

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 088**

51 Int. Cl.:

C07D 471/06 (2006.01)

C07D 487/06 (2006.01)

C07D 498/06 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2012 PCT/US2012/049706**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13022818**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2012 E 12762427 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2739628**

54 Título: **Macrociclos novedosos como inhibidores del factor XIa**

30 Prioridad:

05.08.2011 US 201161515401 P

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

02.10.2017

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Post Office Box 4000 Route 206 and Province
Line Road
Princeton, NJ 05843-4000, US**

72 Inventor/es:

**PINTO, DONALD J.;
CORTE, JAMES R.;
GILLIGAN, PAUL J.;
FANG, TIANAN;
SMITH II, LEON M.;
WANG, YUFENG;
YANG, WU y
EWING, WILLIAM R.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 635 088 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

Macrociclos novedosos como inhibidores del factor XIa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a compuestos macrocíclicos novedosos, y a análogos de los mismos, que son inhibidores del factor XIa y/o de la caliceína plasmática, a composiciones que los contienen, y a 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 principal causa de muerte en los países desarrollados a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH, acrónimo de *low molecular weight heparins*), y pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina, inhibe la maduración postraducciona de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina, y ha demostrado ser eficaz tanto en trombosis venosa como arterial. Sin embargo, su uso es limitado debido a su estrecho índice terapéutico, al inicio lento del efecto terapéutico, a numerosas interacciones dietéticas y farmacológicas, y a una necesidad de supervisión y ajuste de la dosis. Por lo tanto, el descubrimiento y el desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de una amplia gama de trastornos tromboembólicos, es cada vez más importante.

15

20

25

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 implicada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* a través de la unión del factor tisular (TF) con el factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa el Factor IX(FIX) y el Factor X(FX), lo que conduce a la producción del Factor Xa(FXa). El FXa generado cataliza la transformación de protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de que esta ruta la suspenda el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI, acrónimo de *tissue factor pathway inhibitor*). El proceso de coagulación se propaga entonces además a través de la activación retroalimentada de los Factores V, VIII y XI por 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 armazón estructural de un coágulo sanguíneo y activa las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Por lo tanto, el Factor XIa juega un papel importante en la propagación de este circuito de amplificación y, por lo tanto, es una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

30

35

El documento WO 2007/076431 desvela macrociclos que son inhibidores selectivos del factor de coagulación VIIa de serina proteasa, y que pueden usarse como medicamentos.

40

El documento WO 2011/100401 desvela macrociclos que son inhibidores selectivos del Factor XIa o inhibidores duales de FXIa y la caliceína plasmática.

Sumario de la invención

45

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

50

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

55

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

60

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en solitario, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferiblemente de uno a dos, agentes diferentes.

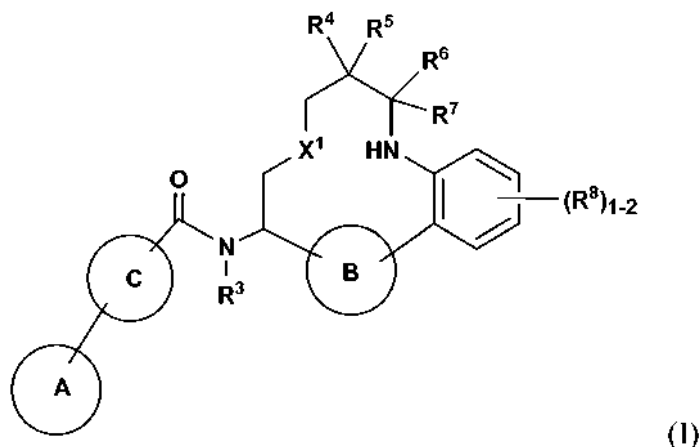
65

Estas y otras características de la invención se expondrán de forma ampliada a medida que avanza la divulgación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

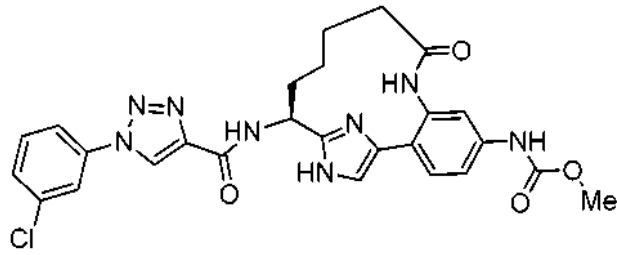
5 En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



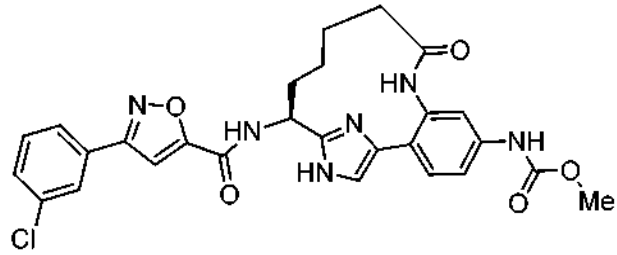
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 10 el anillo A se selecciona de arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NH, N(alquilo C₁₋₄), S(O)_p, y O, en la que dicho arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹ según la valencia lo permita;
- 15 el anillo B es un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NH, S(O)_p, y O, en la que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁰ según la valencia lo permita;
- el anillo C es un heterociclo de 4 a 5 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁹, S(O)_p, y O, en la que dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más R² según la valencia lo permita;
- 20 X¹ se selecciona entre alquilenilo C₁₋₄ y alquenileno C₂₋₄; opcionalmente uno o más de los átomos de carbono de dicho alquilenilo y alquenileno pueden reemplazarse por O, S(O)_p, NH, y N(alquilo C₁₋₄);
- R¹, independientemente en cada caso, se selecciona de H, halógeno, NO₂, alquilo C₁₋₆, OH, OMe, y CN;
- R² se selecciona de H, =O, OH, NH₂, CF₃, halógeno, y alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con OH);
- 25 R³ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;
- como alternativa, R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos directa o indirectamente, forman un anillo en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con =O;
- R⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, y cicloalquilo C₃₋₆;
- R⁵ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;
- R⁶ se selecciona de H, halógeno, C(O)OH, y C(O)O(alquilo C₁₋₄);
- 30 R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, y CF₃;
- como alternativa, R⁶ y R⁷ juntos son =O;
- R⁸, independientemente en cada caso, se selecciona de H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄; CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₄), NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂OH, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)NH(alquil C₁₋₄)N[heterociclo de 5 a 6 miembros], -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, y -CH₂CONH₂;
- 35 R⁹ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;
- R¹⁰, independientemente en cada caso, se selecciona de H, halógeno, CN, OH, =O, NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), y CONH; y
- 40 p, independientemente en cada caso, se selecciona de 0, 1, y 2;

con la condición de que los siguientes compuestos se excluyan

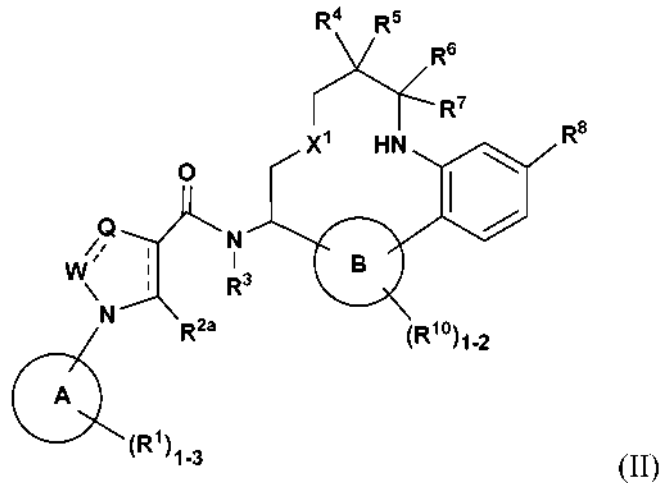


y



5

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



10

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

15

el anillo A se selecciona de arilo y un heterociclo de 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, NH, y N(alquilo C₁₋₄);

el anillo B se selecciona de imidazol, piridina, piridona, y piridazina;

X¹ se selecciona de CH₂ y CH=CH;

cada uno de W y Q se selecciona independientemente de N, NR⁹, CR², y CHR²; y

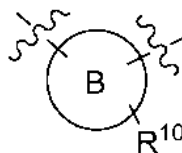
R^{2a} se selecciona de H, NH₂, y alquilo C₁₋₄.

20

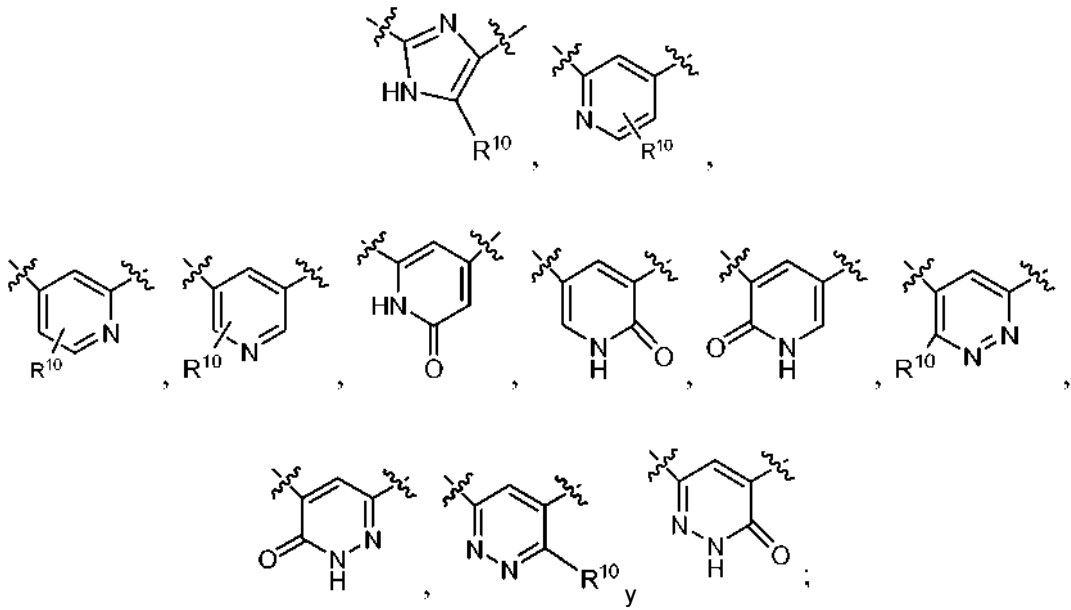
En un tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del segundo aspecto, en la que:

25

el anillo A se selecciona de fenilo y piperidina;



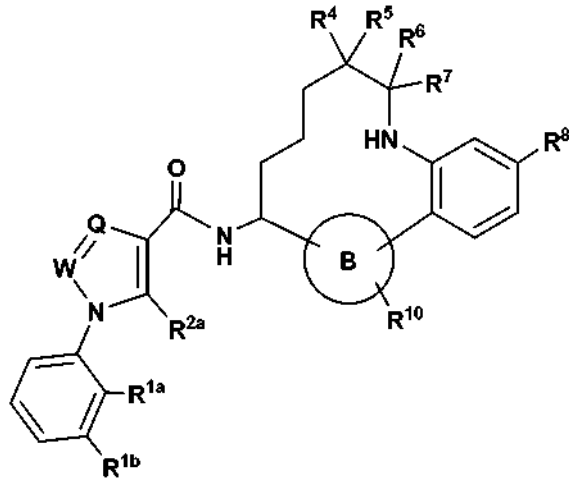
se selecciona independientemente de



5 y

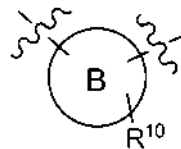
R^{10} se selecciona de H, halógeno, y CN.

10 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III):

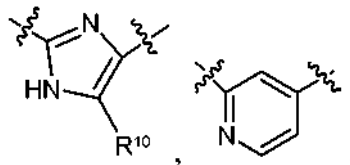


(III)

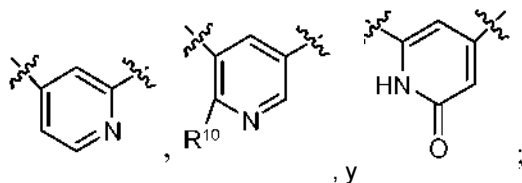
15 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del tercer aspecto, en la que:



se selecciona independientemente de

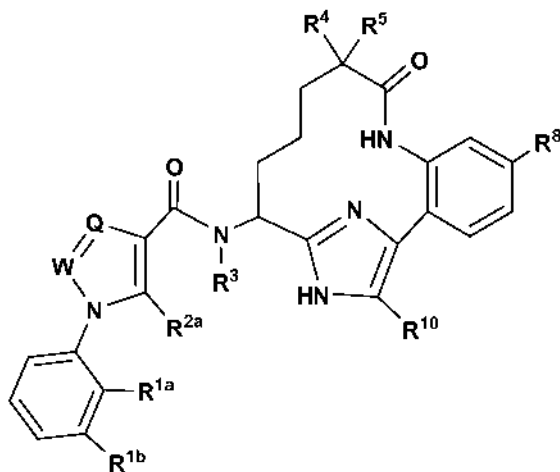


20



cada uno de W y Q se selecciona independientemente de N y CR²;
 cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente de H y halógeno;
 5 R², independientemente en cada caso, se selecciona de H y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH;
 R^{2a} se selecciona de H, NH₂, y Me;
 R⁴ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;
 R⁵ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;
 R⁶ se selecciona independientemente de H, C(O)OH, y C(O)O(alquilo C₁₋₄);
 10 R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, y CF₃;
 como alternativa, R⁶ y R⁷ juntos son =O; y
 R¹⁰ se selecciona de H, halógeno y CN.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV):

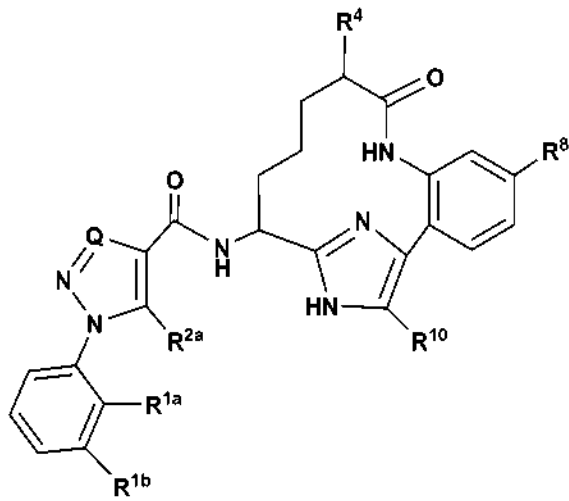


(IV)

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

20 cada uno de W y Q se selecciona independientemente de N y CH;
 cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente de H, F, y Cl;
 R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, y butilo;
 R⁵ es H;
 25 R⁸ es NHC(O)O-alquilo C₁₋₄; y
 R¹⁰ se selecciona de H y CN.

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (V):



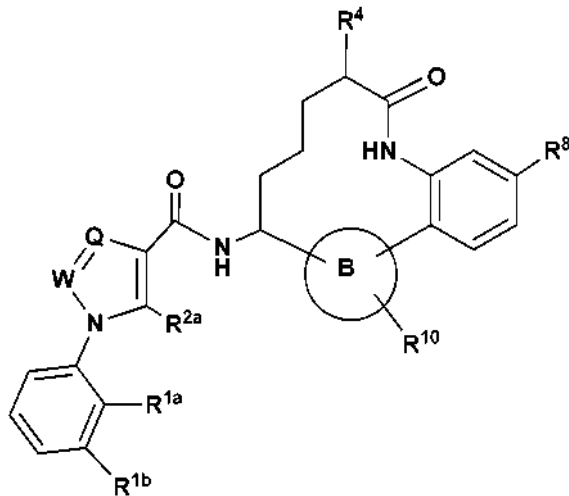
(V)

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

5

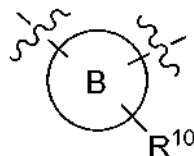
- R^{1a} se selecciona de H y F;
- R^{1b} es Cl; y
- R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, e isopropilo.

10 En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VI):



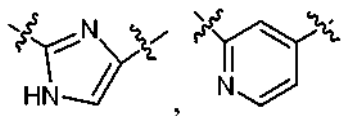
(VI)

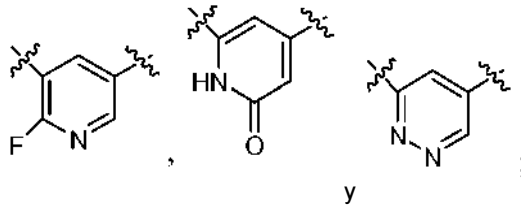
15 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del cuarto aspecto, en la que;



20

se selecciona independientemente de



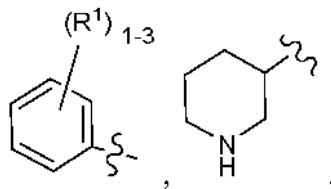


- 5 W se selecciona de N y CH;
 Q se selecciona de N y CH;
 cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente de F y Cl;
 R⁴ se selecciona de H, metilo, y etilo; y
 R⁸ es NHC(O)OMe.

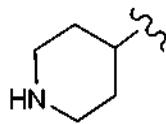
10 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 15 el anillo A se selecciona de piperidina y fenilo opcionalmente sustituido con R¹;
 R¹, independientemente en cada caso, se selecciona de H, halógeno, haloalquilo, NO₂, CO(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₆, OH, OMe, y CN.

En otra realización, el anillo A se selecciona de

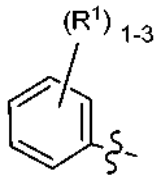


20 y

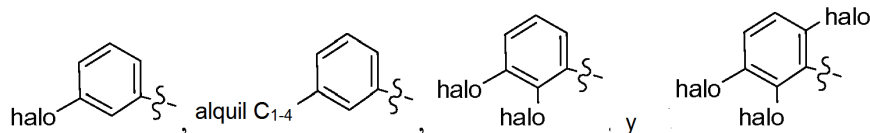


en el que R¹, independientemente en cada caso, se selecciona de H, halógeno, y alquilo C₁₋₆.

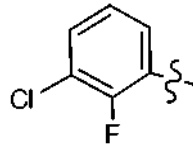
25 En otra realización, el anillo A es



30 y se selecciona de



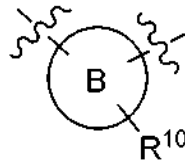
En otra realización, el anillo A es



En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), (II), o (III), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que el anillo B se selecciona de imidazol, oxadiazol, piridina, piridinona, piridazina, piridazinona, y fenilo.

