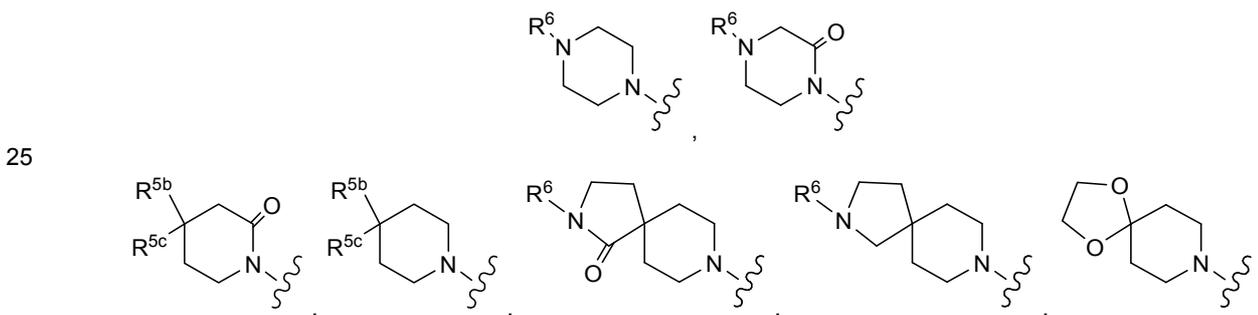


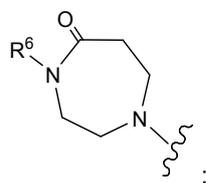
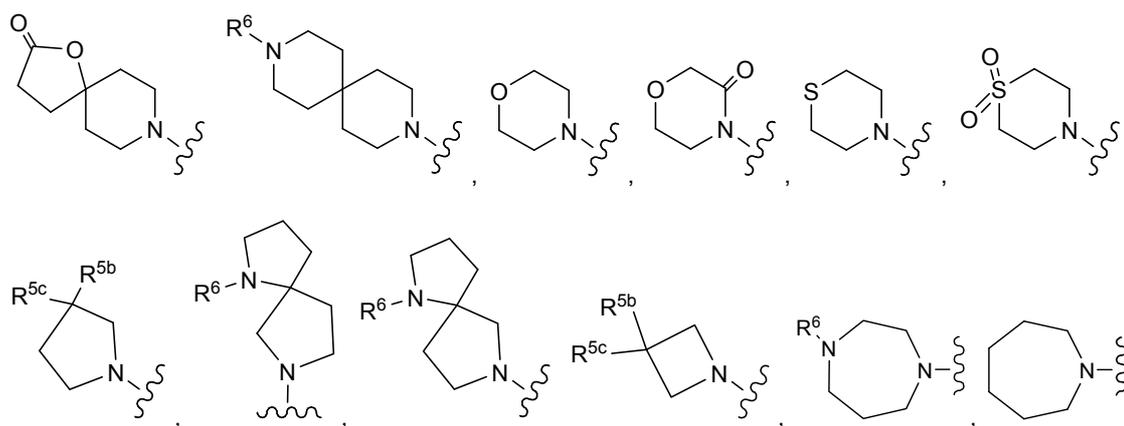
- 15 o un estereoisómero, un tautómero, un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;

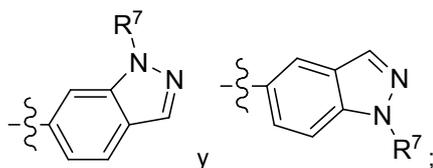


- 20 se selecciona entre el grupo que consiste en:

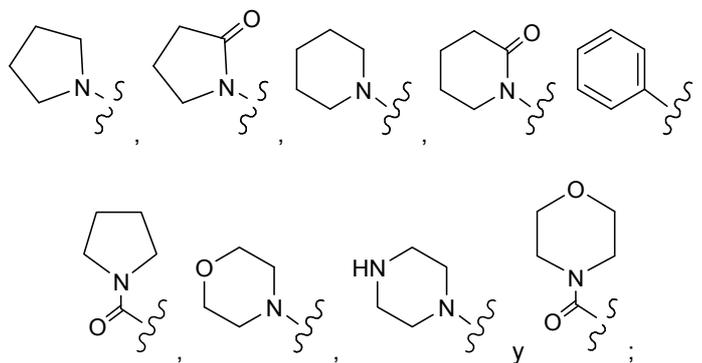




10 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ y tetrazol;
 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , ciclohexilo,

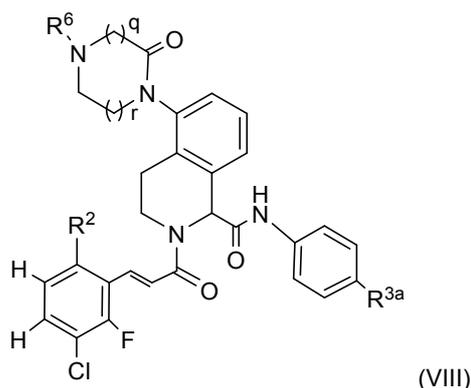


R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), -NHCO₂Me, -CO₂(CH₂)₂-triazol y -CO₂(ciclohexilo);
 R^{4c} y R^{4d} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H y Me;
 R^{5b} y R^{5c} se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en: H, F, Me, Et, *i*-propilo, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -O(CH₂)N(Me)₂, -O(CH₂)OMe,



25 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butilo), -COMe, -CONHMe, -CONH(CH₂)₂CO₂Et, CONH(CH₂)₂N(Me)₂, -CO₂CH₂Ph, -(CH₂)₂N(Me)₂ y -CH₂Ph; y
 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en: Me;
 q, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2; y
 r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1 y 2.

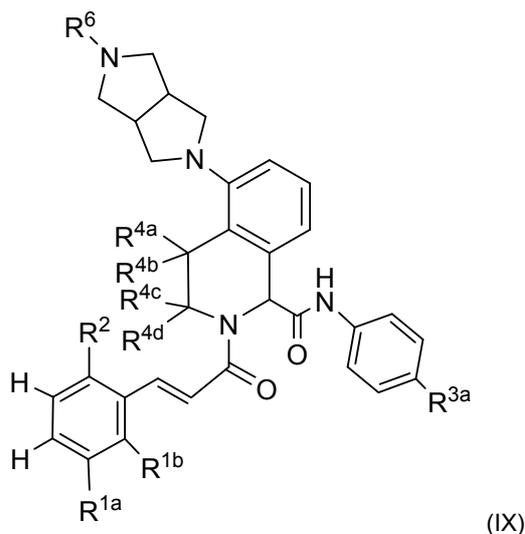
30 10. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la fórmula (VIII):



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

- 5 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ y tetrazol;
 R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: F, Cl, CN, CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -
 CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu) y -NHCO₂Me;
 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butilo), -COMe y -CONHMe;
 10 q es 1 o 2; y
 r es 1 o 2.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IX):



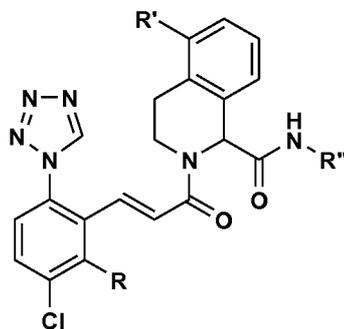
15 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Cl, alquilo C₁₋₂ y metoxi;
 R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;
 20 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, -CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -
 CONH(alquilo C₁₋₄) y -CO(CH₂)₀₋₂N(alquilo C₁₋₄)₂; y
 R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Et y -CO₂(*t*-Bu).