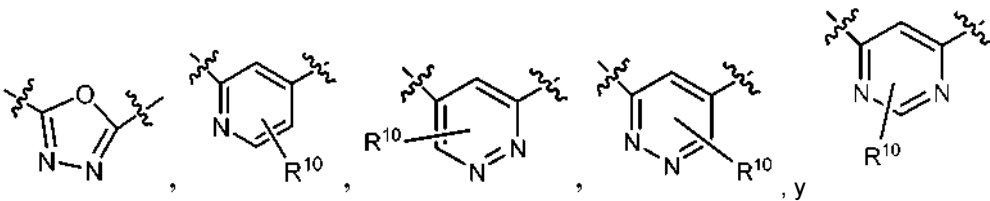
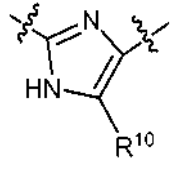
5

En otra realización,



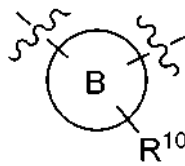
10

se selecciona de



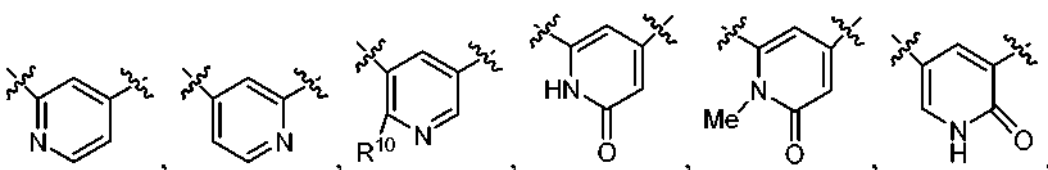
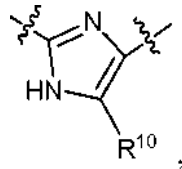
15

En otra realización,

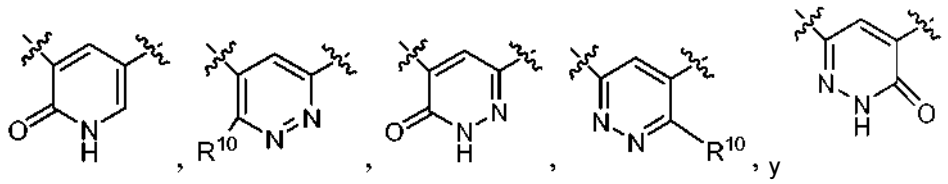


20

se selecciona de

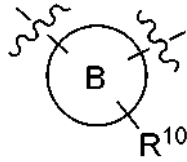


25



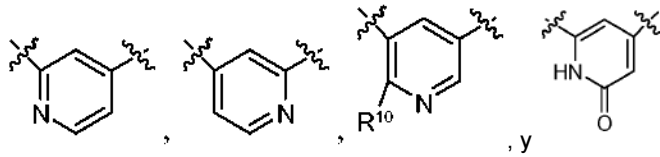
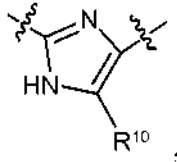
En otra realización,

5



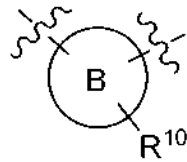
se selecciona de

10



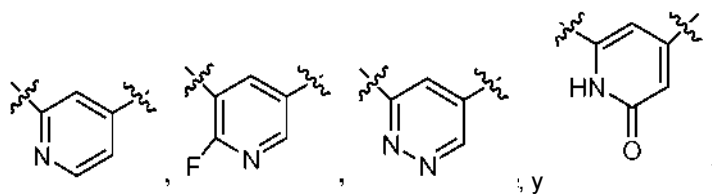
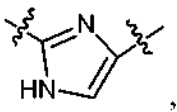
En otra realización más,

15



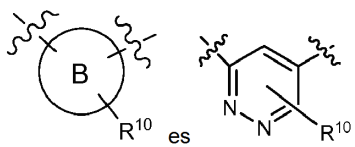
se selecciona de

20

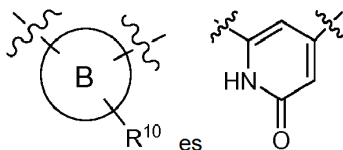


En otra realización,

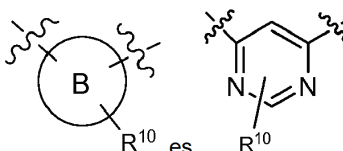
25



En otra realización,

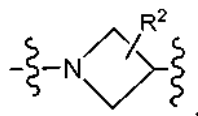


5 En otra realización,



10 En otra realización, el anillo C es un heterociclo de 4 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁹, S(O)_p, y O.

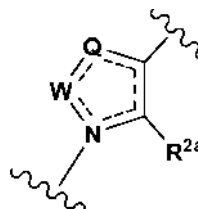
En otra realización, el anillo C es



15 en el que el nitrógeno en el anillo de azetidina está unido al anillo A.

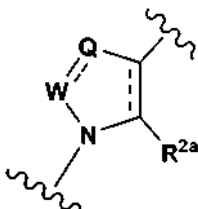
En otra realización, el anillo C es un heterociclo de 5 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁹, S(O)_p, y O.

20 En otra realización, el anillo C es



25 en el que cada uno de W y Q se selecciona independientemente de C, N, O, y S, por lo que el carbono es tetravalente, el nitrógeno es trivalente, y el azufre y el oxígeno son divalentes; y ----- es un enlace sencillo o doble.

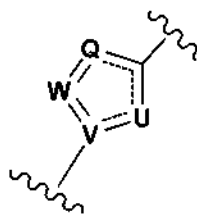
En otra realización, el anillo C es



30 en el que cada uno de W y Q se selecciona independientemente de N, NR⁹, CR², y CHR²;

35 En otra realización, el anillo C es un heterociclo de 5 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁹, S(O)_p, y O.

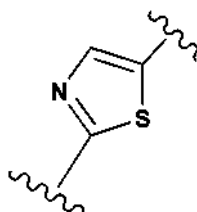
En otra realización, el anillo C es



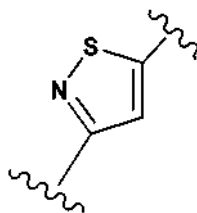
5 en el que U, V, W, y Q se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, N, O, y S, por lo que el carbono es tetravalente, el nitrógeno es trivalente, y el azufre y el oxígeno son divalentes; y ----- es un enlace sencillo o doble.

En otra en la que U, V, W, y Q se seleccionan cada uno independientemente de N, NR⁹, S, O, C, CR², y CHR².

10 En otra realización, el anillo C es

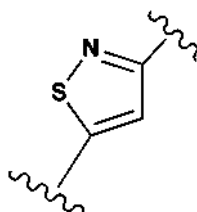


En otra realización, el anillo C es



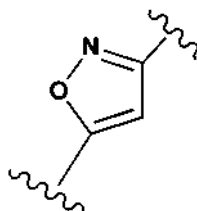
15

En otra realización, el anillo C es

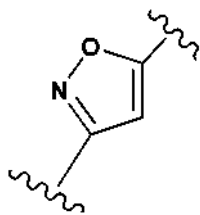


20

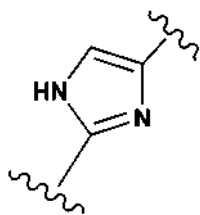
En otra realización, el anillo C es



25 En otra realización, el anillo C es

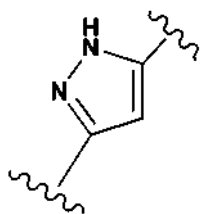


En otra realización, el anillo C es



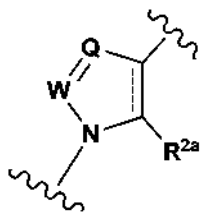
5

En otra realización, el anillo C es



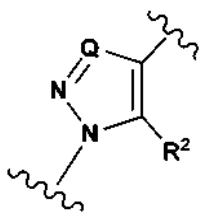
10

En otra realización, el anillo C es



15 en el que cada uno de W y Q se selecciona independientemente de N, NR⁹, CR², y CHR²; R^{2a} se selecciona entre H, =O, OH, NH₂, CF₃, halógeno, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH.

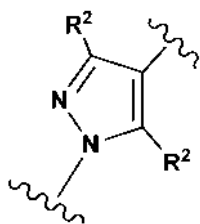
En otra realización, el anillo C es



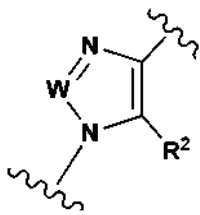
20

en el que Q se selecciona entre N y CR²; R² se selecciona de H, NH₂, y alquilo C₁₋₄ sustituido con OH.

25 En otra realización, el anillo C es



En otra realización, el anillo C es

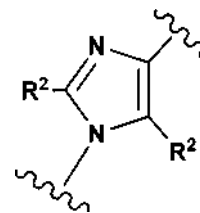


5

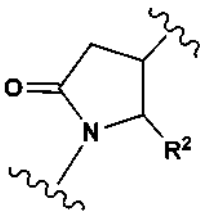
W se selecciona de N y CR².

En otra realización, el anillo C es

10

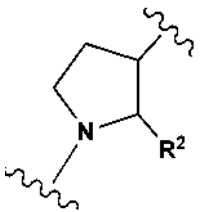


En otra realización, el anillo C es



15

En otra realización, el anillo C es

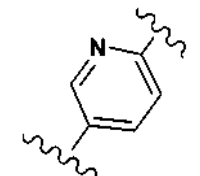


20

En otra realización, el anillo C es un heterociclo de 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁹, S(O)_p, y O.

En otra realización, el anillo C es

25



En otra realización, X¹ se selecciona de -CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, y -CH₂NH-.

En otra realización, X¹ se selecciona de -CH₂-, -CH=CH-, y -C(Me)=CH-.

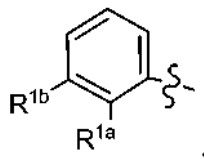
5 En otra realización, X¹ se selecciona entre -CH₂- y -CH=CH-.

En otra realización, X¹ es -CH₂-.

En otra realización, R¹, independientemente en cada caso, se selecciona de H y halógeno.

10

En otra realización, el anillo A es



15 en el que cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente de H y halógeno.

En otra realización, R^{1a} se selecciona de H, F y Cl.

En otra realización, R^{1a} se selecciona de H y F.

20

En otra realización, R^{1a} es F y R^{1b} es Cl.

En otra realización, R³ se selecciona de H, y alquilo C₁₋₄.

25 En otra realización, R³ es H.

En otra realización, R⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, e hidroxilo.

En otra realización, R⁴ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄.

30

En otra realización, R⁴ se selecciona de H y metilo, etilo, isopropilo, y cicloalquilo C₃₋₆.

En otra realización, R⁵ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄.

35 En otra realización, R⁵ se selecciona de H y metilo.

En otra realización, R⁶ se selecciona de H, halógeno, C(O)OH, y C(O)O(alquilo C₁₋₄).

En otra realización, R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, y CF₃.

40

En otra realización, R⁶ y R⁷ se toman juntos para ser =O.

En otra realización, R⁸ se selecciona de H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄; CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₄), NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂OH, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)N[heterociclo de 5 a 6 miembros], -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, y -CH₂CONH₂.

45 En otra realización, R⁸ se selecciona de H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, NHC(O)(CH₂)₂OMe, CN, OH, y O-alquilo C₁₋₄.

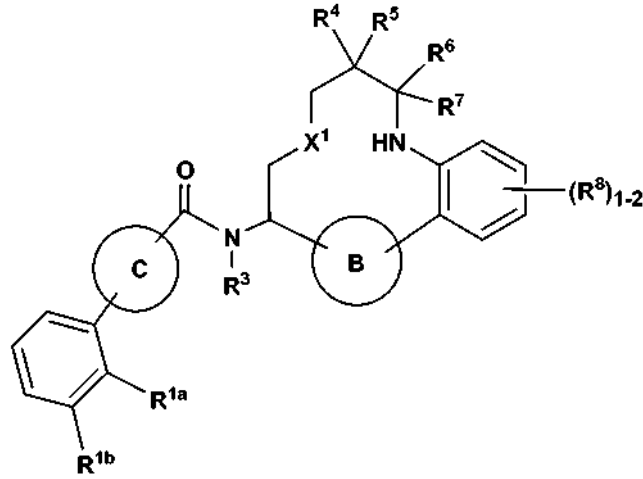
En otra realización, R⁸ es NHC(O)O-alquilo C₁₋₄.

55 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

60 el anillo A es un anillo de 6 miembros o piperidina, dichos restos de anillo están opcionalmente sustituidos con R¹; el anillo B se selecciona de imidazol, oxadiazol, piridina, piridinona, piridazina, piridazinona y pirimidina, dichos restos de anillo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰; y el anillo C se selecciona de imidazol, pirazol, pirrol, y triazol, dichos restos de anillo están opcionalmente

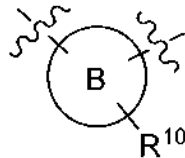
sustituidos con R².

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



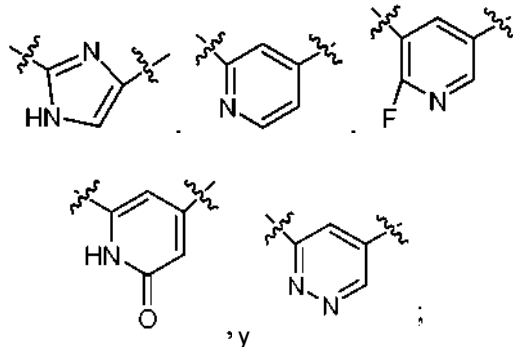
5

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



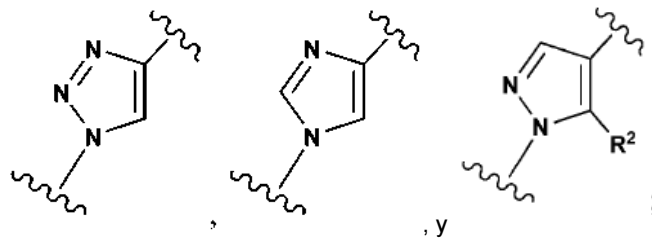
10

se selecciona de



15

el anillo C es

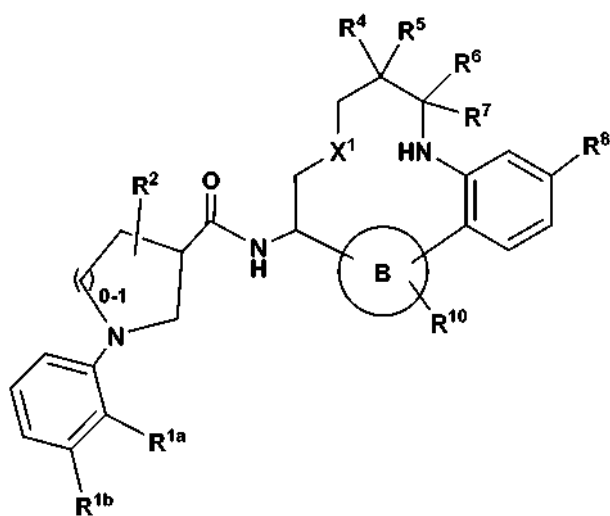


20

R² se selecciona de H y NH₂; y
 R⁴ se selecciona de H, metilo, y etilo; y
 R⁶ y R⁷ juntos son =O; y
 R⁸ es NHC(O)O-alquilo C₁₋₄.

25

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

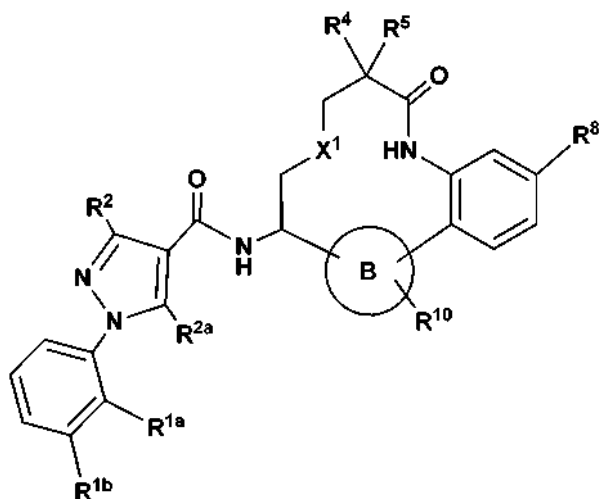


(VIII)

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

5

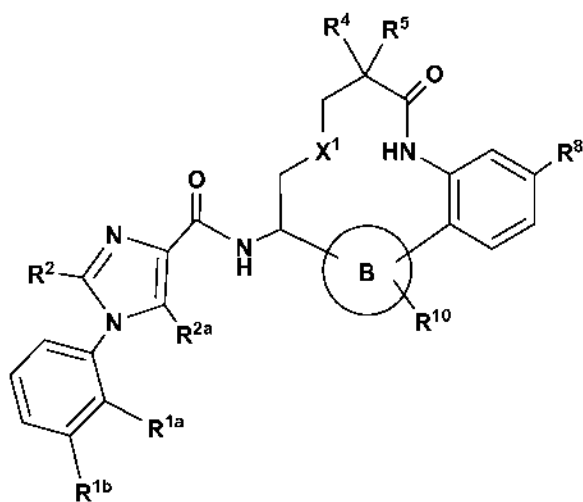
En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IX):



(IX)

10 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que las variables tienen los significados que se definen en la Fórmula (VII).

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

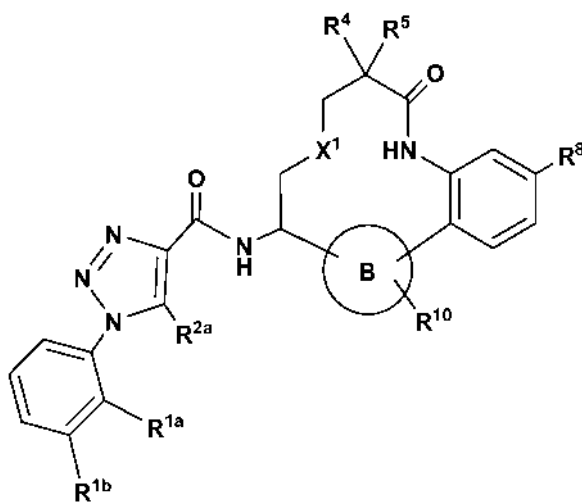


(X)

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

5

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



(XI)

10 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que las variables tienen los significados que se definen en la Fórmula (VII).

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

15

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i del Factor X1a $\leq 10 \mu\text{M}$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i del Factor X1a $\leq 1 \mu\text{M}$.

20 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i del Factor X1a $\leq 0,5 \mu\text{M}$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i del Factor X1a $\leq 0,1 \mu\text{M}$.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

25

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 solvato de los mismos.

30 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.

5 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 solvato de los mismos.

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

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

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

20 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.

25 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 profilaxis de un trastorno tromboembólico.

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

35 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno tromboembólico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de un segundo inhibidor del factor Xa, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de warfarina, heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina; ibuprofeno; naproxeno; sulindac, indometacina; mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, desulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa, y estreptocinasa. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferiblemente, el uno o más agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

45 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 auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, y trombosis resultante de implantes, dispositivos médicos, o procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno inflamatorio. Los ejemplos del trastorno inflamatorio incluyen, pero sin limitación, sepsis, síndrome de la dificultad respiratoria aguda, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

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

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

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Esta invención incluye todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que cualquier y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, cualquier elemento de una realización tiene como fin combinarse con cualquier y todos los elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

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

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

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una o más configuraciones atómicas con respecto a una molécula núcleo, y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que la hace imposible para superponerse con 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 en un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarbonados saturados, alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo de C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los grupos alquilo a modo 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 "alquileno C₀", pretende representar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretenden incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferiblemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo de C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretenden incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferiblemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo de C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y hexinilo.

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 a modo 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 el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un enlace de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

15 "Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados saturados, alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo, y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarbonados saturados, alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

20 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado 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 manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S-, y pentafluoroetil-S-.

El término "carboxi" se refiere al grupo -C(=O)OH.

30 El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(=O)OR^w donde R^w es un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

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

40 Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros estable o 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 puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteadado cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

55 Como se usa en el presente documento, el término "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo de benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado, o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, e indanilo.

65 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos, que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, y fanantrano. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13^a Edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1997). "Arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos, preferiblemente de 1 a 3 grupos, OH,

OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, y CO₂CH₃.

El término "arilalquilo" se refiere a un arilalquilo unido a través de un enlace de oxígeno (-O-arilalquilo).

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

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

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofur[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxiifenilo, 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*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen un anillo condensado y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, y triazolilo. También se incluyen un anillo condensado y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular 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 del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado, o insaturado, y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en carbono o en un átomo de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

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

Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado 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 puenteados incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

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

En casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, mCPBA y/o peróxido de hidrógenos) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N \rightarrow O).

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si un grupo se muestra como sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R, y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

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

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los

compuestos desvelados en los que el precursor se modifica haciendo sales de ácidos o bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales y orgánicos de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del precursor formado, por ejemplo, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen los obtenidos a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, y isetiónico.