12. El compuesto de la reivindicación 1, en la que:

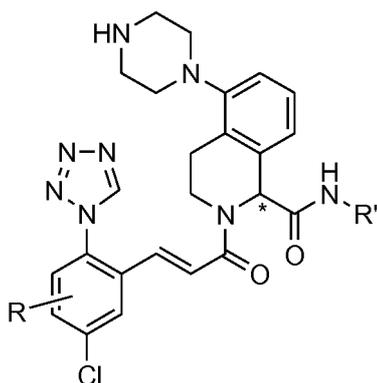
- 25 el anillo B es heteroarilo o heterociclo puente, cada uno de los cuales contiene átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, NH, O y S(O)_p y cada uno sustituido con 1-3 R⁵;
 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, -CO(alquilo C₁₋₄), OH, -O(alquilo C₁₋₄), -OCHF₂, -
 CHF₂, -CF₃, triazol y tetrazol, en donde dichos triazol y tetrazol están sustituidos con 0-2 R^{2a}; y
 30 R^5 , en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -
 N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸ y -
 COR⁸.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre



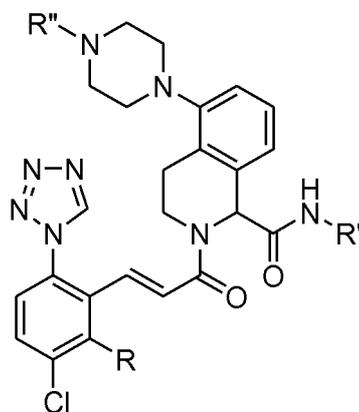
5 en la que R, R' y R'' son:

R	R'	R''
H	Piperazina	
F	Piperazina	6-indazol-1-CBz
F	Boc-piperazina	6-indazol-1-tBoc
F	Piperazina	6-indazol



en la que R y R' son:

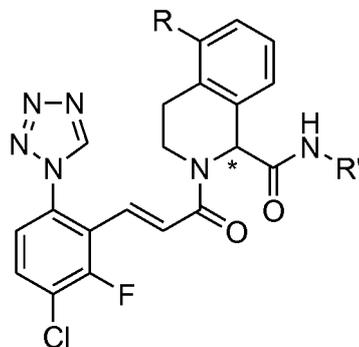
Estereoquímica	R	R'
Enantiómero R	2-F	
Enantiómero S	2-F	
Enantiómero S	4-F	6-indazol
Enantiómero R	4-F	6-indazol
Enantiómero R	4-F	
Enantiómero S	4-F	



en la que R, R' y R'' son:

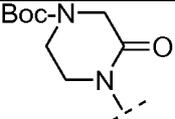
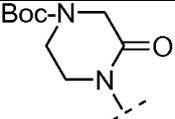
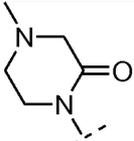
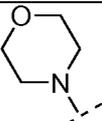
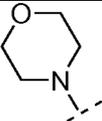
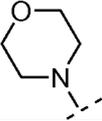
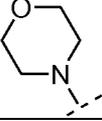
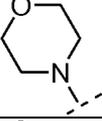
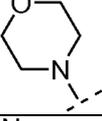
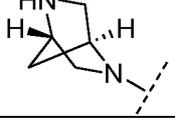
R	R'	R''
F	-4-PhCOOH	CH ₃
H	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃
F	-4-PhCN	CH ₃

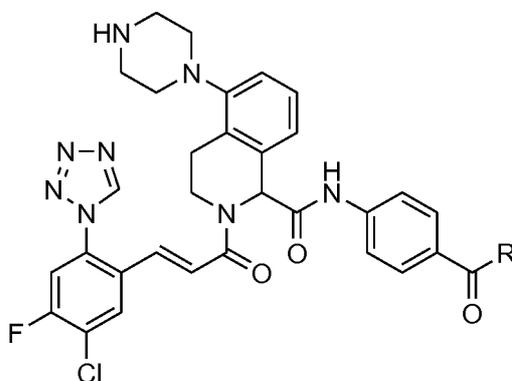
Enantiómero S	-COMe	2-F	COOH
Enantiómero R	tetrazol	4-F	COOH
Enantiómero S	tetrazol	4-F	COOH
Racémico	tetrazol	2-F	COOEt
Enantiómero R	tetrazol	2-F	COOEt
Enantiómero S	tetrazol	2-F	COOEt



en la que R y R' son:

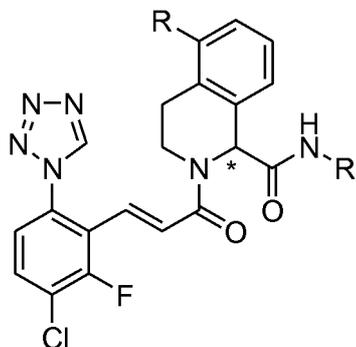
Estereoquímica	R	R'
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		
Enantiómero R		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOtBu
Racémico		-4-PhCOOEt
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		
Racémico		-4-PhCOOH

Racémico		-4-PhCOOtBu
Racémico		-4-PhCOOEt
Racémico		-4-PhCOOtBu
Racémico		-4-PhNHCOOCH ₃
Racémico		-4-PhCOOtBu
Racémico		4-PhCOOH
Enantiómero R		4-PhCOOH
Enantiómero S		4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOEt
Diastereómero		4-PhCOOH



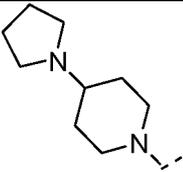
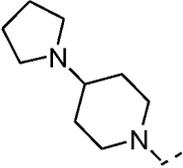
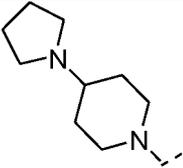
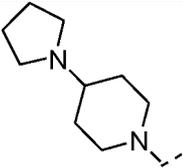
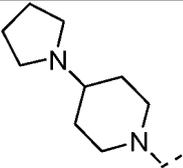
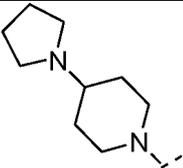
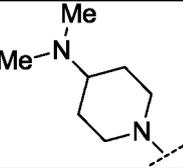
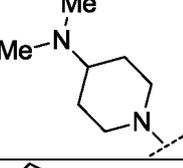
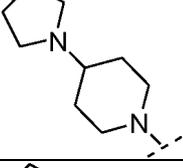
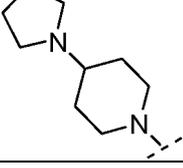
en la que R se selecciona entre:

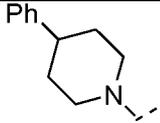
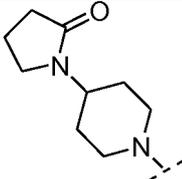
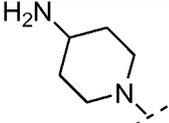
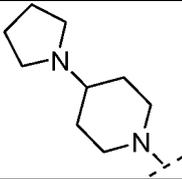
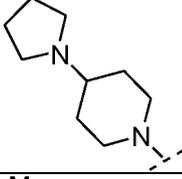
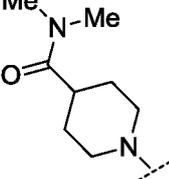
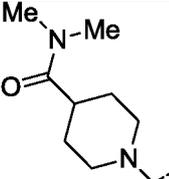
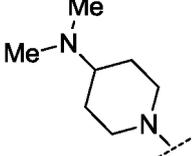
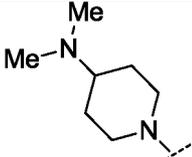
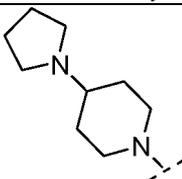
R
Ciclopropanamina
2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etanamina
Anilina
N-(4-aminofenil)acetamida
Etilo
N-(2-aminoetil)acetamida
3-aminopropanamida
2-aminoacetato de metilo
3-metoxianilina
Dimetilamina
Metilamina

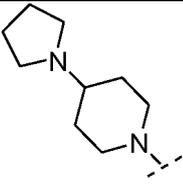
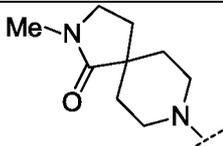
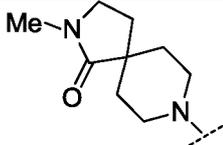
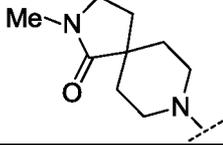
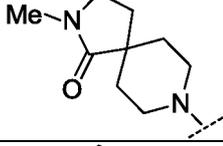
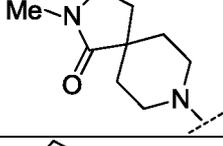
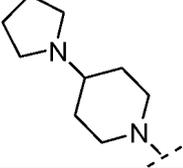
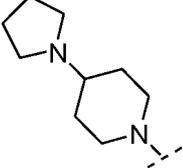
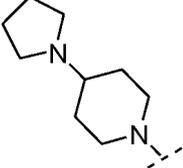
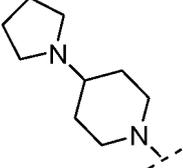


en la que R y R' son:

Estereoquímica	R	R'
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-Ph-F
Racémico		-4-PhCOOEt
Racémico		-4-PhCOOtBu

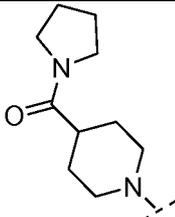
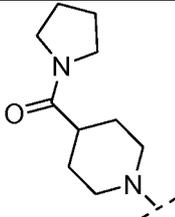
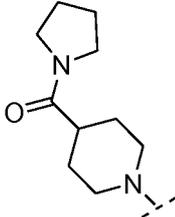
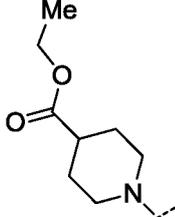
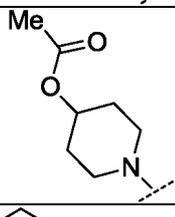
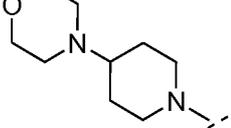
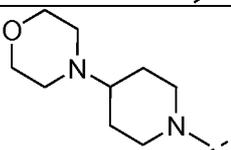
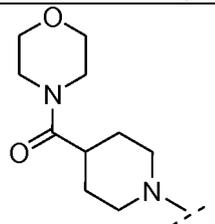
Racémico		4-PhCN
Enantiómero S		-4-Ph-F
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Enantiómero R		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhNHCOOCH ₃
Enantiómero R		-4-Ph-F
Racémico		-4-PhCOOtBu
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero R		-4-Ph-COOEt
Enantiómero S		-4-Ph-COOEt

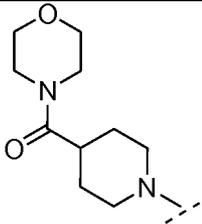
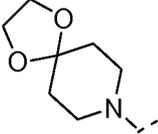
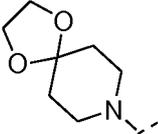
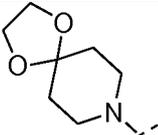
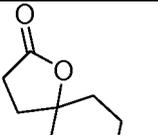
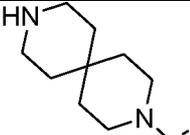
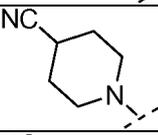
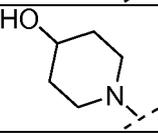
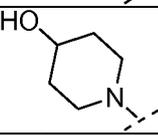
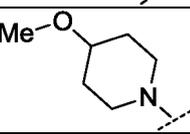
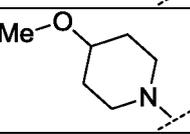
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero R		-4-PhNHCOOCH ₃
Enantiómero S		-4-PhNHCOOCH ₃
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Enantiómero R		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Racémico		-4-Ph-Cl

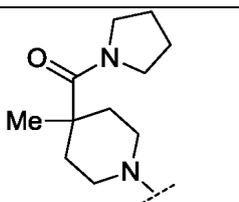
Racémico		-4-PhCOOnBu
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero R		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOEt
Enantiómero S		-4-PhCOOEt
Enantiómero R		-4-Ph-Cl
Enantiómero S		-4-Ph-Cl
Enantiómero R		-4-PhCOOnBu
Enantiómero S		-4-PhCOOnBu

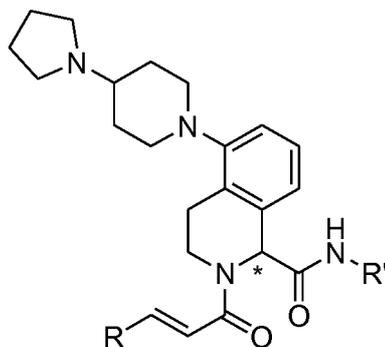
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		4-PhCOOH
Enantiómero R		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Racémico		
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOiPr
Racémico		-4-PhCOOiBu

Racémico		
Enantiómero R		-4-Ph-COOEt
Enantiómero S		-4-Ph-COOEt
Racémico		
Enantiómero R		-4-PhCOOEt
Enantiómero S		-4-PhCOOEt
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero R		-4-PhCOOH

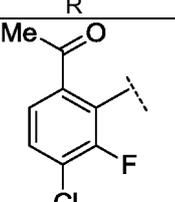
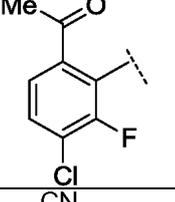
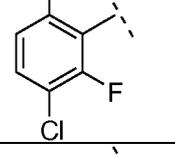
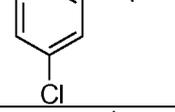
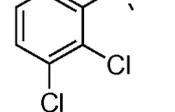
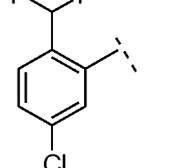
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOEt
Enantiómero S		-4-PhCOOEt
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH

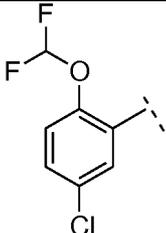
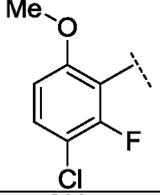
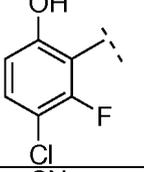
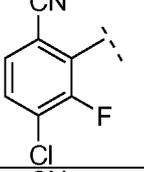
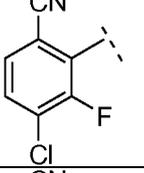
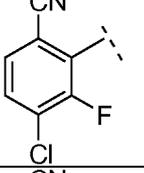
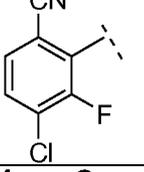
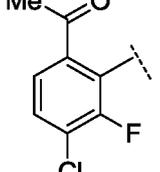
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOMe
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH

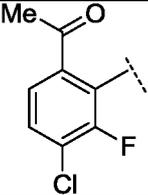
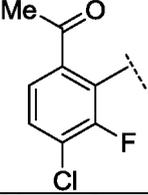
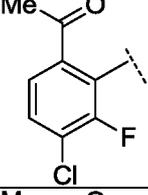
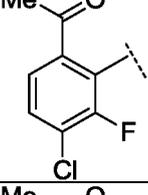
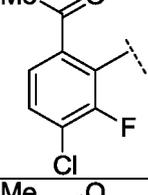
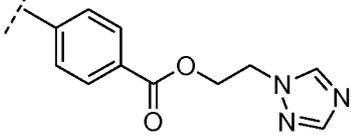
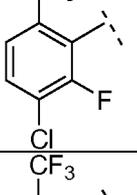
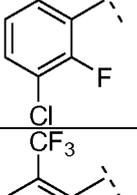
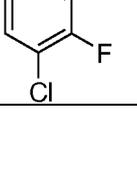
Racémico		-4-PhCOOH
----------	---	-----------



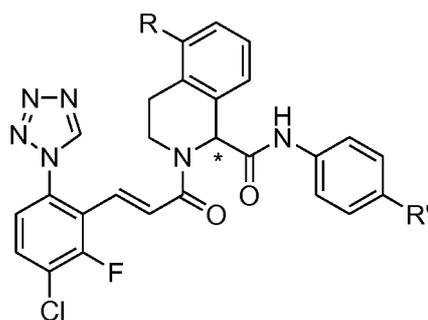
en la que R y R' son:

Estereoquímica	R	R'
Racémico		-4-PhCOOtBu
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH

Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOEt
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero R		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOEt
Enantiómero S		-4-PhCOOEt
Enantiómero R		-4-PhCOOH

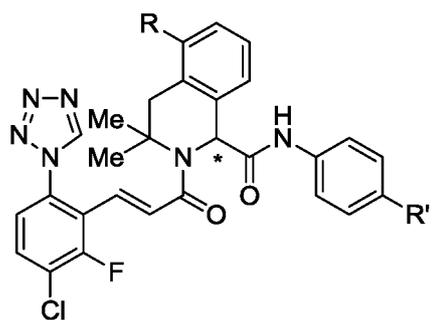
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Enantiómero R		-4-PhCOOEt
Enantiómero S		-4-PhCOOEt
Enantiómero S		-4-PhCOOBzl
Enantiómero S		
Racémico		-4-PhCOOCH ₃
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOEt
Enantiómero S		-4-PhCOOH