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

La presente invención está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado isotópicamente que de otro modo se emplea. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, *por ejemplo*, como estándares y reactivos en la determinación de la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana, o para formar por imágenes compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H, o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas disolventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas disolventes en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas disolventes. "Solvato" incluye tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos, e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas 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

ES 2 635 088 T3

Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr ₃	Tribromuro de boro
BCl ₃	Tricloruro de boro
BEMP	2- <i>tert</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
Reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Reactivo de Burgess	metanimidato de 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonilo
CBz	Carbobenciloxi
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig DMAP	diisopropiletilamina
DME	4-dimetilaminopiridina
DMF	1,2-dimetoxietano
DMSO	dimetil formamida
ADNc	dimetilsulfóxido
Dppp	ADN complementario
DuPhos	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
EDC	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
(<i>S</i> , <i>S</i>)-EtDuPhosRh(I)	Ácido etilendiaminatetraacético
	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	Filtro de microfibra de vidrio

Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro (fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra-n-butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido del ácido propano fosfónico
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano

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

5 IV. BIOLOGÍA

Aunque la coagulación sanguínea es esencial para la regulación de la hemostasis del organismo, también está implicada en muchas afecciones patológicas. En la trombosis, un coágulo de sangre, o trombo, puede formar y obstruir la circulación localmente, causando isquemia y daño orgánico. Como alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo puede desprenderse y posteriormente quedar atrapado en un vaso distal, donde de nuevo

causa isquemia y daño orgánico. Las enfermedades que surgen de la formación de trombos patológicos se denominan colectivamente trastornos tromboembólicos e incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en la cavidad del corazón, ictus isquémico, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio, y embolia pulmonar. Además, la trombosis se produce en superficies artificiales en contacto con sangre, incluyendo catéteres, endoprótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y membranas de hemodiálisis.

Algunas condiciones contribuyen al riesgo de desarrollar trombosis. Por ejemplo, alteraciones de la pared del vaso, cambios en el flujo de sangre, y alteraciones en la composición del compartimiento vascular. Estos factores de riesgo son colectivamente conocidos como la tríada de Virchow. (Colman, R.W. et al., eds., *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, 5ª Edición, pág. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006))

Los agentes antitrombóticos se administran frecuentemente a pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la tríada 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), se administra frecuentemente un agente antitrombótico antes de un procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico compensa el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones del flujo vascular (estasis), la posible lesión quirúrgica de la pared vascular, así como los cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo del uso de un agente antitrombótico para la prevención primaria es la dosificación con aspirina, un inhibidor de la activación de plaquetas, en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo bien reconocidos en este contexto incluyen la edad, el sexo masculino, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones lipídicas y obesidad.

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

También se administran agentes antitrombóticos para tratar la patología (es decir, deteniendo su desarrollo) después de que ya se haya iniciado. Por ejemplo, los pacientes que se presentan con trombosis venosa profunda son tratados con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina, o LMWH) para prevenir un crecimiento 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 rutas anticoagulantes/profibrinolíticas se modifica a favor de estas últimas. Los ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento ulterior de oclusiones vasculares y eventualmente conducir a una regresión de oclusiones trombóticas.

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

Una manera alternativa de inicio de la coagulación se opera cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular "en bomba", injertos de vasos, sepsis bacteriana), en superficies celulares, receptores celulares, restos 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, facilitando así la activación para las moléculas del factor XII proteolíticas activas (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene varias proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática activa adicionalmente activa 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 células y matrices (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie sensible, en parte, a la regulación de la trombosis y la inflamación, y está mediada, al menos en parte, por las rutas humorales y celulares fibrinolíticas, de complemento, de cininogeno/quinina, y otras (para revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, págs. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, págs. 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación de contacto para enfermedades tromboembólicas está apoyada por el fenotipo de ratones deficientes en factor XII. Más específicamente, los ratones deficientes en factor XII se protegieron de la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis, así como en modelos de ictus y el 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 esté aguas abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo

idéntico de los ratones deficientes en XII y XI, sugiere que el sistema de activación de contacto podría desempeñar un papel principal en la activación del factor XI *in vivo*.

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica a un enlace R369-1370 interno proporciona una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). La última contiene una tríada catalítica tipo tripsina típica (H413, D464, y S557). La activación del factor XI por trombina se considera que se presenta en superficies negativamente cargadas, más posiblemente en la superficie de plaquetas activadas. Las plaquetas que contienen sitios específicos de alta afinidad (0,8 nM) (130-500/plaqueta) para el factor XI activado. Después de la activación, el factor XIa se mantiene unido a la superficie y reconoce el factor IX como su sustrato macromolecular normal (Gailani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000))

Además de los mecanismos de activación de retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los residuos de lisina y arginina C-terminales en la fibrina, reduciendo la capacidad de la fibrina para mejorar el activador de plasminógeno de tipo tejido (tPA) dependiente de la activación de plasminógeno. En presencia de anticuerpos contra FXIa, puede presentarse la lisis de coágulos más rápidamente de forma independiente de la concentración TAFI en el plasma. (Bouma, B.N. et al., Thromb. Res., 101:329-354 (2001).) Por lo tanto, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

Otra evidencia de los efectos antitromboembólicos del direccionamiento del factor XI se deriva de ratones deficientes en el factor XI. Se ha demostrado que los ratones protegidos por deficiencia de fXI completa de trombosis de la arteria carótida 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 del factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de deficiencia completa de proteína C (Chan et al., Amer. J. Pathology, 158:469-479 (2001)). Además, los anticuerpos de bloqueo de función de reacción cruzada de babuino para el factor XI humano protegen frente a la trombosis de derivación arteriovenosa del babuino (Gruber et al., Blood, 102:953-955 (2003)). La evidencia de un efecto antitrombótico de inhibidores de molécula pequeña del factor XIa también se desvela en la solicitud de patente de Estados Unidos publicada N.º 2004/0180855 A1. En su conjunto, estos estudios sugieren que el factor XI diana reducirá la propensión a las enfermedades tromboticas y tromboembolicas.

La evidencia genética indica que el factor XI no se requiere para la homeostasis normal, lo que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo del factor XI en comparación con los mecanismos antitrombóticos competentes. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia en el factor VIII) o hemofilia B (deficiencia en el factor IX), las mutaciones del gen del factor XI que causan una deficiencia en el factor XI (hemofilia C) dan como resultado solamente una diátesis de sangrado leve a moderada caracterizada principalmente por una hemorragia posoperatoria o post-traumática, pero raramente espontánea. El sangrado posoperatorio se produce mayormente en tejido con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, cavidad oral, y sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican fortuitamente por una prolongación preoperatoria del aPTT (sistema intrínseco) sin ningún antecedente de sangrado previo.

El aumento de la seguridad de la inhibición de XIa como una terapia anticoagulante se sostiene además por el hecho de que ratones desactivados con factor XI, que no tienen una proteína de factor XI detectable, experimentan un desarrollo normal, y tienen un intervalo de vida normal. No se ha apreciado evidencia de un sangrado espontáneo. El aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de una forma dependiente de la dosis génica. De forma interesante, incluso después de una estimulación severa del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de sangrado no se prolonga significativamente en comparación con las camadas paridas de tipo silvestre y heterocigotas (Gailani, D., Frontiers in Bioscience, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., Blood Coagulation and Fibrinolysis, 8:134-144 (1997).) En su conjunto, estas combinaciones sugieren que los altos niveles de inhibición del factor XIa deberían ser bien tolerados. Esto contrasta con los experimentos de direccionamiento de genes con otros factores de coagulación, excluyendo el factor XII.

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

La calicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en el plasma de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia aminoacídica de calicreína plasmática tiene un 58 % de homología al factor XI. La activación proteolítica por el factor XIIa en un enlace interno I 389-R390 proporciona 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 los inhibidores de proteasa, incluyendo macroglobulina alfa 2 y el inhibidor C1. De forma interesante, 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 mayor parte de la calicreína plasmática circula en complejo con HMWK. La calicreína plasmática escinde HMWK para liberar bradiquinina. La liberación de bradiquinina da como resultado un aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación (para revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, págs. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, págs. 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 activado (aPTT) o tiempo de protrombina (PT). (para obtener una descripción de los ensayos aPTT y PT, véase Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide, 2ª Edición, págs. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).

También es deseable y preferible hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los inhibidores de serina proteasa conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se dan a modo de ejemplo, y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo la biodisponibilidad oral, semivida, y depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosificación; (d) factores que reducen las características de concentración sanguínea máximo a mínimo; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activos en la enzima; (f) factores que disminuyen el riesgo de interacciones clínicas fármaco-fármaco; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos; incluyendo la selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costes de fabricación o la factibilidad.

Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de los inhibidores del factor XIa de molécula pequeña en el modelo de trombosis arterial de conejo y rata, a dosis que preservaban la hemostasia. (Wong P.C. et al., American Heart Association Scientific Sessions, Resumen N.º 6118, noviembre 12-15, 2006; Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3(Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., European Journal of Pharmacology, págs. 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* del aPTT por inhibidores específicos de XIa es un buen predictor de eficacia en estos modelos de trombosis. Por lo tanto, el ensayo de aPTT *in vitro* puede usarse como un sustituto para determinar la eficacia *in vivo*.

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

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

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe 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 de una similar.

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

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra en solitario o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya sea administrado en combinación, en serie, o simultáneamente.

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

La expresión "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento incluye trastornos

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

En 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 de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, y trombosis resultante de implantes, dispositivos médicos, o procedimientos en los que la sangre se expone 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 de 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 de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, y trombosis resultante de implantes, dispositivos médicos, o procedimientos en los que la sangre se expone 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 de síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, y trombosis resultante de implantes y dispositivos médicos,

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

El término "ictus", como se usa en el presente documento, se refiere a un ictus embólico o a un ictus aterotrombótico que se origina de una trombosis oclusiva en las arterias carótida comunis, carótida interna, o intracerebrales.

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

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

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

La diabetes mellitus se asocia frecuentemente con aterosclerosis y trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para el tipo 2 más común incluyen, pero no se limitan a, antecedentes familiares, obesidad, inactividad física, raza/etnia, glucosa o prueba de tolerancia a la glucosa en ayunas previamente alterada, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o parto de un "bebé grande", hipertensión, colesterol HDL bajo, y síndrome de ovario poliquístico.

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

La trombosis se ha asociado con varios tipos de tumores, por ejemplo, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, neoplasias gastrointestinales, y linfoma de Hodgkin o no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del 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 lo tanto, los cánceres más comunes asociados con la trombosis en los hombres son cáncer de próstata, colorrectal, cerebro, y pulmón, y en las mujeres son cáncer de mama, ovario y pulmón. La tasa observada de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con cáncer es significativa. Las tasas variables de TEV entre diferentes tipos de tumores están muy probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes con cáncer en riesgo de trombosis pueden poseer cualquiera o los siguientes factores de riesgo: (i) la fase del cáncer (es decir, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres de venas centrales, (iii) cirugía y las terapias contra el cáncer incluyendo quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, es una práctica clínica común administrar dosis a los pacientes con tumores avanzados de heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir trastornos tromboembólicos. Un número de preparaciones de heparina de bajo peso molecular han sido aprobados por la FDA para estas indicaciones.

Existen tres situaciones clínicas principales cuando se considera la prevención de la TEV en un paciente con cáncer médico: (i) el paciente se encuentra en cama durante periodos prolongados de tiempo; (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente está con catéteres de vena central permanentes. La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes antitrombóticos eficaces en pacientes con cáncer 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, calicreina plasmática o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa purificada relevante, respectivamente, y un sustrato sintético apropiado. La relación de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por la serina proteasa relevante se mide tanto en ausencia como en presencia de los compuestos de la presente invención. Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente o a 37 °C. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (para nitroanilina), que se controló espectrofotométricamente midiendo el aumento en la absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (amino metilcoumarina), que se controló espectrofotométricamente midiendo el aumento de la emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una reducción en la tasa de absorbancia o cambio de fluorescencia en la presencia del inhibidor indica la inhibición enzimática. Dichos métodos se conocen por un experto en la técnica. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante inhibitoria, K_i .

Las determinaciones del factor XIa se hicieron 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). Se hicieron determinaciones usando Factor XIa humano purificado a una concentración final de 25-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,001 M.

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

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

Las determinaciones del Factor Xa se hicieron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se hicieron usando el Factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a 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®) a una concentración de 0,0002-0,00035 M.

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

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

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

La constante de Michaelis, K_m , para la hidrólisis de sustrato por cada proteasa, se determinó a 25 °C o 37 °C. Se determinaron los valores de K_i permitiendo que la proteasa reaccionase con el sustrato en presencia del inhibidor. Se permitió que las reacciones fueran por periodos de 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa) y se midieron las velocidades (tasa del cambio de la absorbancia o fluorescencia frente al tiempo). Se usaron las siguientes relaciones para calcular los valores de K_i :

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

para un inhibidor competitivo con un sitio de enlace; o

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

y

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

para un inhibidor competitivo
donde:

v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;

v_s es la velocidad en presencia del inhibidor;

I es la concentración del inhibidor;

A es la actividad mínima restante (usualmente bloqueada a cero);

B es la actividad máxima restante (usualmente bloqueada a 1,0);

n es el coeficiente de Hill, una medida del número y cooperatividad de los sitios de unión de inhibidores potenciales;

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

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

S es la concentración del sustrato; y y

K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

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

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación pueden determinarse usando un ensayo de coagulación estándar o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación del plasma en presencia de inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido por el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este ensayo se pueden expresar como IC1,5x o IC2x, la concentración de inhibidor requerida para aumentar el tiempo de coagulación en un 50 o 100 por ciento, respectivamente. El IC1,5x o IC2x se encuentra por interpolación lineal a partir del tiempo de coagulación relativo frente a los diagramas de concentración de inhibidor

usando la concentración de inhibidor que abarca el IC1,5x o IC2x.

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

10 El tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) se determina usando 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 añadió ALEXIN® o ACTIN® (0,05 ml) al plasma y se incubó durante 2 a 5 minutos adicionales. Se añade cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.

15 El Tiempo de Protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (Tromboplastina C Plus o INNOVIN®, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones del prospecto. Se calienta el 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 tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

20 Los Ejemplos ilustrados desvelados a continuación se ensayaron en el ensayo del Factor XIa descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora del Factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibitoria del Factor XIa (valores de Ki) de ≤10 μM (10000 nM). La Tabla 1 a continuación enumera los valores de Ki del Factor XIa medidos para los siguientes ejemplos.

25

Tabla 1

Ejemplo n.º	Ki del Factor XIa (nM)
3	<5,00
5	5,52
11	69,44
15	<5,00
18	98,71
21	9,08
24	<5,00
26	177,50
32	11,43
39	10,82
40	<5,00
41	12,77
52	216,90
58	934,60
71	32,83
72	10,38
78	<5,00
120	<5,00
158	<5,00
190	6,65
193	2983,00
207	153,00

227	<5,00
232	4287,00
234	<5,00
246	<5,00
251	<5,00
256	<5,00
257	<5,00
262	13,61
263	33,25

B. Ensayos *in vivo*

5 La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos puede determinarse utilizando modelos de trombosis *in vivo*, incluyendo los modelos de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo* y los modelos de trombosis de derivación arterio-venosa en conejos *in vivo*.

a. Modelo de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente (ECAT) *in vivo*

10 El modelo ECAT de ratón, descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)), puede usarse en este estudio. Se anestesian conejos blancos macho New Zealand con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se suplementan según sea necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnético sobre un segmento de una arteria carótida aislada para monitorizar el flujo sanguíneo. Los agentes de ensayo o vehículos se darán (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento farmacológico previo al inicio de la trombosis se utiliza para modelar la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de formación de trombos, mientras que la dosificación después de la iniciación se usa para modelar la capacidad para tratar la enfermedad trombótica existente. La formación de trombos se induce por estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo carotídeo se mide continuamente durante un período de 90 minutos para monitorizar la oclusión inducida por el trombo. El flujo sanguíneo carotídeo total durante 90 minutos se calcula mediante la regla trapezoidal. El flujo carotídeo promedio durante 90 minutos se determina después mediante la conversión del flujo sanguíneo carotídeo total durante 90 minutos a un porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo total de control, lo que se producirá si el flujo sanguíneo de control se ha mantenido continuamente durante 90 minutos. La ED₅₀ (dosis que aumentó el flujo sanguíneo carotídeo medio durante 90 minutos hasta al 50 % del control) de los compuestos se estima mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de E_{máx} sigmoideo de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Modelo de trombosis de derivación arterio-venosa (AV) en conejos *in vivo*:

30 El modelo de derivación AV de conejo, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:351-357 (2000)), puede usarse en este estudio. Se anestesian conejos blancos macho New Zealand con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se suplementan según sea necesario. La arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral se aíslan y se cateterizan. Se conecta un dispositivo de derivación AV lleno de solución salina entre la cánula de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza exterior de tubería tygon (longitud = 8 cm, diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interior de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un hilo de seda de 8 cm de largo 2-0 (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye de la arteria femoral a través de la derivación AV a la vena femoral. La exposición del flujo de sangre al hilo de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos más tarde, se desconecta la derivación y se pesa el hilo de seda cubierto con el trombo. Los agentes de ensayo o vehículos se darán (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de ID₅₀ (dosis que produce una inhibición del 50 % de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión de mínimos cuadrados no lineal usando la ecuación sigmoidea E_{máx} de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

45 El efecto antiinflamatorio de estos compuestos puede demostrarse en un ensayo de extravasación de colorante azul Evans usando un ratón con deficiencia del inhibidor C1-esterasa. En este modelo, los ratones se dosifican con el compuesto de la presente invención, se inyecta el azul Evans a través de la vena de la cola, y la extravasación del colorante azul se determina por medios de espectrofotométricos de los extractos de tejido.

50

- La capacidad de los compuestos de la actual invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, como se observa durante los procedimientos cardiovasculares en bombeo, puede ensayarse en sistemas de perfusión *in vitro*, o por procedimientos quirúrgicos en bombeo en mamíferos mas grandes, incluyendo perros y bovinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, reducción de pérdida de plaquetas, reducción de complejos de plaquetas/glóbulos blancos, reducción de los niveles de elastasa de neutrófilos en plasma, reducción de la activación de factores de complemento, y reducción de la activación y/o consumo de las proteínas de activación por contacto (calicreina plasmática, factor XII, factor XI, quininógeno de alto peso molecular, inhibidores de C1-esterasa).
- Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, particularmente trombina humana, calicreina plasmática humana y plasmina humana. Debido a su acción inhibitoria, estos compuestos están indicados para su uso en la prevención o tratamiento de reacciones fisiológicas, incluyendo la coagulación de la sangre, fibrinólisis, regulación de la presión sanguínea e inflamación, y cicatrización de heridas catalizada por las clases anteriores de enzimas. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de una actividad elevada de la trombina de las serina proteasas mencionadas anteriormente, tal como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de sangre para plasma para el diagnóstico y otros propósitos comerciales.

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS FORMULACIONES Y COMBINACIONES

- Los compuestos de esta invención pueden administrarse en dichas formas de dosificación oral como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones, También pueden administrarse de forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, usando formas de dosificación ya conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solos, pero, en general, se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración escogida y en la práctica farmacéutica convencional.

- La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptables en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, *es decir*, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores del flujo, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión; agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que ya se encuentran dentro del ámbito de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas a las que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo, incluyéndose estos ingredientes adicionales en la formulación por varios motivos, *por ejemplo*, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., ya conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles, tal como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición (1990).

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

- A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día; y mucho más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

- Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por administración parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, o subcutánea. Cuando se administran por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede dar de manera continua o intermitente. Además, la formulación se puede desarrollar para que la

administración intramuscular y subcutáneo garantice una liberación gradual del principio farmacéutico activo.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar de manera intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administran en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de las dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Normalmente, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes, o vehículos farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados en el presente documento como vehículos farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista, *por ejemplo*, comprimidos orales, cápsulas, elixires, y jarabes, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

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

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles, como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituida con restos 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, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos, y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Pueden usarse diluyentes similares para fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para enmascarar el sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de manera entérica para la desintegración selectiva en el tubo gastrointestinal.