Enantiómero R		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH



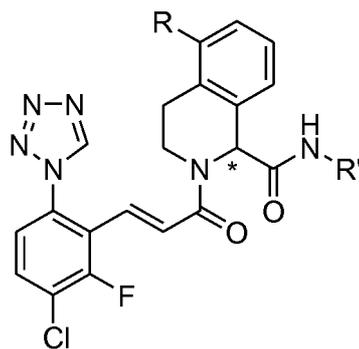
en la que R y R' son:

Estereoquímica	R	R'
Enantiómero S		-COOEt
Enantiómero R		-COOEt
Enantiómero R		-COOH
Enantiómero S		-COOH
Enantiómero R		-COOEt
Enantiómero S		-COOEt



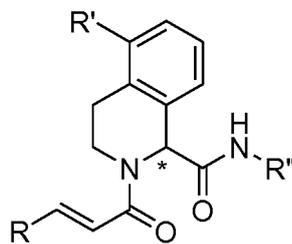
en la que R y R' son:

Estereoquímica	R	R'
Enantiómero S		-COOH
Enantiómero R		-COOH
Enantiómero S		-COOEt
Enantiómero R		-COOEt
Enantiómero S		-COOH
Enantiómero R		-COOH
Enantiómero S		-COOH
Enantiómero R		-COOH
Enantiómero S		-COOEt
Enantiómero S		-COOH
Enantiómero R		-COOH



en la que R y R' son:

Estereoquímica	R	R'
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH
Racémico		-4-PhCOOH
Enantiómero S		-4-PhCOOH

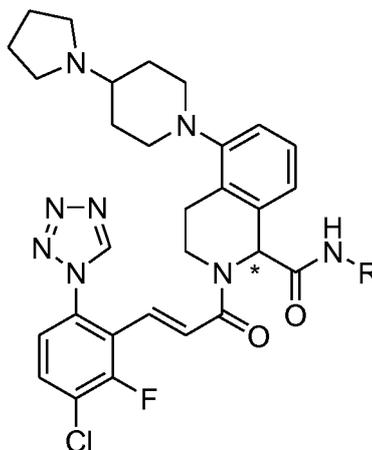


en la que R, R' y R'' son:

Estereoquímica	R	R'	R''
Racémico			-4-PhCOOH

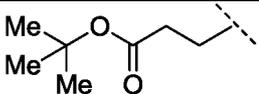
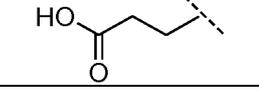
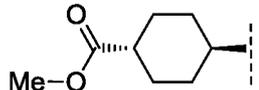
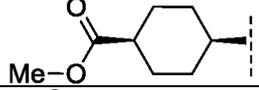
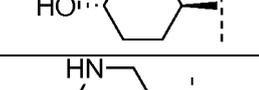
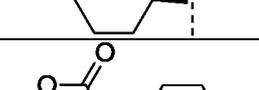
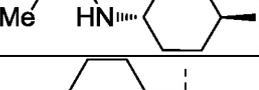
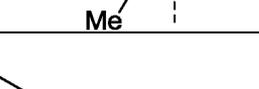
Enantiómero R			-4-PhCOOH
Enantiómero S			-4-PhCOOH
Racémico			-4-PhCOOH
Enantiómero S			-4-PhCOOH
Racémico			-4-PhCOOH
Enantiómero R			-4-PhCOOH
Enantiómero S			-4-PhCOOH
Racémico			-4-PhCOOH

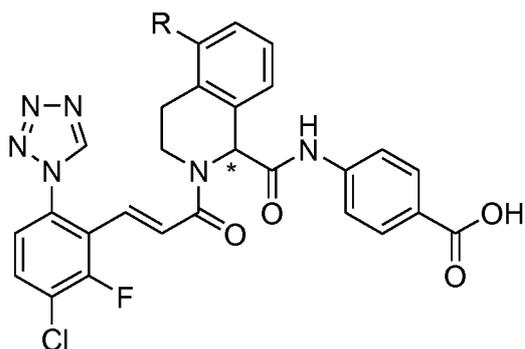
Racémico			-4-PhCOOH
Racémico			-4-PhCOOH
Racémico			-4-PhCOOEt
Racémico			-4-PhCOOH
Racémico			-4-PhCOOH



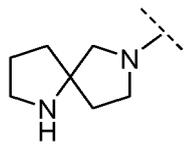
en la que R se selecciona entre:

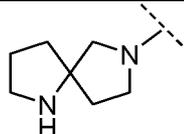
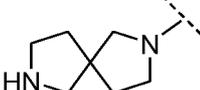
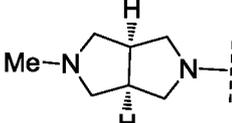
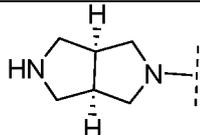
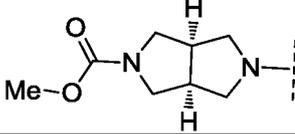
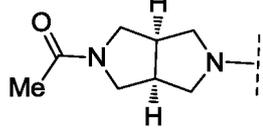
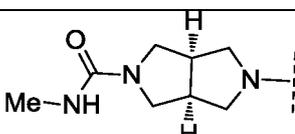
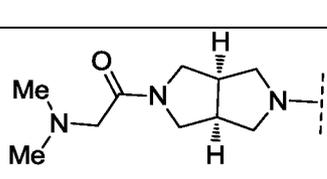
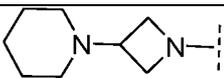
Estereoquímica	R
Racémico	

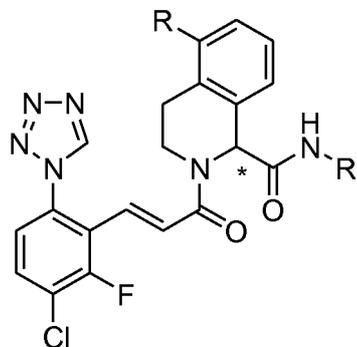
Racémico	
Racémico	
Racémico	
Racémico	
Racémico	
Racémico	
Racémico	
Racémico	
Racémico	
Racémico	
Racémico	



en la que R se selecciona entre:

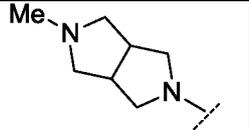
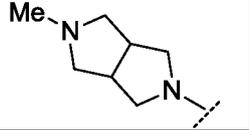
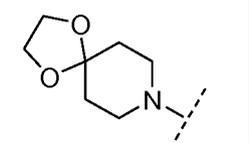
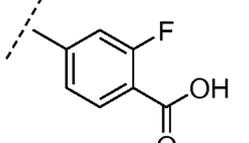
Estereoquímica	R
Diastereómero	

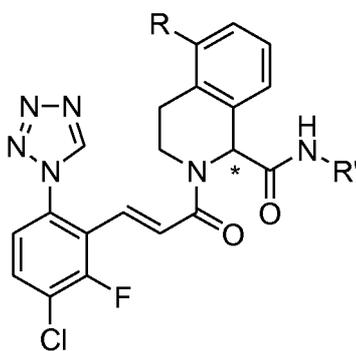
Diastereómero	
Diastereómero	
Diastereómero	
Diastereómero	
Diastereómero	
Diastereómero	
Diastereómero	
Diastereómero	
Racemato	



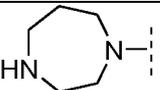
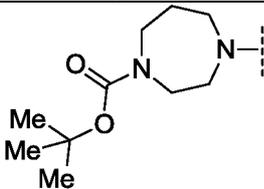
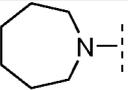
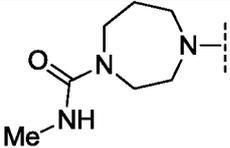
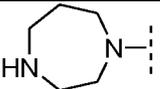
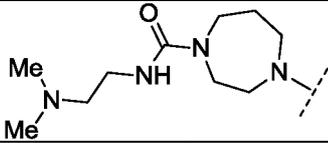
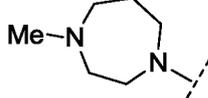
en la que R y R' son:

Estereoquímica	R	R'
----------------	---	----

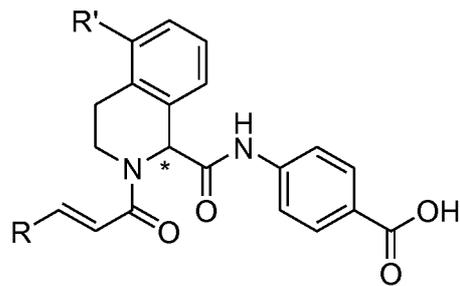
Enantiómero S		4-PhCOOEt
Enantiómero S		4-PhCOOH
Racémico		



en la que R y R' son:

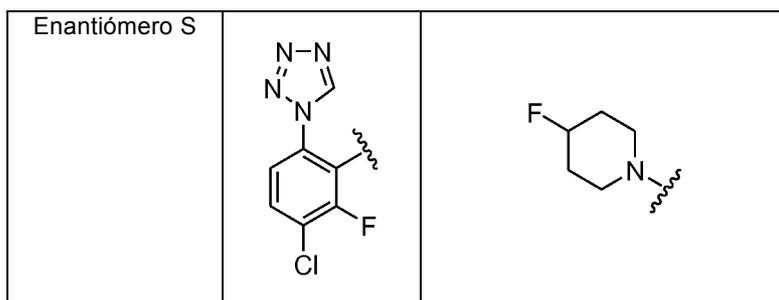
Estereoquímica	R	R'
Racémico		4-PhCOOH
Racémico		4-PhCOOtBu
Racémico		4-PhCOOH
Racémico		4-PhCOOH
Enantiómero S		4-PhCOOH
Racémico		4-PhCOOH
Racémico		4-PhCOOH

Racémico		4-PhCOOH
Racémico		4-PhCOOH
Enantiómero S		4-PhCOOH
Enantiómero S		4-PhCOOH

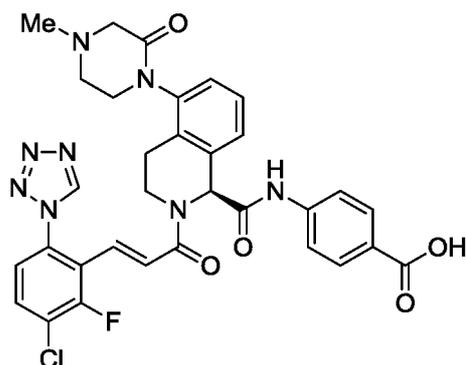


en la que R y R' son:

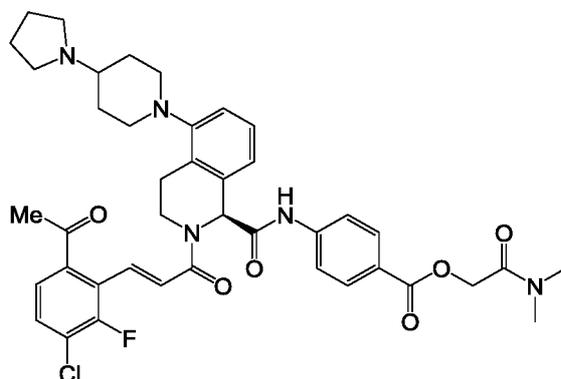
Estereoquímica	R	R'
Enantiómero S		
Enantiómero S		
Racémico		



- Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 5 Ácido (E)-4-(2-(3-(2-(aminometil)-5-clorofenil)acriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 10 Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- (E)-*N*-(4-Carbamoilfenil)-2-(3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida;
- 15 Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- Ácido (E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acriloil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 20 Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- Ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 25 Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (R,E)-etilo;
- 4-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (S,E)-etilo;
- 30 Ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido) benzoico;
- Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido) benzoico;
- 4-((S)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 4-((S)-2-((E)-3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo;
- 35 Ácido 4-((R)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- Ácido 4-((R)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 40 Ácido 4-((S)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(3-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico; y
- 1-(2-(3-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1-(4-fluorofenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de (E)-etilo.
- 45 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o un estereoisómero, un tautómero, un sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde compuesto es

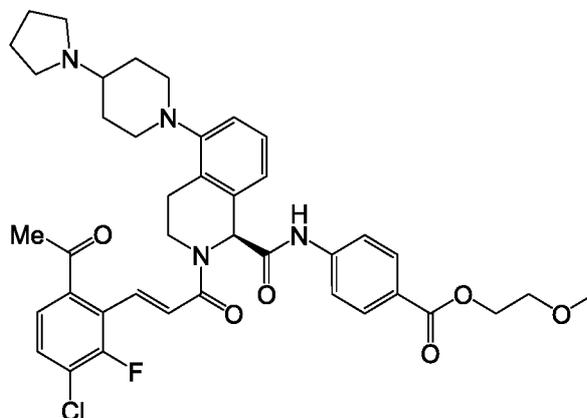


15. Un compuesto seleccionado entre:



5

o



10

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

16. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

15

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en terapia.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, preferentemente en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón, o en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación atrial, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultado de (a) válvulas protésicas

25

u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) endoprótesis vasculares, (d) derivaciones cardiopulmonares, (e) hemodiálisis o (f) otros procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.