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

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

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

- 5 Cuando los compuestos de esta 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 en comprimidos, los compuestos de esta invención pueden estar generalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a 100 miligramos por unidad de dosificación. y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos por unidad de dosificación.
- 10 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo orientativo, 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, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.
- 15 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, normalmente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 miligramo del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente, y en el caso de agentes trombolíticos, la dosificación usual del agente trombolítico cuando se administra en solitario, se puede reducir en aproximadamente un 50-80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.
- 20 Particularmente, cuando se proporciona como una única unidad de dosificación, existe un potencial para una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una única unidad de dosificación, estos se formulan de manera que, aunque los principios activos se combinen en una única unidad de dosificación, el contacto físico entre los principios activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo se puede recubrir de forma entérica. Al recubrir de forma entérica uno de los principios activos, es posible, no solamente minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino más bien se libere en los intestinos. Uno de los principios activos se puede también recubrir con un material que afecte una liberación sostenida a través del tracto gastrointestinal, y sirva también para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede recubrirse adicionalmente de forma entérica de tal forma que la liberación de este componente suceda solamente en el intestino. Todavía otro enfoque implicará la formulación de un producto de combinación en el que un componente se recubre con un polímero de liberación entérica y/o sostenida, y el otro componente también se recubre con un polímero tal como uno de grado de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados que se conocen en la técnica, con el fin de separar además los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.
- 25 Estas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya sea administrados en una forma de dosis unitaria o administrados en forma separadas pero al mismo tiempo por la misma forma, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, una vez equipados con la presente divulgación.
- 30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre abridores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de intercambiadores de hidrógeno sódico, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes antiansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiúlceras y de enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico, y agentes que imitan el precondicionamiento isquémico y/o miocardio aturdido, o una combinación de los mismos.
- 35 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más 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 de los canales de calcio, un bloqueante de los canales de potasio, un agente reductor del colesterol/lípidos, o una combinación de los mismos.
- 40 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre warfarina, heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso

molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno; naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa, y estreptocinasa. o una combinación de los mismos.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas de receptor de ETA, antagonistas del receptor dual de ETA/AT-1, inhibidores de la renina (alisquerina) e inhibidores de la vasopepsidasa, un agente antiarrítmico
10 seleccionado de los inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de trombina, activadores de antitrombina III, activadores de cofactores de heparina II, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, antagonistas del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activadores de la trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, e inhibidores del factor Xa, o un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueadores GPIIb/IIIa, bloqueadores GP Ib/IX, antagonistas del receptor activado por proteasas (PAR-1), antagonistas del receptor activado por proteasas 4 (PAR-4), antagonistas del receptor E3 de prostaglandina E2, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores de fosfodiesterasa-III, P2Y₁, antagonistas de receptores, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1, y aspirina, o una combinación de los mismos.

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

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

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

35 Los compuestos que pueden administrarse en combinación con los compuestos la presente invención incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, agentes antitrombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipidémicos, agentes antihipertensivos, y agentes anti-isquémicos.

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

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

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

Un ejemplo preferido es una combinación tripple de un compuesto de la presente invención, aspirina, y otro agente antiplaquetario. Preferiblemente, el agente antiplaquetario es clopidogrel o prasugrel, más preferiblemente clopidogrel.

5 La expresión inhibidores de trombina (o agentes antitrombina), como se usa en el presente documento, representa inhibidores de la trombina de serina proteasa. Inhibiendo la trombina, se interrumpen diversos procesos mediados por trombina, tal como la activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas, y/o la secreción de contenido de gránulos plaquetarios, incluyendo serotonina) y/o la formación de fibrina. El experto en la técnica conoce diversos inhibidores de trombina, y estos inhibidores se contemplan para su uso en
10 combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837, y los desvelados en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y de péptido de ácido borónico, tal como derivados de ácido α -aminoborónico C-terminal de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y análogos correspondientes de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye
15 derivados o análogos adecuados de hirudina, a los que se hace referencia en el presente como hirulogos, tal como la disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, representa agentes que lisan los coágulos de sangre (trombos). Dichos agentes incluyen activador del plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas de los mismos, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa, y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores de activador de plasminógeno de tejido), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina, y complejo activador de
25 estreptocinasa-plasminógeno anisoilado, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, refiere al complejo activador de la estreptocinasa del plasminógeno anisoilado, como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea n.º 028.489. El término urocinasa, como se usa en el presente documento, pretende representar la urocinasa tanto de cadena dual como sencilla, refiriéndose la última en el presente documento también como prourocinasa.

30 Como ejemplos de agentes reductores de colesterol/lípidos apropiados y terapias de perfil lipídico para su uso en combinación con los compuestos la presente invención, se incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) (por ejemplo, inhibidores HOE-402, PCSK9), sequestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados de
35 los mismos (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores GPR109B (receptor de ácido nicotínico), derivados de ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores alfa de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), moduladores PPARdelta (por ejemplo, GW-501516), moduladores PPARgamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen múltiple funcionalidad para modular las actividades de diversas combinaciones de PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta, probucol o derivados de los mismos (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador de tipo Niemann-Pick C1 (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de escualeno sintasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o mezclas de los mismos, inhibidores de acil coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores
45 duales de ACAT1/2, inhibidores ileales del transporte de ácido biliar (o inhibidores apicales del transmite de ácido biliar codependiente de sodio), inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, moduladores alfa del receptor X del hígado (LXR), moduladores de LXRbeta, moduladores alfa/beta de LXR duales, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (por ejemplo, sitostanol éster usado en margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial, y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte inverso de colesterol (por ejemplo, derivados de apoAI o miméticos peptídicos de apoAI).

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en ensayos de diagnóstico que implican 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 substrato

cromogénico relevante, 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 soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, entonces se concluirá que el Factor XIa estaba presente.

5 Los compuestos selectivos y extremadamente potentes de la presente invención, aquellos que tienen valores de K_i menores de o iguales a $0,001 \mu\text{M}$ contra la proteasa diana y mayores de o iguales a $0,1 \mu\text{M}$ frente a otras proteasas, también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican la cuantificación de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, la cantidad de Factor XIa en muestras de suero
10 podrá determinarse por la titulación cuidadosa de la actividad de proteasa en presencia del sustrato cromogénico relevante, S2366, con un inhibidor del Factor XIa potente y selectivo de la presente invención.

La presente invención también incluye un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación pretende incluir, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención,
15 comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar
20 en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. Que se ubica dentro del primer y segundo recipiente significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

25 El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para fabricar, almacenar, enviar, y/o para la venta individual/a granel. El primer recipiente pretende incluir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar, o distribuir un producto farmacéutico.
30

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

40 El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información mencionada se determinará normalmente por la agencia reguladora a cargo del área en el que se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Preferentemente, el prospecto indica específicamente las indicaciones para las cuales la composición farmacéutica se ha aprobado. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en el mismo. Preferentemente, el prospecto es
45 un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, película, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se ha formado (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de las realizaciones ilustrativas que se dan para ilustrar la invención y no pretenden limitar la misma. Los siguientes
50 Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

VI. SÍNTESIS GENERALES, INCLUYENDO ESQUEMAS

55 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por muchos métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas de síntesis general para preparar los compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que puede usar un experto en el técnica para preparar los compuestos desvelados en el presente documento. Los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas de las síntesis se
60 pueden realizar en una secuencia alterna para obtener el compuesto o compuestos deseados.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados con los métodos descritos en los esquemas generales se proporcionan en la sección de intermedios y ejemplos expuesta en lo sucesivo en el presente documento. Los compuestos a modo de ejemplo se preparan normalmente en forma de mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homoquirales se puede realizar a temperatura ambiente mediante las técnicas conocidas
65

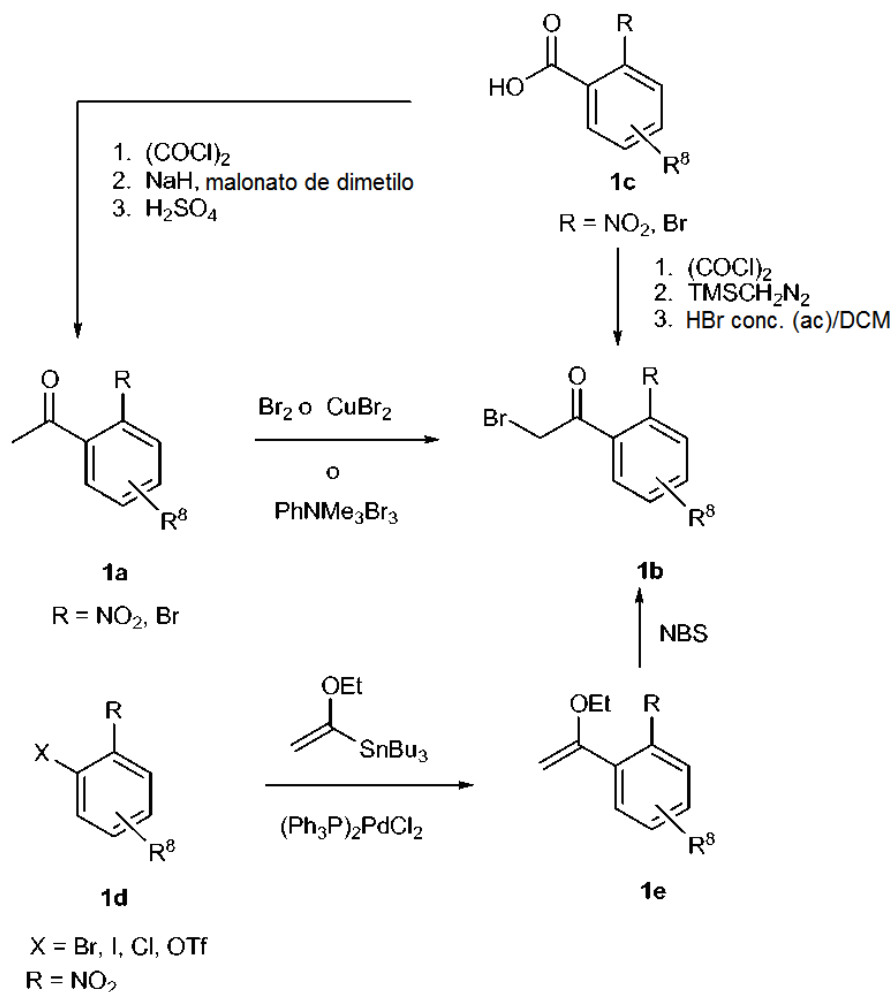
por un experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar mediante la separación de productos racémicos por medio de HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo se pueden preparar con los métodos conocidos para obtener productos enriquecidos en forma enantiomérica. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los intermediarios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, lo cual proporciona productos enriquecidos en forma enantiomérica tras la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o por variaciones en los mismos como se aprecia por los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o en una mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Se entenderá por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que, otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en el campo es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una explicación con autoridad que describe muchas alternativas para el médico experto es Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a Edición, Wiley-Interscience (2006)).

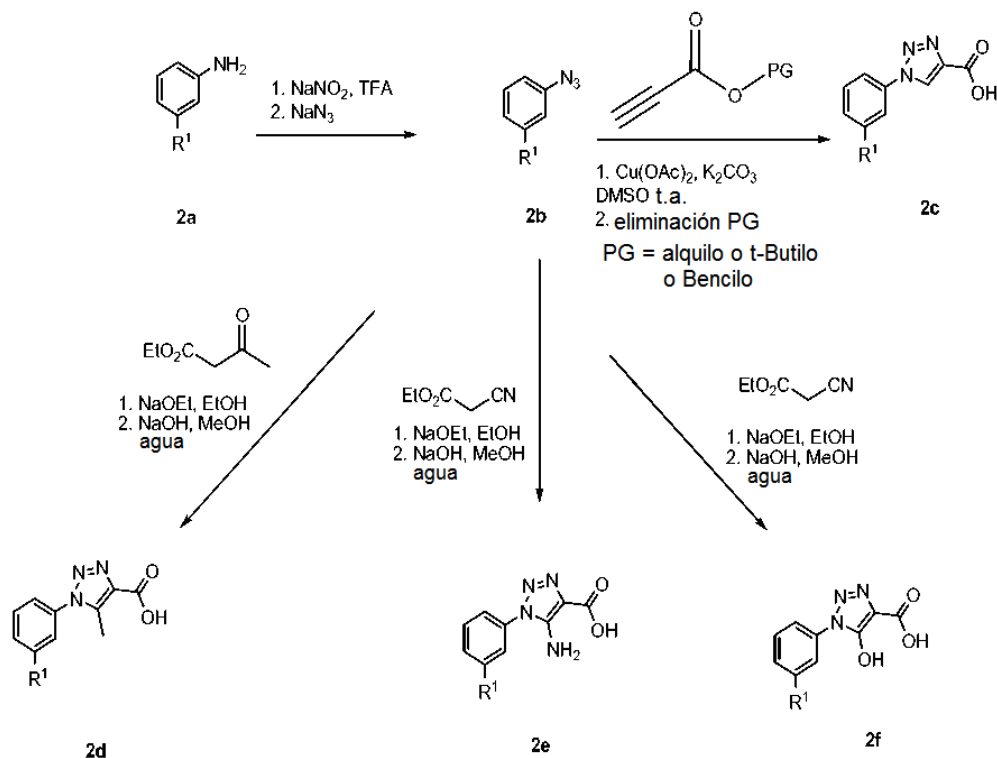
Ciertos análogos de 2-bromoacetofenona (1b) que no están disponibles en el mercado pero se usan en la presente invención, pueden sintetizarse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado como se describe en el Esquema 1. Los derivados de acetofenona 1a se pueden tratar con un reactivo de bromación tal como bromo en un disolvente tal como CHCl_3 para dar 1b. Como alternativa, los derivados de acetofenona 1a se pueden tratar con bromuro de cobre (II) en un disolvente tal como EtOAc a temperatura elevada o tribromuro de feniltrimetilamonio en un disolvente tal como THF a baja temperatura para proporcionar 1b. Los derivados de ácido benzoico 1c se pueden tratar secuencialmente con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado, tal como DCM, que contiene unas gotas de DMF, y después se trata con trimetilsilildiazometano en un disolvente adecuado o combinación de disolventes, tales como ACN y hexano. El intermedio diazocetona se aísla y se trata con ácido bromhídrico acuoso y DCM para proporcionar 1b. Como alternativa, los derivados de ácido benzoico 1c pueden convertirse en los derivados de acetofenona 1a en tres etapas como se describe en el Esquema 1. Como alternativa, el acoplamiento de Stille entre un haluro de arilo o triflato adecuadamente sustituido y tributil- (1-etoxivinil)estannano con un catalizador de paladio tal como dicloruro de *bis*-(trifenilfosfina)paladio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a temperatura elevada produce el enol éter 1e, que después se puede convertir en 1b con N-bromosuccinimida.

Esquema 1



Los ácidos triazol de esta invención, tales como 2c, 2d, 2e, 2f pueden prepararse fácilmente a partir de anilinas fácilmente accesibles en un proceso de tres etapas descrito en el Esquema 2. La formación del intermedio arilazida (2b) a través de diazotización y desplazamiento con azida sódica seguido de condensación con compuestos acetilénicos apropiados y la eliminación de los grupos protectores conocidos por los expertos en la técnica debe proporcionar intermedios tales como 2c. La condensación de las arilazidas con malonatos o cetoésteres seguido de hidrólisis debe proporcionar los intermedios de esta invención tales como 2d, 2e y 2f. En los casos en los que las anilinas no están disponibles, se pueden usar los ácidos arilcarboxílicos correspondientes que se convierten entonces a las anilinas a través de transposición de Curtius. Como alternativa, los intermedios de haloarilo pueden litiarse a través de BuLi y reaccionar con CO_2 para proporcionar los ácidos carboxílicos correspondientes que después pueden convertirse en las anilinas como se describe a continuación.

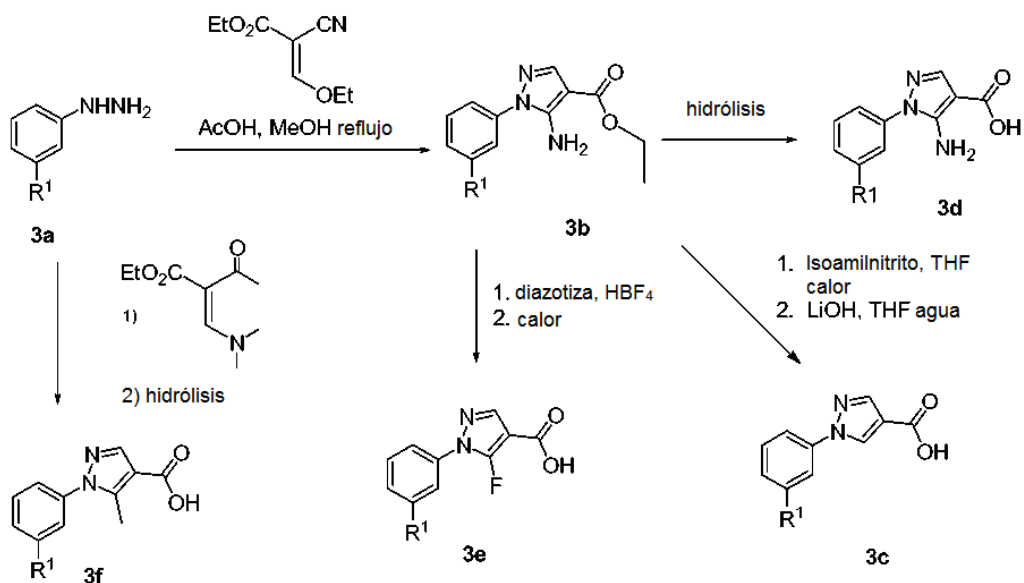
Esquema 2



- 5 La hidrazina sustituida (3a) de esta invención puede obtenerse a partir de fuentes comerciales o puede prepararse a partir de las correspondientes anilinas mediante diazotación seguida de reducción con cloruro de estaño. Estas pueden hacerse reaccionar directamente o después de aislamiento con un malononitrilo apropiado para proporcionar aminopirazol tal como el compuesto 3b. El tratamiento de 3b con nitrito de isoamilo en THF a temperaturas elevadas debe proporcionar el intermedio de pirazol requerido que se hidroliza para proporcionar intermedios de ácido pirazol de esta invención tales como 3c. Además, los intermedios amino pirazol de esta invención que pueden obtenerse por hidrólisis del éster darán 3d. La diazotización del resto amino como en 3b en ácido fluorobórico seguido de calentamiento a alta temperatura debe proporcionar entonces intermedios de fluoropirazol tales como 3e. Las hidrazinas apropiadamente sustituidas se pueden condensar con 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de (E)-etilo para dar, después de la hidrólisis, los derivados de metil pirazol 3f.

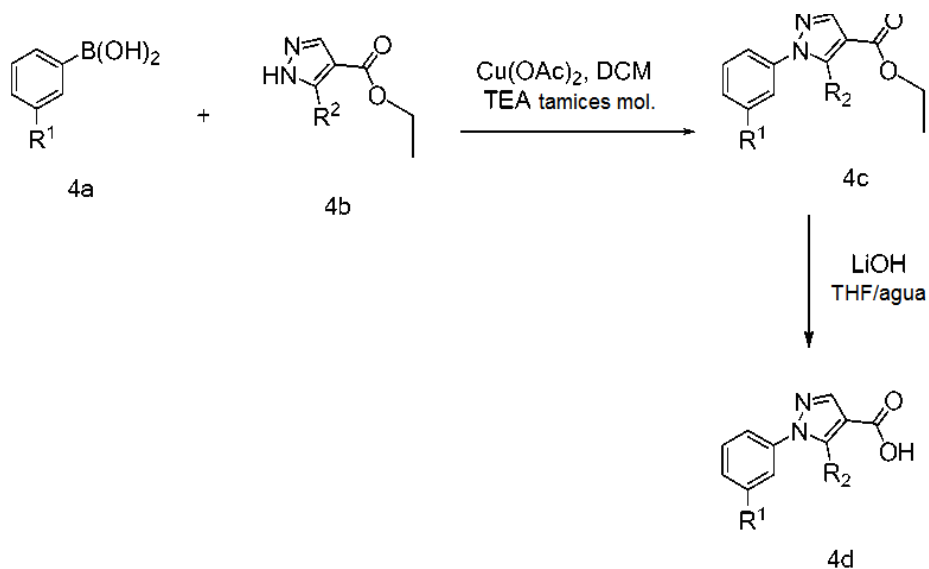
15

Esquema 3



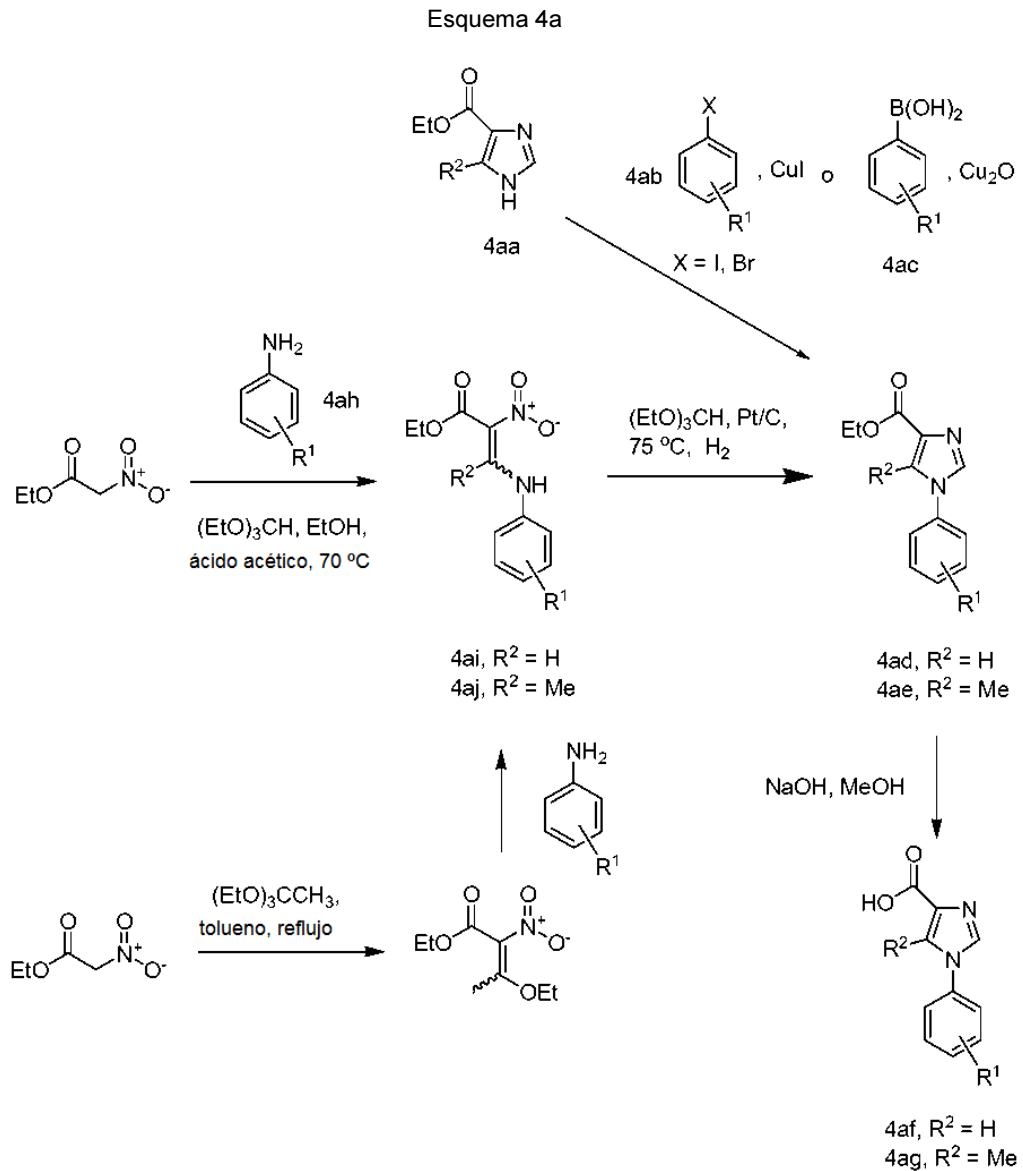
También se pueden obtener enfoques alternativos de pirazoles mediante el acoplamiento Chan-Lam como se muestra en el Esquema 4. El pirazol requerido (4b) y los ácidos borónicos (4a) adecuadamente sustituidos están disponibles comercialmente. Como alternativa, estas entidades podrían acoplarse mediante la metodología de acoplamiento de Ullman con CuI, K₂CO₃ en DMSO a 130 °C. En estos casos, los derivados del ácido borónico estarían sustituidos con los bromuros o yoduros de arilo.

Esquema 4



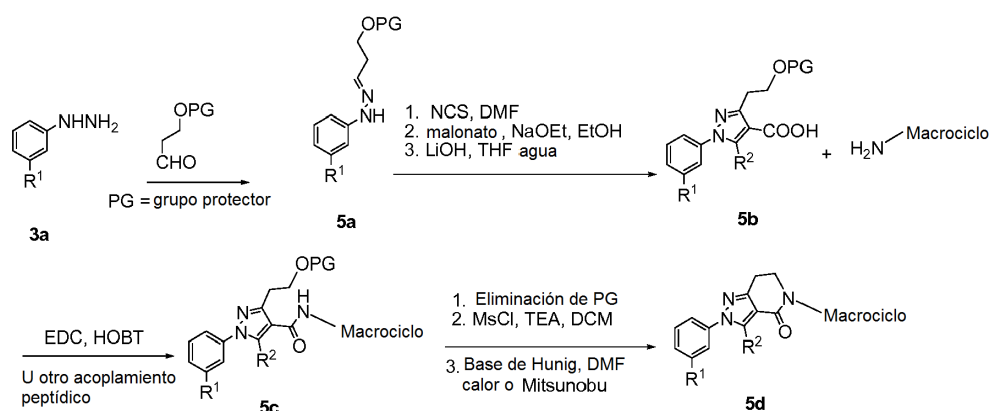
10 Los ácidos de imidazol de esta invención tales como 4af y 4ag, pueden prepararse como se indica en el Esquema 4a. El acoplamiento de Ullman entre un imidazol 4aa apropiadamente sustituido y un haluro de arilo 4ab adecuadamente sustituido puede proporcionar los derivados de imidazol 4ad y 4ae en una etapa. La hidrólisis del éster generará los ácidos imidazol 4af y 4ag. Como alternativa, se puede acoplar un imidazol apropiadamente sustituido 4aa a un ácido arilborónico apropiadamente sustituido 4ac usando un procedimiento modificado descrito por Sreedhar (Synthesis, 5:795 (2008)). Pueden conseguirse enfoques alternativos de los derivados de imidazol 4ad y 4ae usando un procedimiento modificado descrito por Gomez-Sanchez (J. Heterocyclic Chem., 24:1757 (1987)). La condensación del nitroacetato de etilo, ortoformiato de trietilo y una anilina apropiadamente sustituida (4ah) puede proporcionar 3-arilamino-2-nitroacrilato de etilo 4ai. Los derivados de 3-arilamino-2-nitrocrotonato de etilo 4aj pueden prepararse haciendo reaccionar 3-etoxi-2-nitrocrotonato de etilo con una anilina 4ah apropiadamente sustituida. La reacción de los compuestos 4ai y 4aj con ortoformiato de trietilo y platino sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno a temperatura elevada puede producir los derivados de imidazol 4ad y 4ae. La hidrólisis del éster generará los ácidos imidazol 4af y 4ag.

25



Los compuestos intermedios de pirazol bicíclicos de esta invención se pueden construir a través de la metodología descrita en el Esquema 5. La reacción de la hidrazina (3a) con un aldehído apropiado debe proporcionar la hidrazona 5a que después de la cloración con NCS seguida de condensación con un malonato apropiado, debe conducir a un pirazol tal como 5b. El acoplamiento del ácido requerido con aminas macrocíclicas de esta invención debe conducir a carboxamida pirazol 5c que puede convertirse en los compuestos de esta invención a través de métodos descritos o conocidos por los expertos en la técnica.

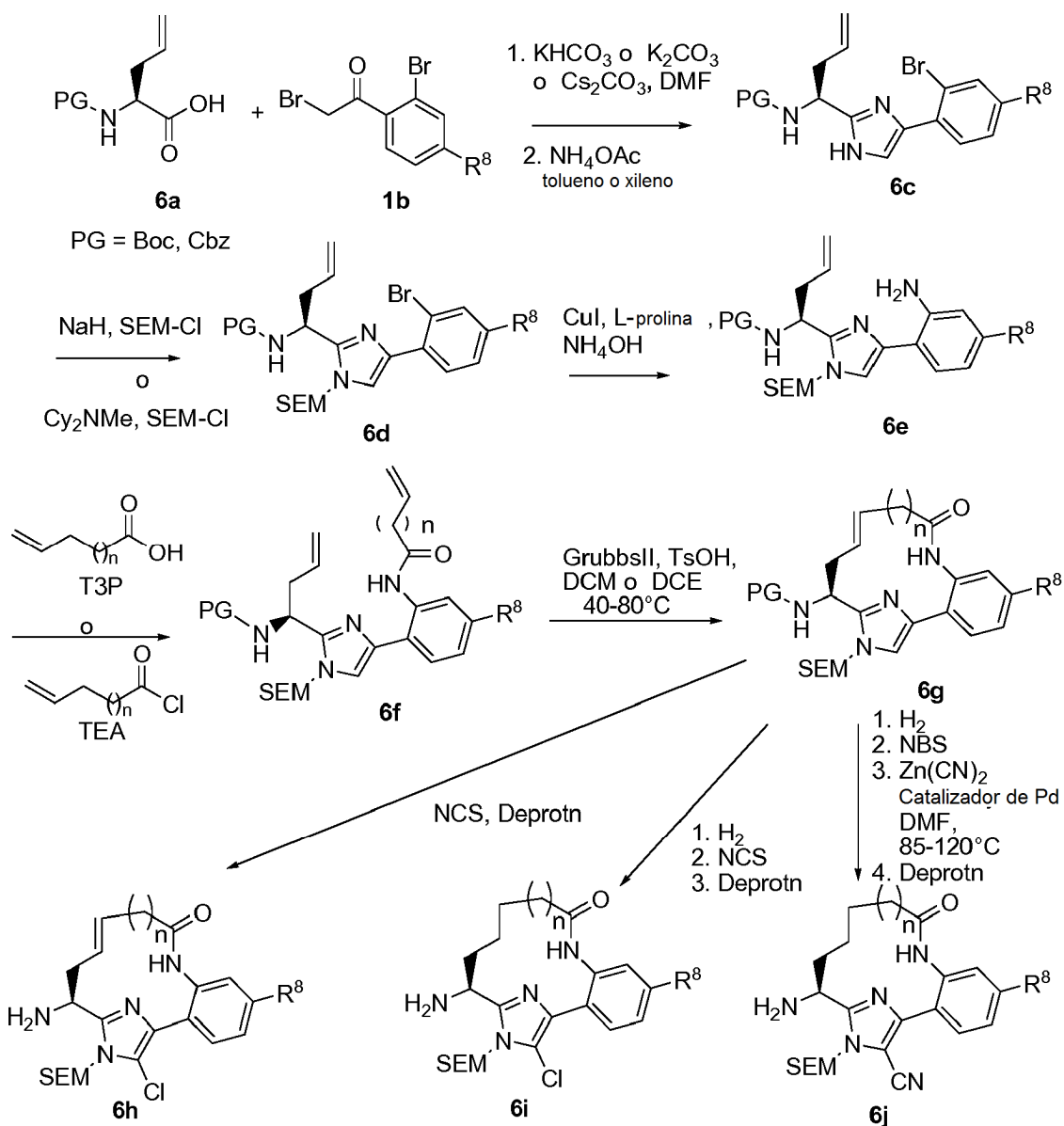
Esquema 5



- 5 Los intermedios para la preparación de compuestos de esta invención en los que el anillo B es un anillo de imidazol, se pueden preparar a partir de una alilglicina N-protegida apropiadamente (6a) de acuerdo con el método general descrito en el Esquema 6 (Contour-Galcerá et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11(5):741-745 (2001)). La condensación de 6a con una bromoacetofenona adecuadamente sustituida (1b) en presencia de una base adecuada tal como bicarbonato de potasio, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un disolvente adecuado tal como DMF proporciona un intermedio cetoéster que puede ciclarse para proporcionar un imidazol (6c) por calentamiento en presencia de exceso de acetato de amonio en un disolvente tal como tolueno o xileno. Esta última transformación se puede llevar a cabo convenientemente a pequeña escala a 160 °C en un reactor de microondas o a escala mayor mediante reflujo de la mezcla mientras se elimina el agua a través de un purgador Dean-Stark. El intermedio de imidazol resultante (6c) se protege entonces mediante tratamiento con SEM-C1 en presencia de una base tal como hidruro sódico o dicitohexilmetilamina en un disolvente tal como THF o DCM. El bromuro de arilo (6d) se convierte entonces en la anilina correspondiente (6e) por calentamiento en un recipiente sellado con exceso de hidróxido amónico, en presencia de yoduro de cobre, una base tal como Cs₂CO₃ y una cantidad catalítica de prolina en DMSO como disolvente. La acilación de 6e con el ácido alquenoico apropiado y un agente de acoplamiento tal como reactivo T3P o BOP, o como alternativa, por tratamiento con un cloruro de ácido alquenoico en presencia de una base tal como TEA o DIEA, proporciona el dieno 6f, el cual experimenta metátesis de cierre de anillo por calentamiento en solución diluida en presencia de ácido p-toluensulfónico y catalizador Grubbs II en un disolvente adecuado tal como DCM o DCE para proporcionar el macrociclo correspondiente (6g) (*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003)). Como alternativa, el RCM se puede ejecutar en un microondas a temperaturas elevadas sin pTsOH. La cloración en el anillo de imidazol con NCS, o la reducción inicial del doble enlace seguida de cloración, y la desprotección proporcionan los intermedios 6h y 6i, respectivamente. Como alternativa, para los compuestos en los que R₁₀ = CN, la hidrogenación catalítica de 6g seguida de bromación con NBS a temperatura ambiente y la posterior cianación y desprotección catalizada por paladio proporcionan el intermedio 6j. Los intermedios 6h-j pueden convertirse en compuestos de esta invención siguiendo las etapas descritas en el Esquema 15.

30

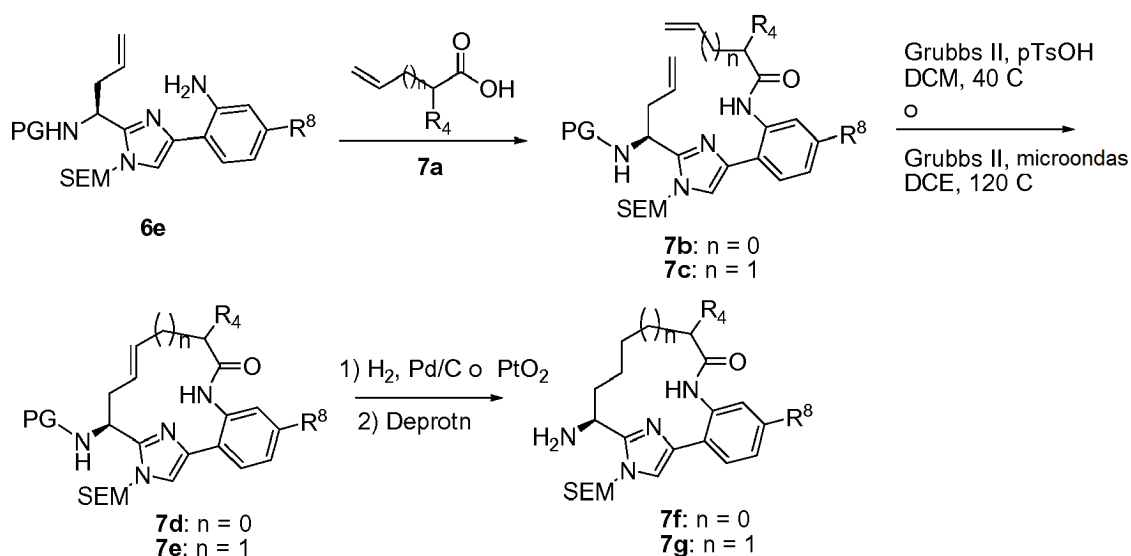
Esquema 6



- 5 Los intermedios de macrociclo amida que contienen imidazol representativos útiles para la síntesis de compuestos de esta invención se describen en el Esquema 7. La anilina 6e puede acoplarse con un ácido carboxílico apropiadamente sustituido 7a usando anhídrido de ácido propano fosónico (T3P) para dar la amida 7b (n = 0) y 7c (n = 1). Usando un procedimiento modificado descrito por Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)), 7b y 7c, después del pretratamiento con p-TsOH para formar el ión imidazolinio, se pueden ciclar mediante metátesis de cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un disolvente adecuado, tal como DCM, DCE, o tolueno a temperatura elevada, para dar los macrociclos que contienen imidazol 7d (n = 0) y 7e (n = 1). El alqueno puede entonces reducirse con hidrógeno sobre paladio sobre carbono o óxido de platino y la posterior desprotección con TFA en DCM proporciona la amina 7f y 7g. Los compuestos de las fórmulas 7f y 7g pueden convertirse en compuestos de esta invención de acuerdo con el Esquema 15.