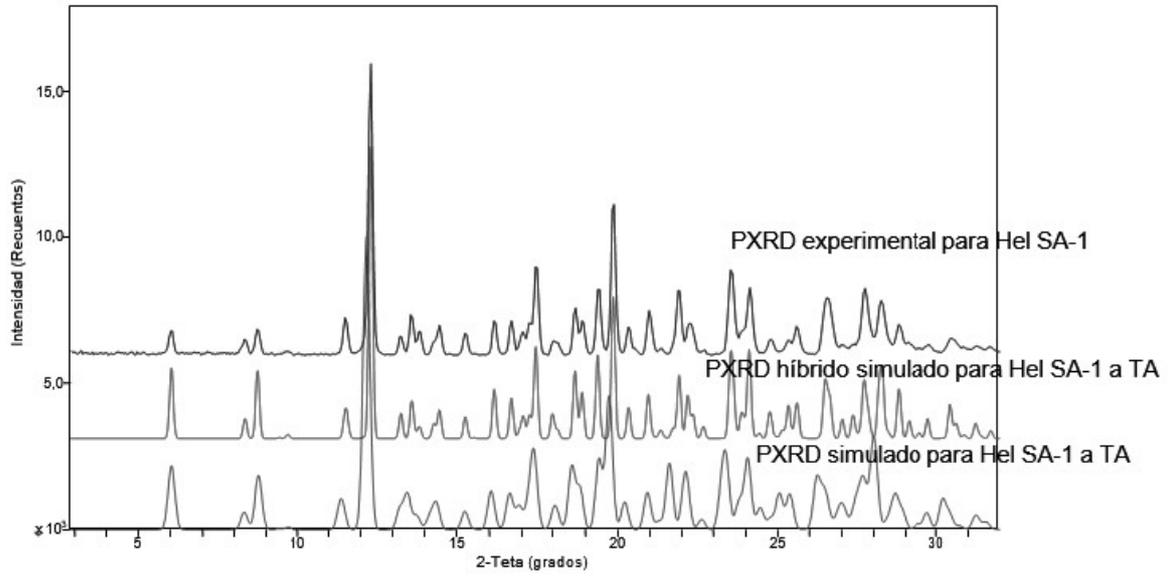


FIG. 1

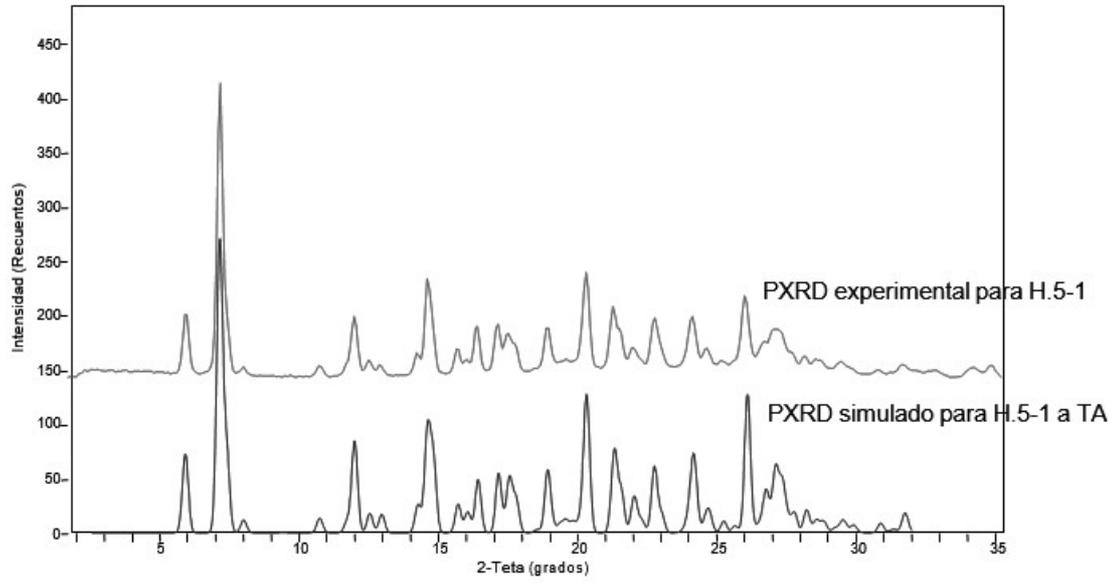


FIG. 2

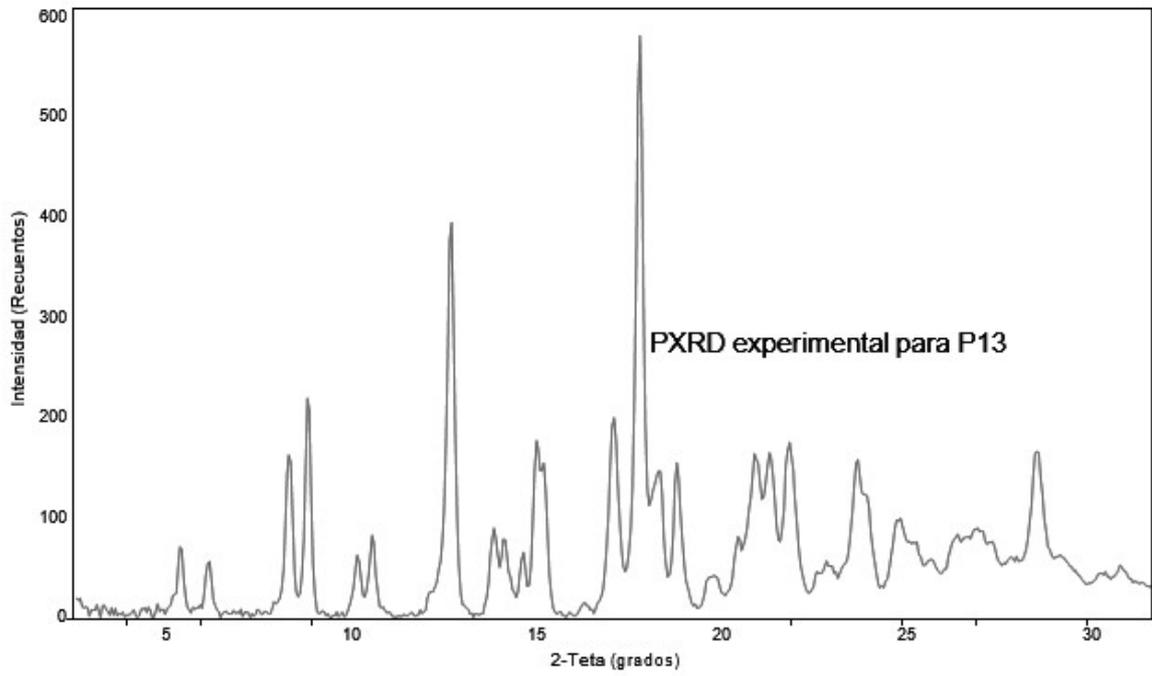


FIG. 3

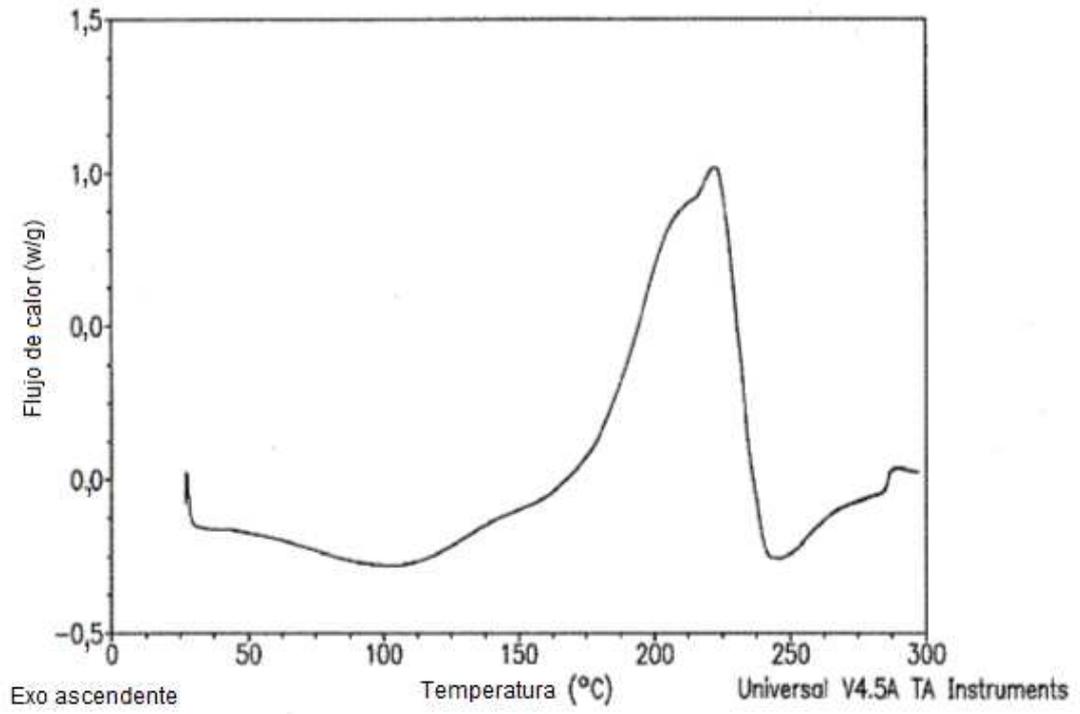


FIG. 4

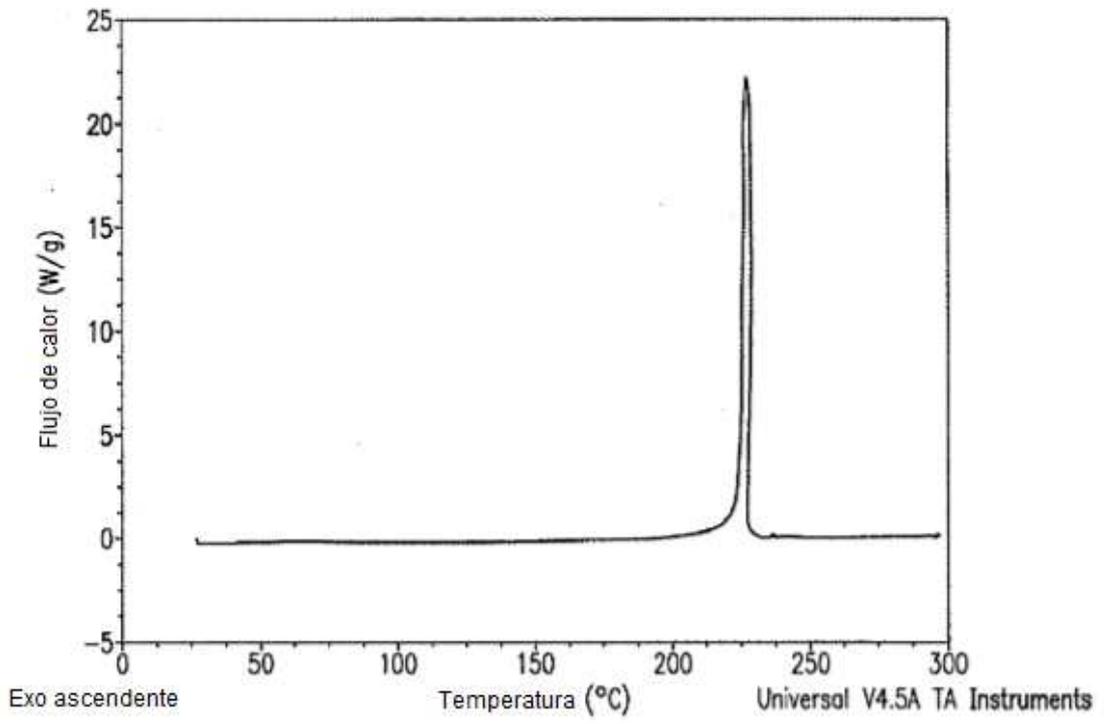


FIG. 5

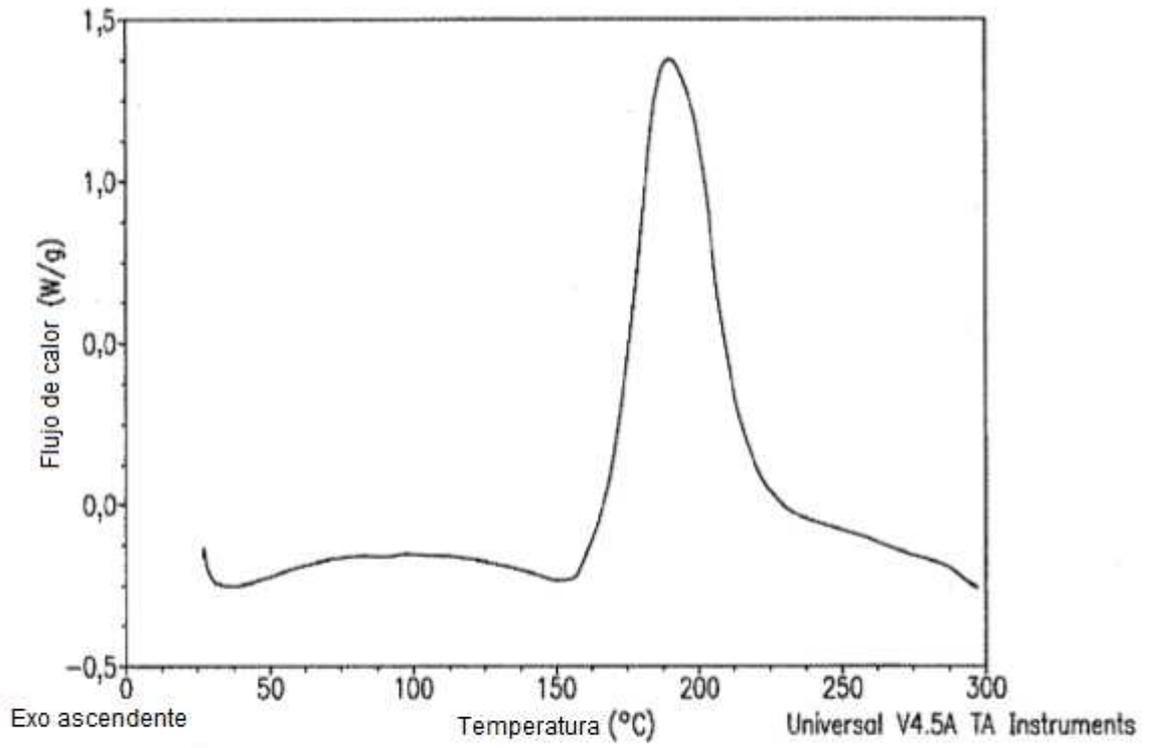


FIG. 6

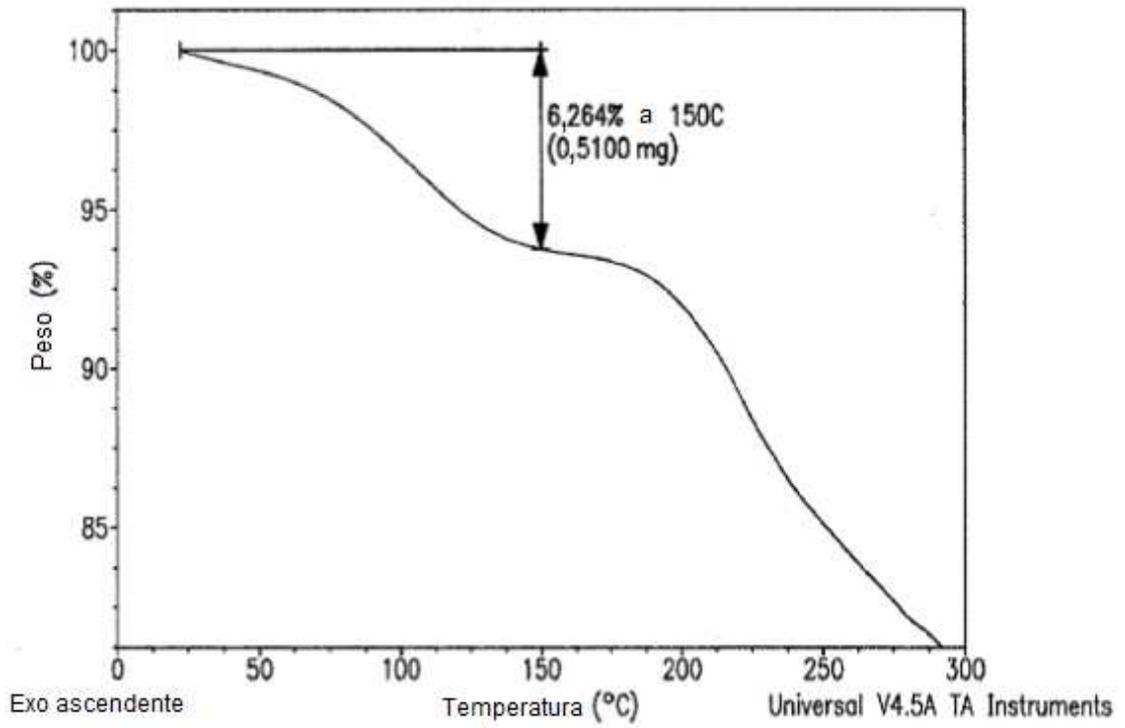


FIG. 7