15

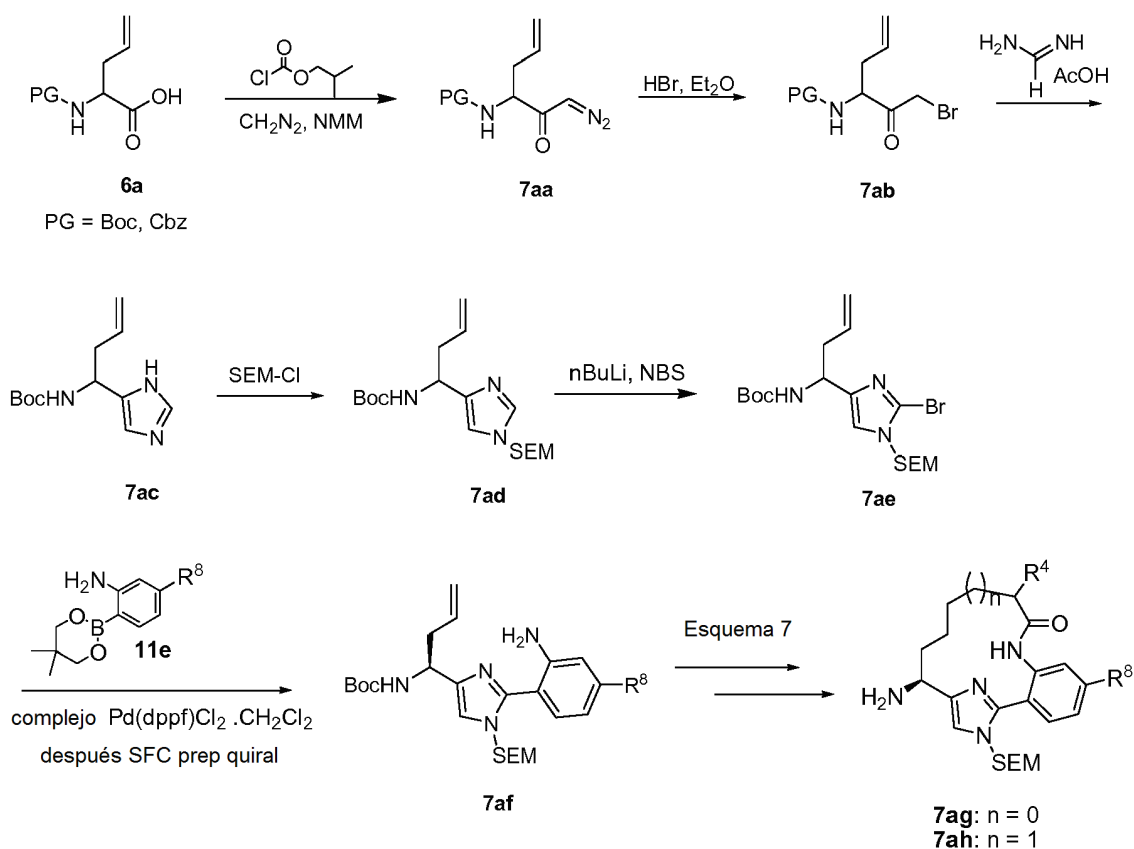
Esquema 7



- 5 Los intermedios de macrociclo amida que contienen imidazol regioisoméricos representativos útiles para la síntesis de compuestos de esta invención se describen en el Esquema 7a. Una alilglicina apropiadamente N-protegida 6a se puede convertir en la bromo cetona 7ab en dos etapas. La condensación de 7ab con formamida a temperatura elevada genera el imidazol 7ac. El imidazol 7ac puede ser protegido con SEM-C1 y luego la desprotonación con nBuLi y el posterior enfriamiento con NBS proporciona el bromo imidazol 7ae. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre bromoimidazol 7ae y un ácido o éster de arilo o heteroaril borónico apropiadamente sustituido 11e en presencia de una base tal como K₃PO₄ usando un precatalizador, tal como el complejo Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂, proporciona, después de la separación de los enantiómeros, la anilina 7af. La anilina 7af puede convertirse en 7ag y 7ah de acuerdo con el Esquema 7. Los compuestos de las fórmulas 7ag y 7ah pueden convertirse en compuestos de esta invención de acuerdo con el Esquema 15.
- 10

15

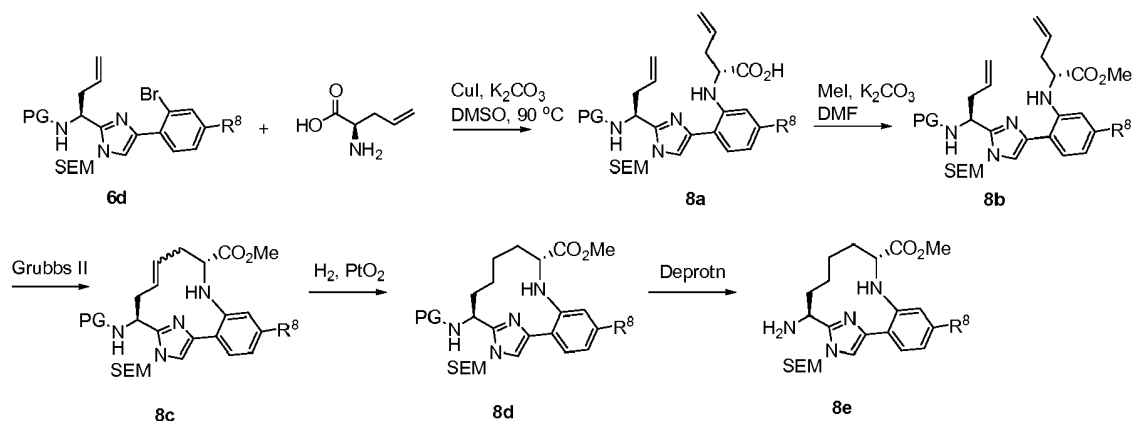
Esquema 7a



5 Como alternativa, los macrociclos que contienen imidazol de esta invención se pueden obtener a partir del intermedio 8e de acuerdo con el Esquema 8. La reacción de acoplamiento de tipo Ullmann del compuesto 6d y alilglicina, seguida de metilación del ácido proporcionará el análogo de anilina extendido 8b. La metátesis de cierre del anillo del dieno 8b usando el catalizador Grubbs II proporcionará la olefina macrocíclica 8c. Después, la olefina macrocíclica 8c puede convertirse en el intermedio clave 8e mediante hidrogenación y desprotección selectiva del grupo protector de amina del compuesto 8d. La amina 8e puede convertirse en el correspondiente carbamato cíclico u otros análogos siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 15. El otro diastereómero en la posición del éster metílico también se puede preparar de la misma manera que se ha descrito anteriormente.

10

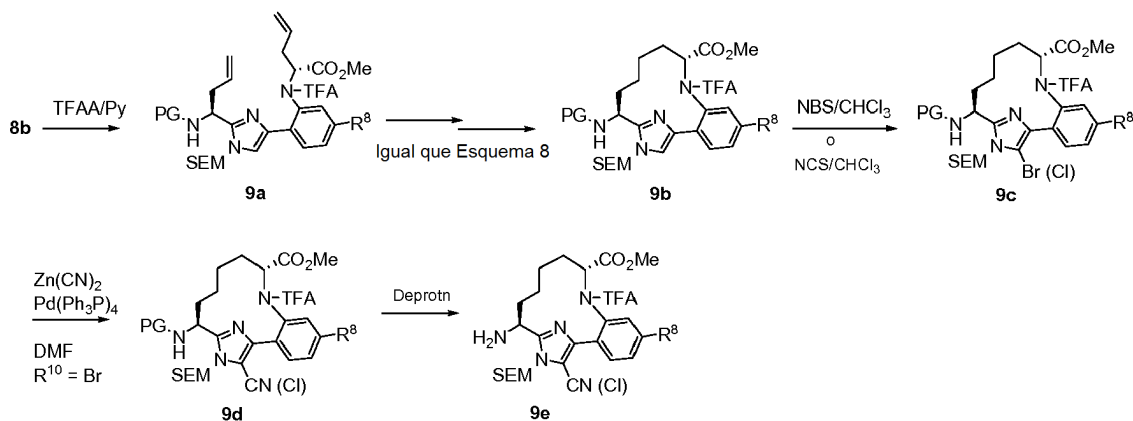
Esquema 8



15 El análogo de ciano o cloro imidazol del intermedio 8e puede obtenerse mediante una secuencia ligeramente modificada del Esquema 9. El nitrógeno de anilina en el compuesto 8b puede protegerse con un grupo trifluoroacetilo (TFA) con el fin de suprimir la bromación/cloración en el grupo fenilo durante la conversión del compuesto 9b en 9c. Siguiendo la misma secuencia que se ha descrito en el Esquema 8, la anilina protegida resultante 9a se puede

convertir en el compuesto macrocíclico 9c. La bromación o cloración de 9b con NBS o NCS proporciona respectivamente los intermedios 9c. Para los compuestos en los que R¹⁰ es CN, el bromuro 9c se convierte en cianoimidazol 9d por cianación catalizada por paladio como se describe en el Esquema 6 anterior. La eliminación selectiva del grupo protector de amina del compuesto 9d proporciona los intermedios de amina 9e. Por ejemplo, un grupo protector Boc se puede eliminar selectivamente en condiciones ácidas suaves o térmicamente por calentamiento en trifluoroetanol en un microondas a 150 °C. El intermedio 9e puede convertirse en los compuestos finales descritos en esta invención de acuerdo con el Esquema 15.

Esquema 9

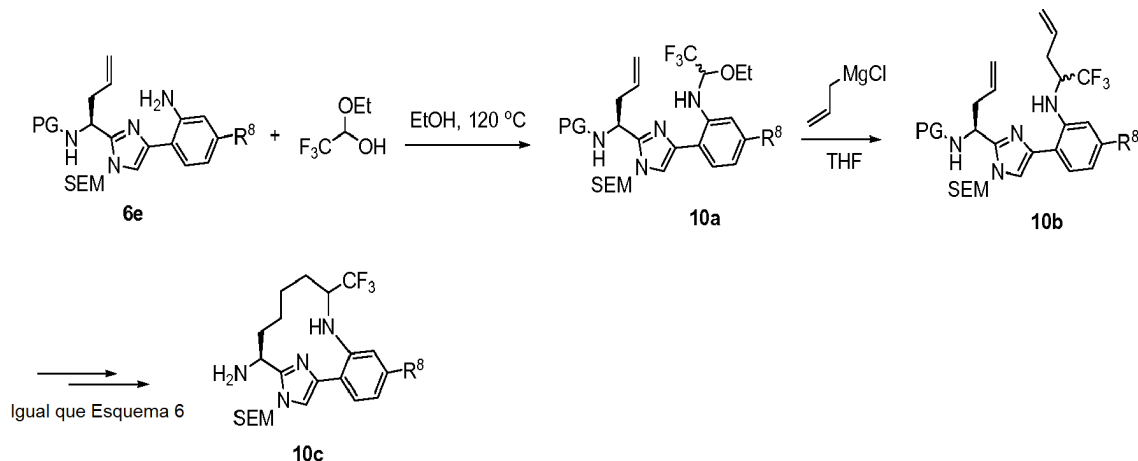


10

Como alternativa, los compuestos de imidazol de esta invención se pueden obtener a partir de intermedios de macrociclo sustituidos con trifluorometilo, 10c que pueden prepararse a partir de anilina 6e siguiendo la secuencia descrita en el Esquema 10. Una reacción de condensación de la anilina 6e con trifluoroacetaldehído etil-hemiacetal proporciona la amina 10a. El tratamiento de 10a con reactivo Grignard de alilo, proporciona la anilina 10b, que después se convierte en el compuesto diana 10c a través de la secuencia descrita en el Esquema 6.

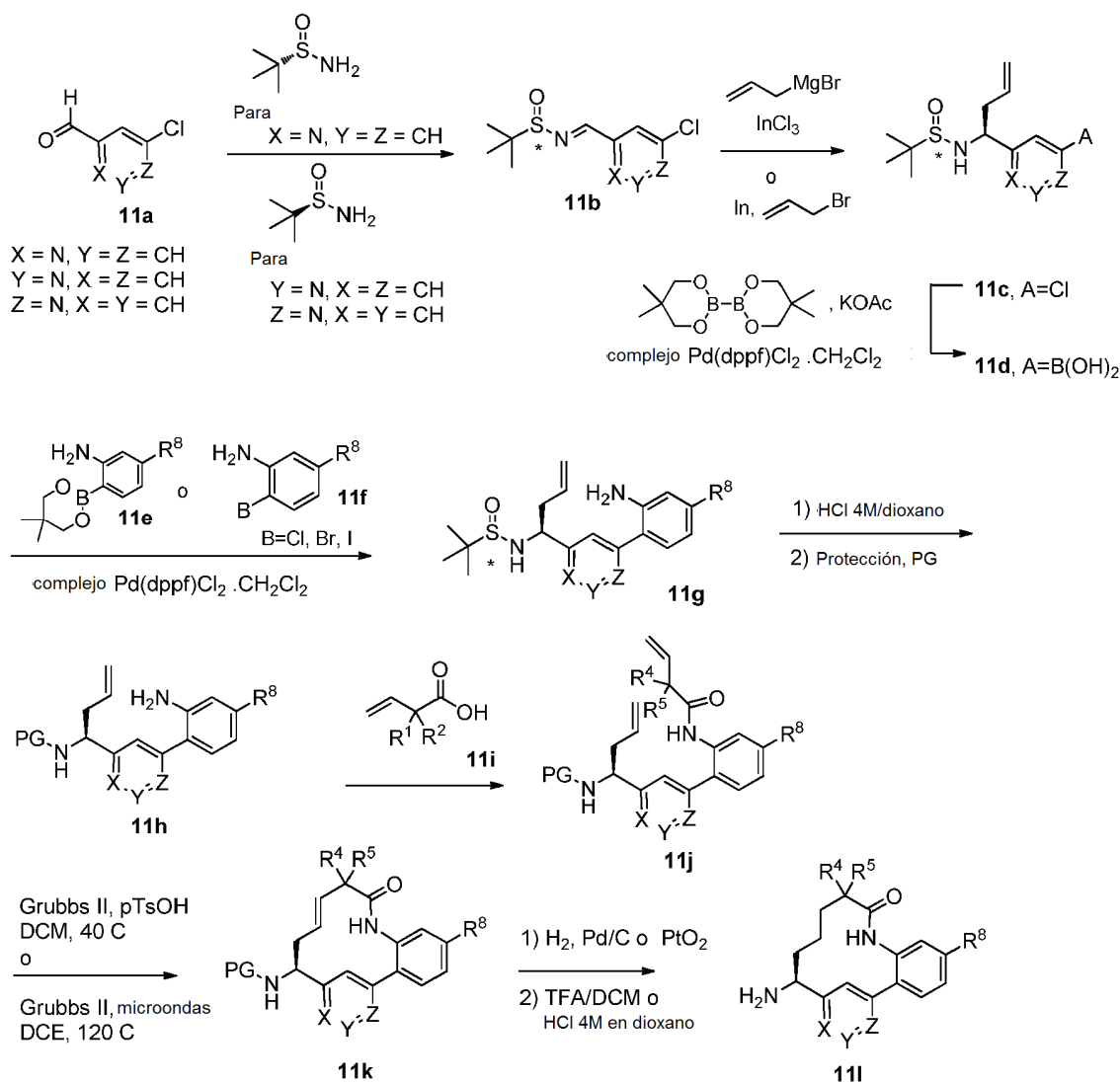
15

Esquema 10



20

Esquema 11



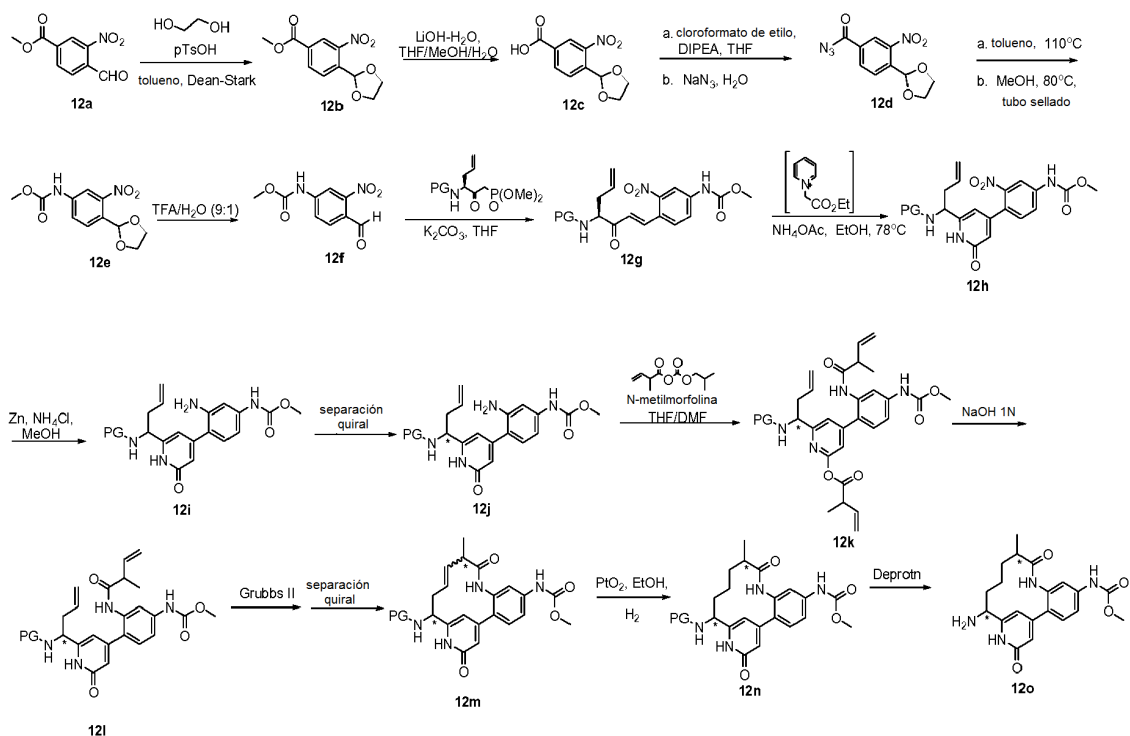
- Los compuestos representativos de esta invención donde el anillo B es un heterociclo de seis miembros (ejemplo - piridina) pueden obtenerse a partir de los intermedios **11l**, cuya síntesis se describe en el Esquema 11. La condensación del aldehído **11a** (X = N) preparado de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (Synthesis, 991 (1996)), con (S)-2-metil-propano-2-sulfonamida en presencia de sulfato de cobre anhidro en un disolvente, tal como DCM, da la sulfonimina **11b** (Ellman, J., J. Org. Chem., 64:1278 (1999)). Usando un procedimiento modificado descrito por Kuduk (Tetrahedron Letters, 45:6641 (2004)), pueden añadirse reactivos de Grignard adecuadamente sustituidos, por ejemplo, bromuro de alilmagnesio, a la sulfonimina **11b** para dar una sulfonamida **11c**, en forma de una mezcla de diastereómeros que puede separarse en diversas fases de la secuencia. La diastereoselectividad para la adición de bromuro de alilmagnesio a la sulfonimina **11b** puede mejorarse empleando cloruro de indio (III) de acuerdo con un procedimiento modificado de Xu (Xu, M-H, Organic Letters, 10(6): 1259 (2008)). El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina **1c** y un ácido o éster de aril o heteroaril borónico apropiadamente sustituido **11e** en presencia de una base tal como fosfato potásico, en una mezcla de disolvente, tal como DMSO y H₂O, o DMF, usando un precatalizador tal como complejo de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, proporciona **11g**. Como alternativa, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre ácido borónico **11d** y un haluro de arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido **11f** puede usarse para preparar **11g**. La interconversión del grupo protector puede realizarse en dos etapas para dar **11h**. Como alternativa, la interconversión del grupo protector puede tener lugar inicialmente en **11c** seguido del acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Después, la anilina **11h** puede acoplarse con un ácido carboxílico apropiadamente sustituido **11i** usando T3P y una base, tal como piridina, para dar la amida **11j**. Usando un procedimiento modificado descrito por Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)), **11j**, después del pretratamiento con ácido p-toluenosulfónico para formar el ión piridinio, se pueden ciclar mediante metátesis de cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un disolvente adecuado, tal como DCM, DCE, o tolueno a temperatura elevada, para dar el macrociclo que contiene piridina **11k**. El alqueno puede reducirse con

hidrógeno en paladio sobre carbono u óxido de platino, y la posterior desprotección con TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano proporciona la amina **11i**. Los compuestos de las fórmulas **11i** se pueden convertir en compuestos de esta invención de acuerdo con el Esquema 15.

- 5 También pueden prepararse macrociclos que contienen piridina adicionales útiles para la síntesis de compuestos de esta invención de acuerdo con el Esquema 11. En los casos en los que el núcleo de piridina es una 4-piridina (Z = N) en lugar de la 2-piridina (X = N), la conversión de **11h** en **11j** puede realizarse fácilmente usando un cloruro de ácido de **11i**. Los intermedios de fórmulas **11g** donde $R^8 = \text{NO}_2$ pueden modificarse adicionalmente para dar intermedios donde $R^8 = \text{NH CO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$ antes del acoplamiento con el ácido **11i** o después del acoplamiento con ácido. La reducción del grupo nitro en un grupo amino se puede llevar a cabo con un agente reductor (por ejemplo, Zn-NH₄Cl) en un disolvente inerte (por ejemplo, MeOH) para dar un intermedio de fórmula **11g** donde $R^8 = \text{NH}_2$. Estos derivados de anilino pueden acoplarse con cloroalcanoatos de la fórmula ClCO₂-alquilo C₁₋₄ en presencia de una base (por ejemplo, DIEA) en un disolvente inerte (por ejemplo, DCM) para dar los intermedios donde $R^8 = \text{NH CO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$.