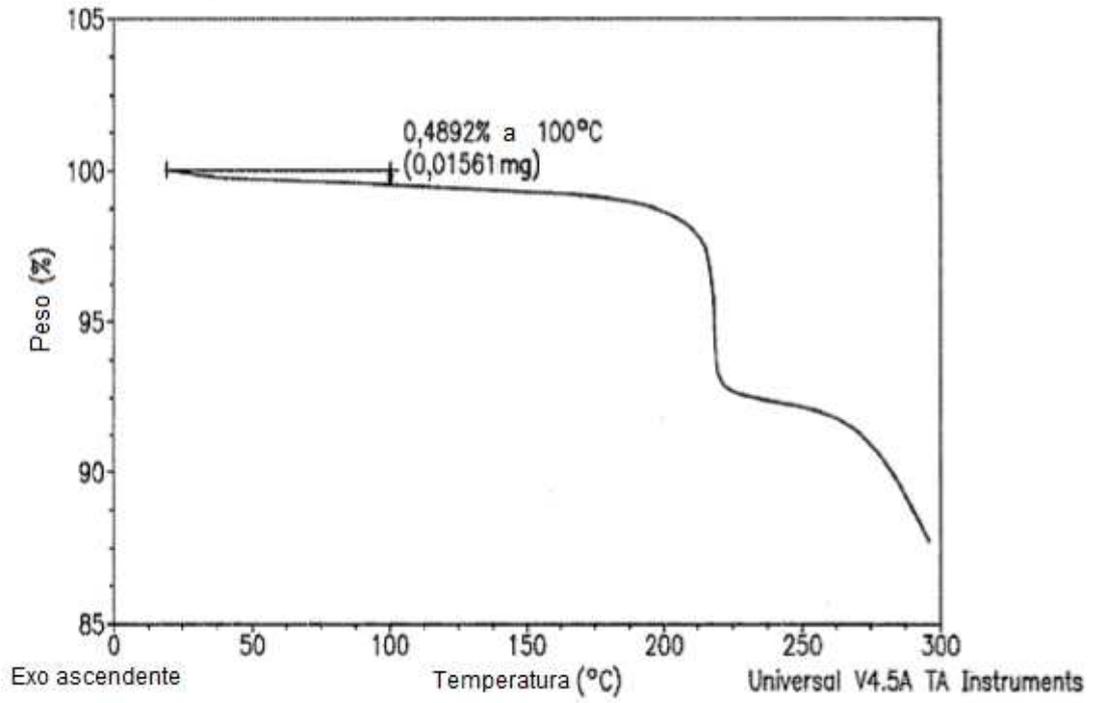


FIG. 8

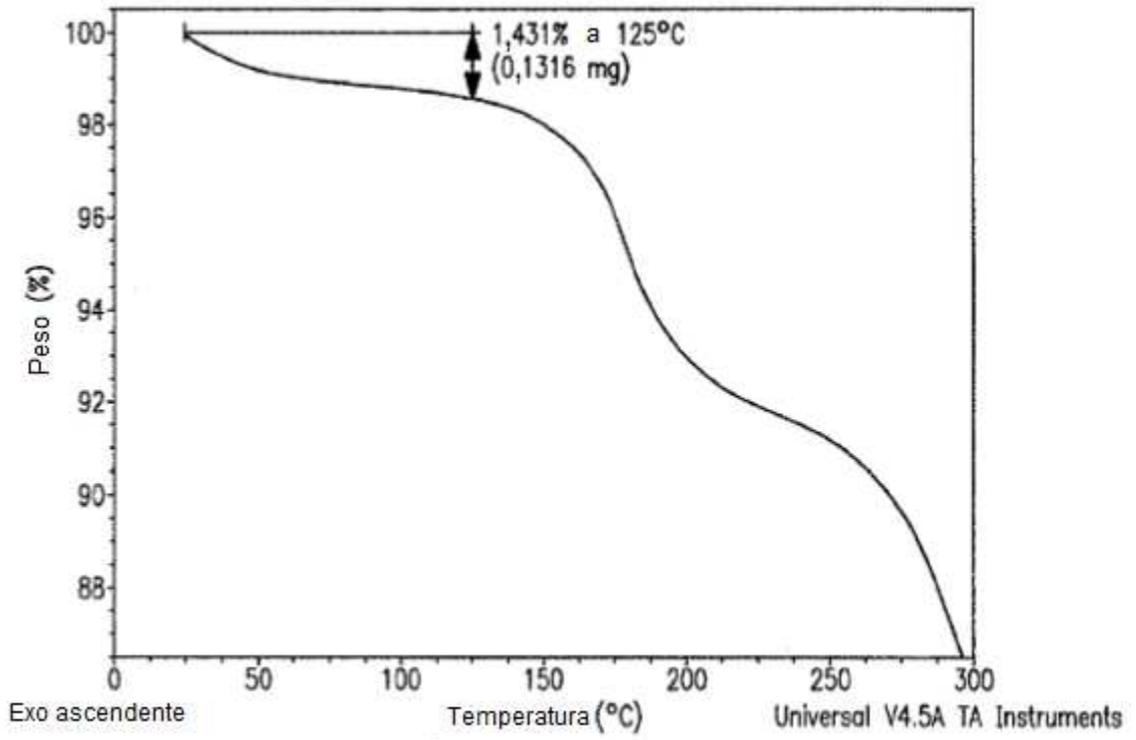


FIG. 9

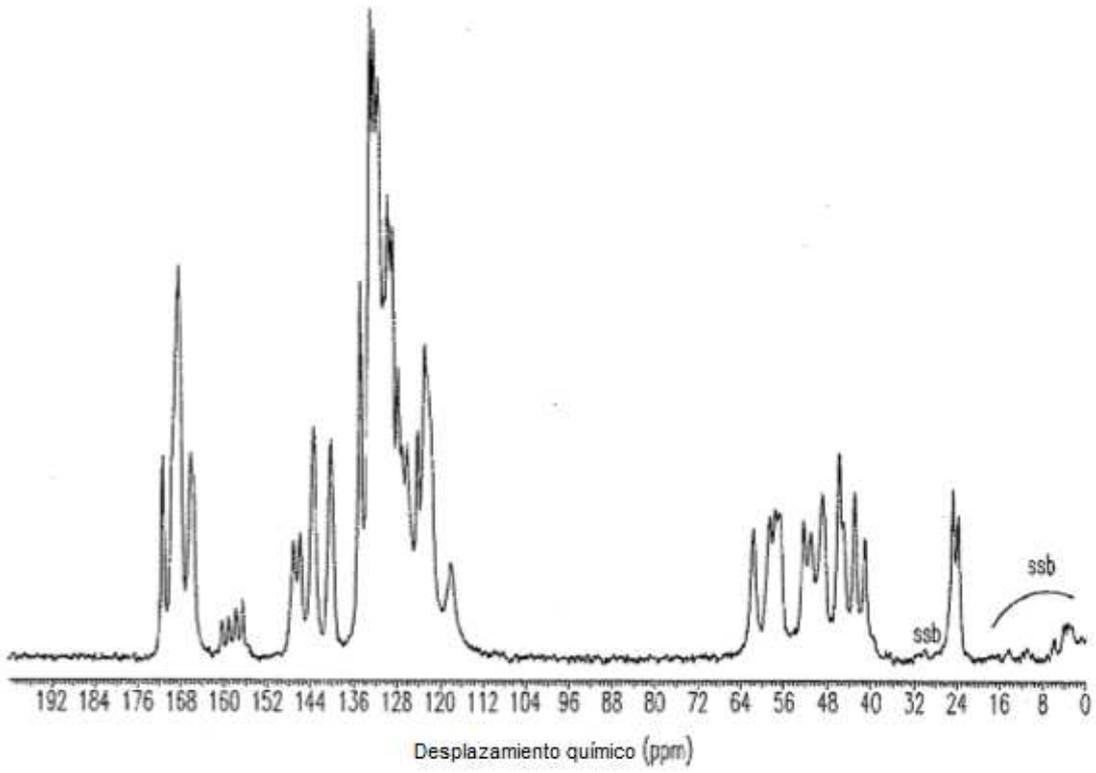


FIG. 10

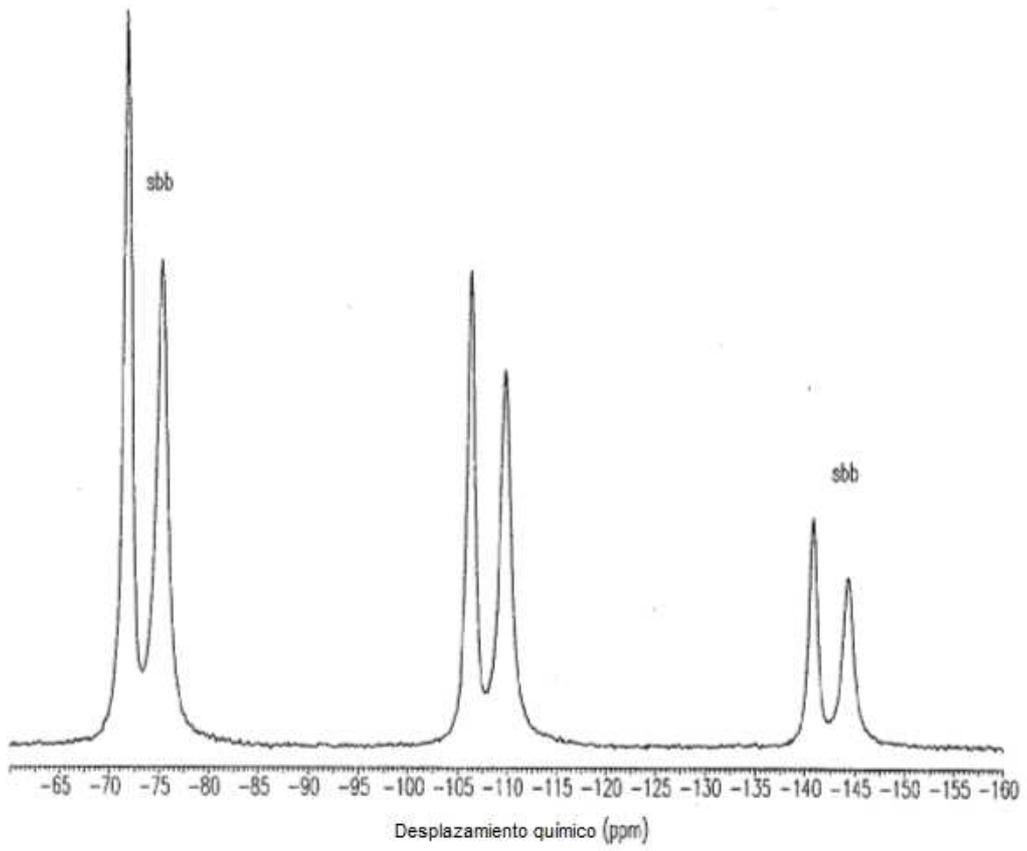


FIG. 11