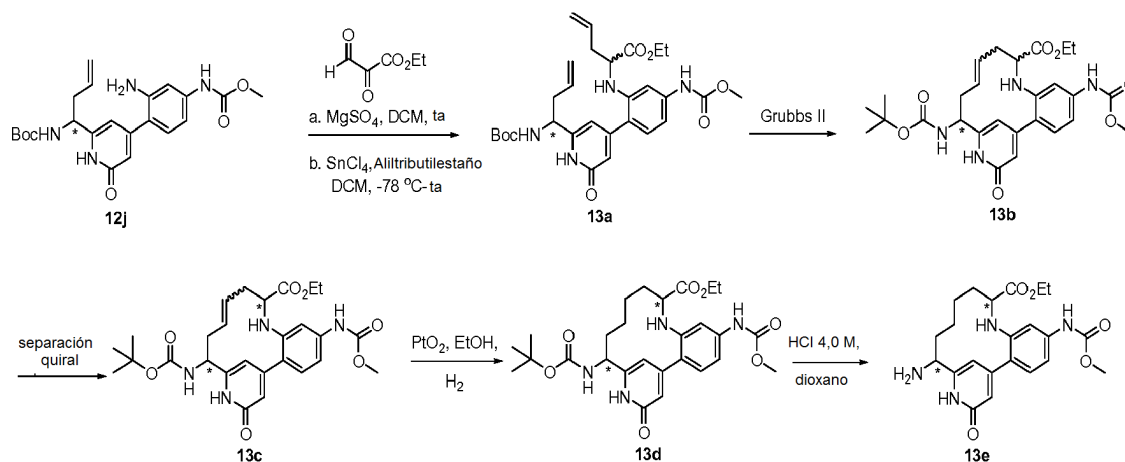
15

Esquema 12



- 20 El análogo de aminoéster **13e** se obtuvo a partir del intermedio clave **12j** siguiendo la secuencia descrita en el Esquema 13. La formación de iminas por etapas de **12j** con 2,3-dioxopropanoato de etilo seguido de la adición de aliltributylestano en condiciones de cloruro de estaño (IV) proporcionó el precursor RCM **13a**. Siguiendo la misma secuencia en el Esquema 12, **13a** puede convertirse en el intermedio crítico **13e** a lo largo de varias etapas. Otros intermedios macrocíclicos tales como **13e** en los que el éster se reemplaza con diversos sustituyentes también
- 25 pueden construirse de forma similar y después de la secuencia de reacciones descritas anteriormente, se pueden convertir en compuestos de esta invención de acuerdo con el Esquema 15.

Esquema 13



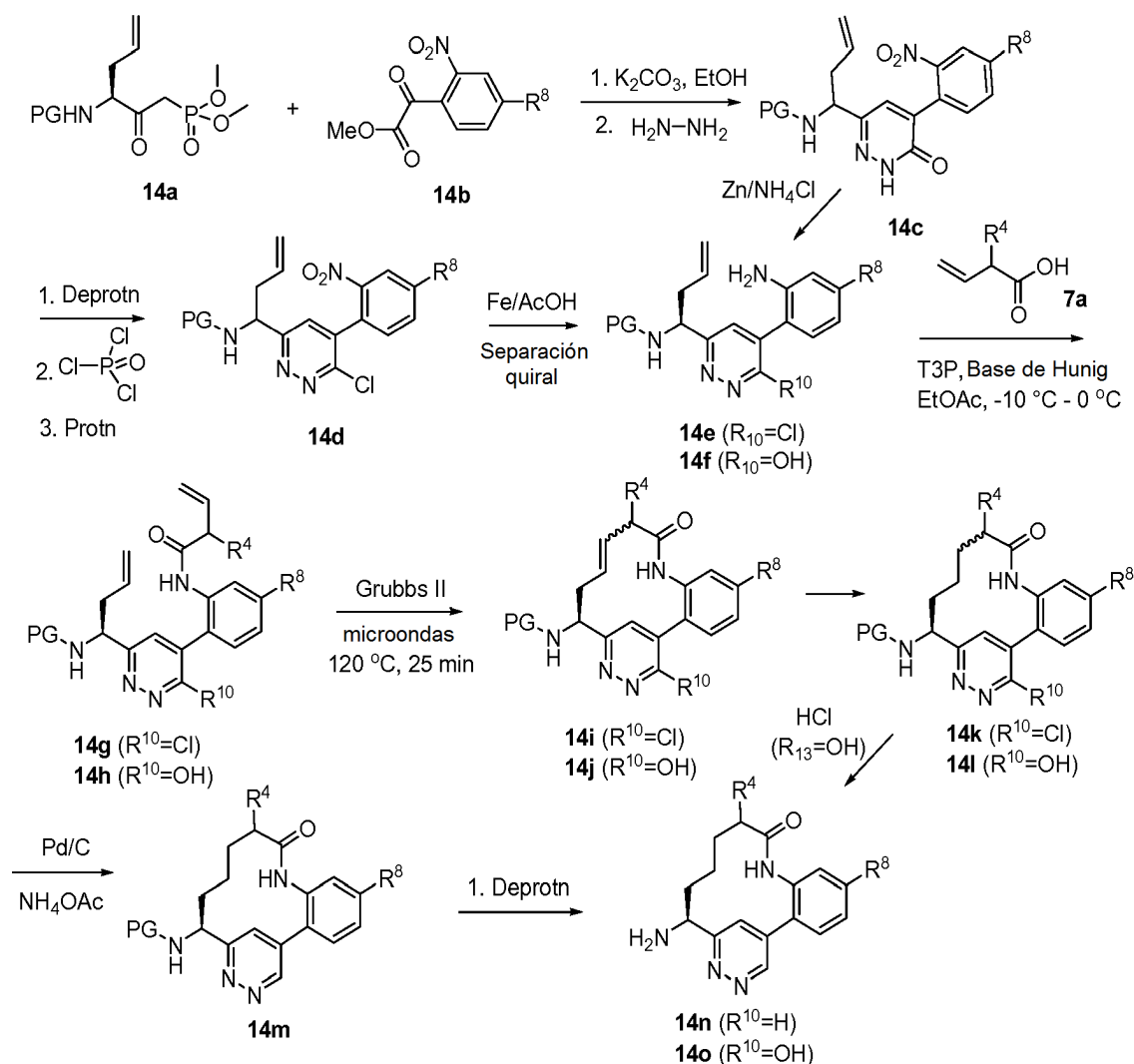
Los métodos para la síntesis de una gran diversidad de compuestos de piridina sustituidos útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención se conocen bien en la técnica y han sido ampliamente revisados. (Para ejemplos de métodos útiles para la preparación de materiales de partida de piridina véase: Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976); Abramovitch, R.A., ed., "Pyridine and Its Derivatives", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14(Suppl. 1-4), John Wiley & Sons, Nueva York (1974); Boulton, A.J. et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2:165-524, Pergamon Press, Nueva York (1984); McKillop, A., ed., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5:1-300, Pergamon Press, Nueva York (1996)).

En los casos en que los ácidos borónicos adecuadamente sustituidos no están comercialmente disponibles, se puede adoptar una modificación de este enfoque en la que un haluro de arilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro tal como bis(pinacolato)diboro o bis(neopentilglicolato)diboro para proporcionar los intermedios 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano o 5,5-dimetil-[1,3,2] dioxaborolano correspondientes usando el método de Ishiyama, T. et al. (*J. Org. Chem.*, 60(23):7508-7510 (1995)). Como alternativa, este mismo intermedio puede prepararse por reacción del haluro intermedio con el correspondiente dialcoxihidrobórano como se describe por Murata et al. (*J. Org. Chem.*, 62(19):6458-6459 (1997)). Los intermedios de pinacolato de boro se pueden usar en lugar de ácidos borónicos para el acoplamiento a los haluros o triflatos de arilo/heteroarilo o el intermedio de pinacolato de boro puede convertirse en los ácidos borónicos. Como alternativa, los ácidos borónicos correspondientes pueden prepararse mediante intercambio de metal-halógeno del haluro de arilo/heteroarilo, inactivación con un reactivo de trialcoxiborato y tratamiento acuoso para proporcionar los ácidos borónicos (Miyaura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995)).

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

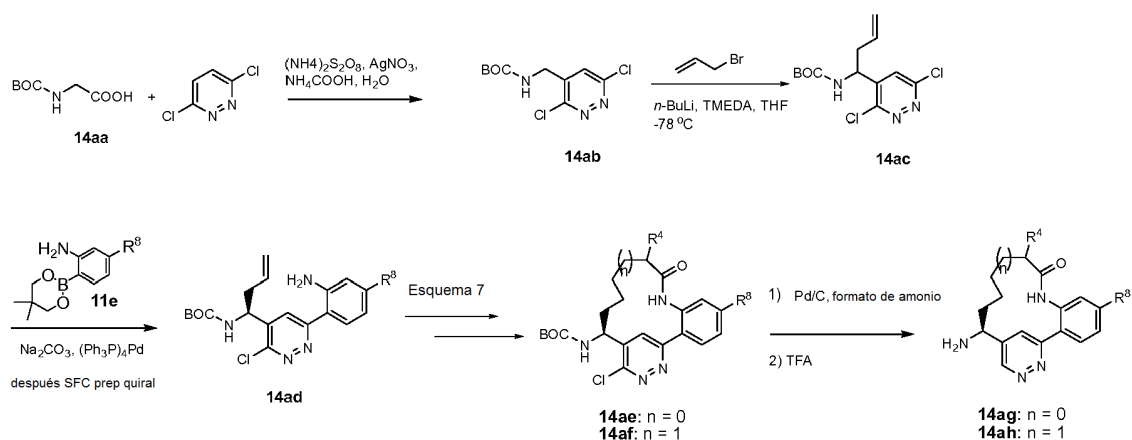
La piridazina adicional y los macrociclos que contienen piridazina pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 14. La condensación de la sal de potasio de 14a con un α -cetoéster 14b adecuadamente sustituido, que está comercialmente disponible o preparado utilizando un procedimiento modificado descrito por Domagala (*Tetrahedron Lett.*, 21:4997-5000), en un disolvente tal como THF, genera el derivado de cetona α,β -insaturada que puede condensarse con un derivado de hidrazina adecuadamente sustituido para dar la piridazina 14c. El grupo nitro puede entonces reducirse en la anilina 14f con cinc y NH_4Cl en metanol. La piridazina 14c puede convertirse en cloropiridazina 14d por desprotección del grupo protector de amina, seguido de tratamiento con POCl_3 , y después protección de nuevo. El grupo nitro puede reducirse para dar la anilina 14e con hierro y AcOH. Las anilinas 14e y 14f pueden acoplarse entonces con un ácido carboxílico apropiadamente sustituido 7a usando T3P para dar la amida 14g ($\text{R}_{10} = \text{Cl}$) y 14h ($\text{R}_{10} = \text{OH}$), respectivamente. Después, 14 g y 14h pueden ciclarse a través de metátesis de cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un disolvente adecuado, tal como DCM, DCE, o tolueno a temperatura elevada, para dar el macrociclo 14i ($\text{R}_{10} = \text{Cl}$) y 14j ($\text{R}_{10} = \text{OH}$), respectivamente. Los alquenos resultantes pueden reducirse entonces con hidrógeno en paladio sobre carbono u óxido de platino para dar 14k y 14l. 14k puede reducirse con acetato amónico y paladio sobre carbono para reducir el cloro para dar 14m. La desprotección posterior de 14m y 14l proporciona las aminas 14n ($\text{R}_{10} = \text{H}$) y 14o ($\text{R}_{10} = \text{OH}$). Los compuestos de las fórmulas 14n y 14o pueden convertirse en compuestos de esta invención de acuerdo con el Esquema 15.

Esquema 14



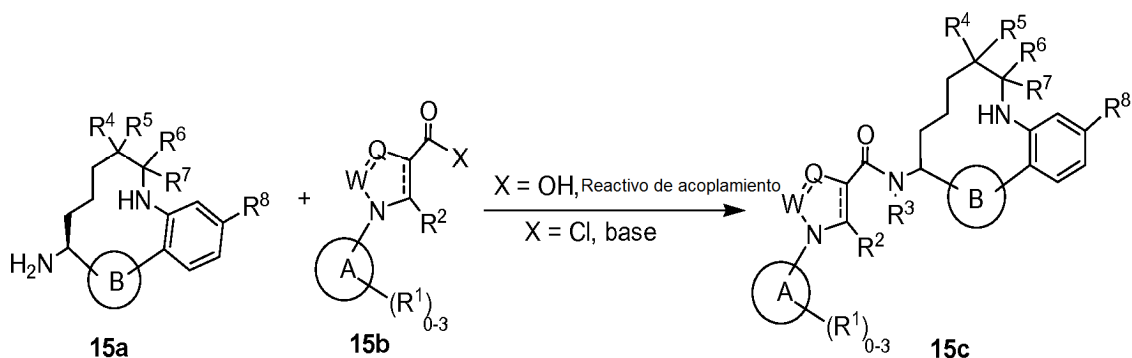
- Los intermedios de macrociclo amida que contienen piridazina regioisoméricos representativos útiles para la síntesis de compuestos de esta invención se describen en el Esquema 14a. Usando una modificación de la reacción de Minisci descrita por Cowden (Org. Lett., 5:4497-4499 (2003)), una glicina apropiadamente protegida 14aa y 3,6-dicloropiridazina pueden acoplarse a temperatura elevada en presencia de nitrato de plata, persulfato de amonio, y un ácido, tal como formiato amónico, en un disolvente, tal como agua o una mezcla agua/dimetilformamida, para dar los compuestos de la fórmula 14ab. El compuesto 14ab puede funcionalizarse adicionalmente por desprotonación con nBuLi y la posterior alquilación con un haluro de alquilo apropiadamente sustituido, por ejemplo, bromuro de alilo, para dar el compuesto 14ac. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre cloropiridazina 14ac y un ácido o éster de arilo o heteroaril borónico adecuadamente sustituido 11e en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, usando un precatalizador tal como (Ph₃P)₄Pd, proporciona, después de la separación de los enantiómeros, la anilina 14ad. La anilina 14ad puede convertirse en 14ae y 14af de acuerdo con el Esquema 7. La hidrogenólisis del cloro en condiciones de hidrogenación de transferencia y la desprotección Boc darán los compuestos 14ag y 14ah. Los compuestos de las fórmulas 14ag y 14ah pueden convertirse en compuestos de esta invención de acuerdo con el Esquema 15.

Esquema 14a



Los compuestos representativos de esta invención pueden hacerse entonces como se muestra en el Esquema 15 usando los intermedios realizados en los Esquemas 2 a 13. Los diversos ácidos sustituidos representados por la fórmula 15b pueden acoplarse con aminas de macrociclo tanto de 6 como de 5 miembros representadas por 15a utilizando reactivos de acoplamiento o convirtiéndolas en cloruro de ácido (como el reactivo de Vilsmeier) y tratando después la mezcla con una base para proporcionar los macrociclos deseados de esta invención.

Esquema 15



La purificación de los intermedios y de los productos finales se realizó mediante cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó con cartuchos de SiO₂ rellenos previamente que se eluyeron con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH, a menos que se indique otra cosa. El análisis por HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando columnas C18 que se eluyeron con gradientes del Disolvente A (H₂O al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (H₂O al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes del Disolvente A (H₂O al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y el Disolvente B (H₂O al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes del Disolvente A (H₂O al 98 %, ACN al 2 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B (ACN al 98 %, H₂O al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5 μ 30 x 100 mm, 25 min gradiente de B al 0-100 %. A = H₂O/ACN/TFA, 90:10:0,1. B = ACN/H₂O/TFA, 90:10:0,1.

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

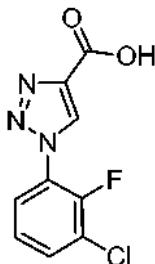
- Método A: La mayor parte de realizaciones por HPLC analíticas fueron: SunFire (3,0 x 150 mm) (15 min de gradiente - 95:5 de H₂O/ACN-con respecto a 95:5 de ACN/H₂O -TFA al 0,05 %).
 Método B: ZORBAX® (4,6 x 75 mm) (8 min de gradiente -10:90 de MeOH/H₂O con respecto a 90:10 de MeOH/H₂O, H₃PO₄ al 0,2 %)
 Método C: PHENOMENEX® Luna 5 μ 4,6 x 50 mm (4 min de gradiente - 10:90 de ACN/H₂O con respecto a 90:10 de ACN/H₂O - TFA al 0,1 %)
 Método D: Columna SunFire (3,5 μm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del 10-100 % de Disolvente B durante 10 min y después del 100 % del Disolvente B durante 5 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).
 Método E: Columna SunFire (3,5 μm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del 10-100 % de Disolvente B durante 12 min y después del 100 % del Disolvente B durante 3 min. El Disolvente A es

(agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).

5 La mayor parte de realizaciones de espectros de masas fueron: LCMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ PHENOMENEX® Luna C18 (2 x 30 mm) (2 min de gradiente H₂O al 90 %/MeOH al 10 %/TFA al 0,1 % con respecto a MeOH al 90 %/H₂O al 10 %/TFA al 0,1 %) (o) BEH C18 2,1 x 50 mm - 2 min de gradiente de B al 0-100 %. (A: 90/10/0,1 de H₂O/ACN/TFA; B: 90/10/0,1 de ACN/H₂O/TFA).

10 Intermedio 1

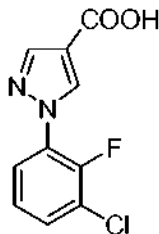
Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



15 Intermedio 1. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: Se disolvió 3-cloro-2-fluoro anilina en TFA (4 ml) y se añadió H₂O (2 ml) a la solución anterior. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y a ésta se le añadió gota a gota una solución acuosa previamente disuelta (2 ml) de NaNO₂ para asegurar que la temperatura no se elevase por encima de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 0,5 h seguido de la adición en porciones de NaN₃ sólido. La mezcla de reacción se agitó fría y después se dejó calentar a ta durante una noche. La mezcla de
20 reacción se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo en la azida con EtOAc (2 x 50 ml), se secó y se evaporó para dar una masa sólida (1,1 g). El producto obtenido se disolvió en DMSO (5 ml) en un matraz para microondas y a éste se le añadió L-prolina (0,02 g), Cu(OAc)₂ (0,1 g), K₂CO₃ (1,5 g) y ascorbato sódico (0,1 g) y exceso de propionato de t-butilo (3 ml). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante una noche. El análisis por LCMS de alícuotas mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo
25 la capa orgánica con EtOAc (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄). Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice. El éster deseado se aisló y se concentró, se evaporó para dar un sólido de color pardo (0,98 g). El éster (0,2 g) se disolvió en DCM (2 ml) y a esto se le añadió TFA (1 ml) y se agitó a ta durante una noche. El análisis por LCMS de alícuotas mostró que la reacción estaba completa. Después, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 ml) y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó y se
30 evaporó para dar una masa sólida de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 342,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,60-7,55 (dt, 1H), 7,42-7,37 (dt, 1H), 7,28-7,23 (dt, 1H) ppm.

Intermedio 2

35 Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



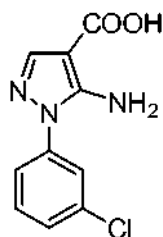
40 Intermedio 2A. 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A una mezcla de clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,67 g, 3,40 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,633 g, 3,72 mmol) y acetato sódico (0,586 g, 7,12 mmol) a ta se le añadieron AcOH y H₂O para formar una suspensión. La mezcla de reacción se continuó agitando a ta durante 0,25 h y después se calentó a 100 °C durante una noche. Después de una noche en agitación, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se separó un sólido de color amarillento pardo. Los sólidos se filtraron y se lavaron a fondo con H₂O. El residuo se disolvió de nuevo en DCM, se secó y se evaporó para
45 dar un sólido de color pardo en forma del producto deseado (0,76 g, 78 %). MS (ESI) *m/z*: 284,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,03 (m, 1H), 5,30 - 5,06 (m, 2H), 4,24 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 - 1,04 (m, 3H) ppm.

Intermedio 2. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Una mezcla del Intermedio 2A (0,317 g, 1,117

mmol), isoamilnitrito (1,304 g, 11,14 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el producto en bruto. Al producto en bruto se le añadieron NaOH (0,610 g, 10 equiv.), MeOH y H₂O. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo el material de partida sin reaccionar con EtOAc (2 x 100 ml). Después, la capa acuosa se acidificó con HCl (1 N) y después se extrajeron los productos orgánicos con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar el Intermedio 2 en forma de una masa sólida de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 240,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 1H) ppm.

10 Intermedio 3

Ácido 5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



15

Intermedio 3A. 5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: (Ref: J. Heterocyclic Chem., 267 (1987)). A una mezcla de clorhidrato de (3-clorofenil)hidrazina (2,328 g, 13 mmol), 2-ciano-3-etoxi-acrilato de (E)-etilo (2,199 g, 13,00 mmol) y K₂CO₃ (1,797 g, 13,00 mmol) se le añadió EtOH (20 ml). Después, la suspensión se calentó a reflujo y se agitó a temperaturas de reflujo durante una noche. Después de 20 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-H₂O. Después, la suspensión se filtró y el sólido recogido por filtración se secó al vacío (50 °C) durante una noche para producir un sólido de color pardo (2,93 g). MS (ESI) *m/z*: 266,1 (M+H)⁺.

20

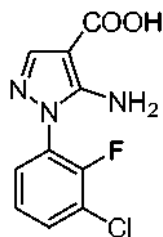
Intermedio 3. Ácido 5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: (Referencia: J. Heterocyclic Chem., 773 (2003)). Una solución del Intermedio 3A (0,652 g, 2,454 mmol) y NaOH (0,613 g, 15,34 mmol) en EtOH (1,534 ml) y H₂O (13,80 ml) se calentó a reflujo hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se acidificó con HCl concentrado para dar una suspensión que se sometió a filtración. El sólido recogido por filtración se lavó con H₂O y se secó al vacío (50 °C) durante 4 h para dar un sólido de color amarillo (0,51 g) en forma del producto deseado. MS (ESI) *m/z*: 238,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H) ppm.

25

30

Intermedio 4

Ácido 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



35

Intermedio 4A. 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Una suspensión de color pardo de clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol) y 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,472 g, 2,79 mmol) en EtOH (2,54 ml) y trietilamina (0,707 ml, 5,08 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 4,5 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. La reacción se concentró para dar un sólido de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 4A (0,185 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 284,0 (M+H)⁺.

40

Intermedio 4. Ácido 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Una solución transparente, apagada de color amarillo del Intermedio 4A (0,184 g, 0,649 mmol) en MeOH (3,24 ml) y NaOH 1,0 N (1,946 ml, 1,946 mmol) se agitó a ta. Después de 1 h, la reacción se calentó a 50 °C. Después de 8 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. La solución transparente, de color amarillo naranja se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se repartió entre EtOAc, agua, y NaOH 1,0 N y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,0 N y después se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas, tras la acidificación, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 4 (0,153 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*.

45

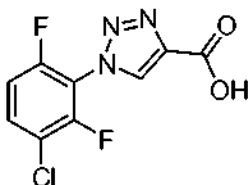
50

256,0 (M+H)⁺ y 258,0 (M+2+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s a, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (td, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H).

Intermedio 5

5

Ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



10 Intermedio 5A: (3-cloro-2,6-difluorofenil)carbamato de terc-butilo: Se disolvió ácido 3-cloro-2,6-difluorobenzoico (4,85 g, 25,2 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió entonces cloroformiato de etilo (3,01 g, 27,7 mmol) seguido de TEA (3,86 ml, 27,7 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A la suspensión que se desarrolló, se le añadió gota a gota entonces NaN₃ en H₂O (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1,25 h. Los sólidos se retiraron por separación de la mezcla de reacción y se dejó que los sólidos se decantasen seguido de separación del decantador. El residuo se disolvió en H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x).

15 La capa orgánica anterior se combinó entonces con el decantador, se secó (MgSO₄) y se concentró para producir un residuo. El residuo se disolvió de nuevo en tolueno (50 ml) y se calentó a 110 °C. A la solución anterior se le añadió t-BuOH (1,5 g) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (2,86 g, 43 %). MS (ESI) *m/z*: 286,0 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (s, 1H), 7,03 - 6,72 (m, 1H), 6,10 - 5,83 (m, 1H), 1,57 - 1,37 (m, 9H) ppm.

20

Intermedio 5B. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo: A una solución del Intermedio 5A en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para producir un aceite de color pardo que se disolvió de nuevo en TFA (5 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución enfriada se le añadió gota a gota entonces NaNO₂ (0,209 g, 3,03 mmol) en H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 0,5 h seguido de la adición de NaN₃ (0,394 g, 6,07 mmol) en H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se continuó agitando durante 2 h a la misma temperatura y después se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para dar un aceite de color pardo. La azida de la reacción anterior se disolvió entonces en DMSO (5 ml) y a esta solución se le añadieron propiolato de t-butilo (1,5 ml, 1,517 mmol), Cu(OAc)₂ (0,055 g, 0,303 mmol) y K₂CO₃ (0,839 g, 6,07 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O y la masa sólida se separó. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica se secó y se evaporó para dar un aceite oscuro de color negruzco-negro. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice. El producto deseado se aisló en forma de un aceite rojizo (0,3 g, 62 %). MS (ESI) *m/z*: 316,0 (M+H)⁺.

25

30

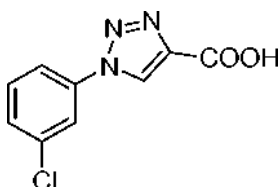
35

Intermedio 5. Ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 5B (0,3 g, 0,950 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para producir el producto en bruto que se purificó usando HPLC de fase inversa. MS (ESI) *m/z*: 260,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,94 (s, 1H), 7,85 (ddd, J = 9,3, 8,1, 5,3 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H) ppm.

40

Intermedio 6

45 Ácido 1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Intermedio 6A. 1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: Se añadió nitrito sódico (1,947 g, 28,2 mmol) disuelto en H₂O (5 ml) a una solución fría (<5 °C) en TFA (20 ml) de 3-cloro anilina (3,6 g, 28,2 mmol). Después de 0,5 h, se añadió gota a gota azida sódica (1,835 g, 28,2 mmol) disuelta en H₂O (1 ml) a la mezcla de reacción anterior. Después, la mezcla de reacción se agitó fría durante 2 h y después se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajeron los productos orgánicos con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron entonces sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite de color pardo (3,5 g). Aproximadamente 1 g de la azida del producto en bruto anterior se recogió en un matraz para microondas. A esto se le añadieron propiolato de etilo (1,5 ml), DMSO (4 ml),

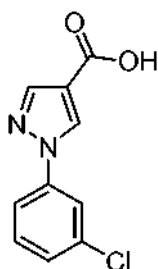
50

carbonato sódico (0,1 g) y L-prolina (0,1 g) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con H₂O para retirar por precipitación los sólidos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con exceso de H₂O seguido de secado al vacío para proporcionar 1,3 g del triazol éster deseado. MS (ESI) *m/z*: 252,1 (M+H)⁺.

5 Intermedio 6. Ácido 1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución para el Intermedio 6A (0,3 g, 1,192 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (1:1) se le añadió LiOH y se agitó a ta durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 ml) y se extrajo el material de partida sin reaccionar con EtOAc. Después, la capa acuosa se acidificó y se extrajo el ácido con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron entonces sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un aceite de color pardo que solidificó a ta. MS (ESI) *m/z*: 224,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,2 y 8,4 Hz, 2H), 7,61-7,56 (m, 2H) ppm.

Intermedio 7

15 Ácido 1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



20 Intermedio 7. Ácido 1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Se disolvió 1-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etanona en una solución de MeOH y DMSO (5:1). Después, a esta solución se le añadió una solución de NaOMe (2 N, 10 ml) seguido de lejía (20 ml) y se agitó a ta durante una noche. Después de una noche en agitación, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se acidificó con HCl concentrado. Los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml) y se concentraron para producir un sólido de color pardo en forma del producto deseado. MS (ESI) *m/z*: 223,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,36-7,38 (m, 1 H), 7,47-7,51 (m, 1 H), 7,74-7,77 (m, 1 H), 7,89-7,90 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H) ppm.

Intermedio 8

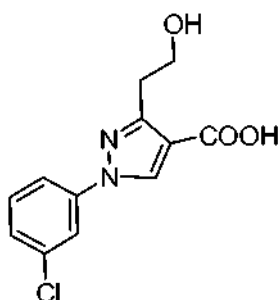
30 Ácido 5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



35 Intermedio 8. Ácido 5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: La azida se hizo como se ha descrito previamente (Intermedio 6) partiendo de 3-cloroanilina. Después, la azida se trató con 2-cianoacetato de terc-butilo en condiciones de reflujo durante una noche. Después de una noche en agitación, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron después (MgSO₄) y se evaporaron hasta un sólido de color pardo. El sólido de color pardo se disolvió de nuevo entonces en DCM (2 ml) y a esta solución se le añadió TFA (2 ml) y se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y se inactivó con H₂O para precipitar un sólido de color pardo. Los sólidos se filtraron, se lavaron con exceso de MeOH y se secaron para proporcionar un sólido de color parduzco blanco. MS (ESI) *m/z*: 238,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s a, 1H), 7,37-7,34 (dd, *J* = 1,7 y 8,3 Hz, 1H), 7,25-7,21 (t, 1H), 6,91-6,89 (d a, 1H) ppm.

Intermedio 9

45 Ácido 1-(3-clorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermedio 9A: 3-((terc-Butildifenilsilil)oxi)propanal: A una solución de cloruro de terc-butildifenilsililo (2,20 g, 8,0 mmol) en DCM/DMF (95:1) se le añadió 1,3 propanodiol (2,010 g, 26,4 mmol) seguido de TEA (1,053 g, 10,43 mmol) y DMAP catalítico (0,049 g, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se extrajeron los productos orgánicos con EtOAc (3 x). El producto en bruto en una solución de DCM (5 ml) se añadió lentamente a una solución enfriada (-78 °C) de cloruro de oxalilo (5,75 ml, 11,59 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se continuó agitando a -78 °C durante 20 min y después se trató con TEA (5,34 ml, 38,3 mmol) y después se elevó lentamente a ta. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con ácido cítrico seguido acuoso al 10 % de salmuera. Después, las capas orgánicas se secaron y se concentraron para dar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 - 7,56 (m, 4H), 7,49 - 7,28 (m, 6H), 3,96 - 3,61 (m, 2H), 2,27 (s a, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,16 - 0,96 (m, 9H) ppm.

Intermedio 9B: (E)-1-(3-((terc-Butildifenilsilil)oxi)propilideno)-2-(3-clorofenil)hidrazina: Una solución de clorhidrato de (3-clorofenil)hidrazina y TEA (3 ml, 21,5 mmol) y 3-(terc-butildifenilsililoxi)propanal (21,5 mmol) en tolueno se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite de color rojizo. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice. El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color rojo. MS (ESI) *m/z*: 437,1 (M-Boc)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 - 7,59 (m, 4H), 7,50 - 7,29 (m, 6H), 7,18 - 6,90 (m, 1H), 6,77 (dt, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,68 (m, 2H), 2,63 - 2,38 (m, 2H), 1,12 - 0,90 (m, 9H) ppm.

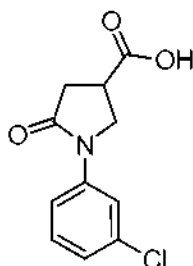
Intermedio 9B. 5-amino-3-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A una solución del Intermedio 9A (1,34 g, 3,1 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NCS (0,455, 3,41 mmol) y se agitó a ta. Después de 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite de color rojizo. Se disolvió por separado cianoacetato de etilo (0,351 g, 3,10 mmol) en EtOH (5 ml) y a esta solución se le añadió NaOEt (21 %) (1,16 ml, 3,10 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 0,5 h seguido de la introducción de la mezcla en bruto de cloruro de imino. Después, la mezcla anterior se agitó a ta. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir un aceite de color naranja-rojo. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice. Se aislaron dos picos - uno es el producto deseado y el otro es el compuesto de pirazolina clorado y los dos productos se usaron en la siguiente etapa en forma de una mezcla en bruto. MS (ESI) *m/z*: 548,1 (M+H)⁺.

Intermedio 9C. 3-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etil)-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Se añadió nitruro de isoamilo (1 ml) a una solución en THF del Intermedio 9B (mezcla en bruto) y se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se usó en la siguiente etapa en forma de una mezcla en bruto. MS (ESI) *m/z*: 555,3 (M+Na)⁺.

Intermedio 9. Ácido 1-(3-clorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución en agitación en THF del Intermedio 9C (0,5 g, 0,938 mmol) se le añadió nBu₄NF 1 M (2,81 ml, 2,81 mmol) en THF y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un aceite. Después, el producto en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (0,045 g, 16 %) en forma de un aceite. MS (ESI) *m/z*: 295,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 1H), 5,42 (s a, 1H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 4,42 - 4,26 (m, 2H), 4,14 - 3,93 (m, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 1H), 3,26 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H) ppm.

Intermedio 10

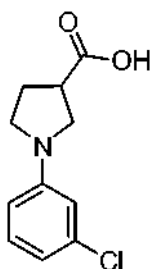
50 Ácido 1-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico



- Intermedio 10. Ácido 1-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico: (Referencia: J. Med. Chem., 30: 400-405 (1987)). Una mezcla de 3-cloroanilina (2,55 g, 20 mmol) y ácido 2-metilenosuccínico (2,60 g, 20,00 mmol) se calentó a 120 °C (instantáneo abierto). Después de 20 min, la reacción se enfrió a ta. Después, se añadió agua y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C (tubo cerrado herméticamente) para dar una suspensión de color amarillo. Después de enfriar a ta, el aceite de color amarillo solidifica lentamente, al que se le añadió MeOH (20 ml) para dar una solución de color amarillo. Después de 1 h, la mezcla se filtró y el sólido se aclaró con una pequeña cantidad de MeOH y se secó al aire para producir un sólido de color blanquecino en forma de un Intermedio 10 (2,5 g, 52 %). MS (ESI) m/z : 240,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,80 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 8,0, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 2H).

Intermedio 11

- 15 Ácido 1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico



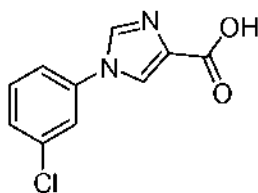
- 20 Intermedio 11A. 1-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (Ref: Tetrahedron, 62:4011-4017 (2006)). A una solución fría de MeOH (8,35 ml) (0 °C) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,335 ml, 4,59 mmol). Después de 30 min, se añadió el Intermedio 10 (1 g, 4,17 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a ta. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir el producto deseado (1,04 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z : 254,0 (M+H)⁺.

- 25 Intermedio 11B. 1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo: A una solución del Intermedio 11A (0,27 g, 1,064 mmol) en THF (3 ml) se le añadió complejo de BH₃-THF (1,596 ml, 1,596 mmol) (1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 17 h, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo 1 ml de MeOH, después H₂O. Después, la mezcla anterior se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un aceite incoloro en forma del producto deseado (0,175 g, 68,6 %). MS (ESI) m/z : 240,1 (M+H)⁺.

- 35 Intermedio 11. Ácido 1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico: A una solución de 1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,175 g, 0,730 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH 1 N (1,460 ml, 1,460 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró entonces para retirar MeOH. Después, el residuo se neutralizó con HCl 1 N (2 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. Se obtuvo un sólido de color blanco en forma del producto deseado (0,15 g, 91 %). MS (ESI) m/z : 226,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (s a, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 6,57 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,49 - 6,43 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,48 - 3,25 (m, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 2H) ppm.

Intermedio 12

- 45 Ácido 1-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico, HCl

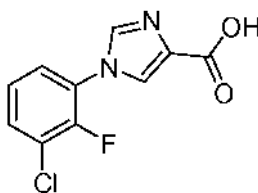


Intermedio 12A. 1-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo, 1 TFA: Una mezcla de 1-cloro-3-yodobenceno (0,170 g, 0,714 mmol), 1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,714 mmol), yoduro de cobre (I) (0,027 g, 0,143 mmol), y K_2CO_3 (0,296 g, 2,141 mmol) en DMSO (1,427 ml) se puso al vacío y se rellenó con argón tres veces, después se tapó y se calentó a 110 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta y después se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O seguido de salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un sólido de color blanco en forma del producto deseado (0,118 g, 66 %). MS (ESI) m/z : 251,0 (M+H)⁺.

Intermedio 12. Ácido 1-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 12A (0,118 g, 0,471 mmol) en MeOH (4,71 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,941 ml, 0,941 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH/ H_2O . Después, a la solución anterior se le añadió HCl 1 N (1,5 ml) para proporcionar una suspensión de color blanco que se filtró para aislar el sólido. El sólido se aclaró con H_2O y después se secó en un horno de vacío (50 °C) durante 4 h para producir un sólido de color blanco en forma del Intermedio 12 (0,09 g, 74 %). MS (ESI) m/z : 223,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,44 - 8,23 (m, 2H), 7,77 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 3H) ppm.

Intermedio 13

Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico, 1 TFA

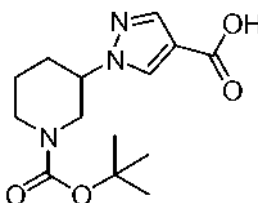


Intermedio 13A. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo, 1 TFA: Una mezcla de 1-cloro-2-fluoro-3-yodobenceno (0,549 g, 2,141 mmol), 1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,3 g, 2,141 mmol), yoduro de cobre (I) (0,082 g, 0,428 mmol), L-prolina (0,099 g, 0,856 mmol), y K_2CO_3 (0,888 g, 6,42 mmol) en DMSO (4,28 ml) se puso al vacío y se rellenó con argón tres veces, después se tapó y se calentó a 110 °C. Después de 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa cromatografía para producir el producto deseado (0,01 g, 1,2 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z : 269,0 (M+H)⁺.

Intermedio 13. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico: El Intermedio 13 se hizo de la misma manera que el Intermedio 12 reemplazando el Intermedio 12A con el Intermedio 13A. MS (ESI) m/z : 241,0 (M+H)⁺.

Intermedio 14

Ácido 1-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



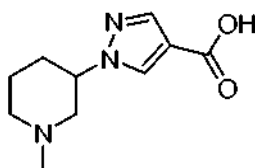
Intermedio 14A. 3-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución transparente, incolora de 1-Boc-3-hidroxipiperidina (0,250 g, 1,242 mmol), 4-etoxicarbonil-pirazol (0,174 g, 1,242 mmol), y trifetilfosfina (0,391 g, 1,491 mmol) en THF (4,97 ml) se le añadió en porciones durante 5 min azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,372 g, 1,615 mmol). La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el Intermedio 14A (0,0646 g, 16 %) en forma de un residuo transparente incoloro. MS (ESI) m/z : 268,1 (M-C₄H₈+H)⁺.

Intermedio 14. Ácido 1-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución transparente, incolora del Intermedio 14A (0,0646 g, 0,200 mmol) en MeOH (0,666 ml) se le añadió gota a gota hidróxido sódico 1,0 M (0,599 ml, 0,599 mmol). La mezcla de reacción ligeramente turbia resultante se agitó a ta. Después de 6 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó con HCl 1,0 N. La mezcla se concentró para dar un sólido de color blanco.

5 El sólido se repartió entre EtOAc y HCl 0,5 N y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 14 (0,0616 g, 104 %) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) m/z : 240,1 (M-C₄H₈+H)⁺.

10 Intermedio 15

Ácido 1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

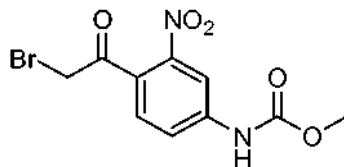


15

El Intermedio 15 se preparó de la misma manera que el Intermedio 14. MS (ESI) m/z : 210,1 (M+H)⁺.

Intermedio 16

20 4-(2-bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo



25 Intermedio 16A. 4-yodo-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A una suspensión enfriada (0 °C), de color amarillo de 4-yodo-3-nitroanilina (8,46 g, 32,0 mmol) en DCM (320 ml) y piridina (2,85 ml, 35,2 mmol) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (2,61 ml, 33,6 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ seguido de salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM mínimo (~100 ml), después se añadió hexano (600 ml) para dar una suspensión de color amarillo. Después, la suspensión anterior se filtró y el sólido se aclaró con hexano y se secó al aire para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (10,3 g, 100 %).

30 MS (ESI) m/z : 321,3 (M-H).

35 Intermedio 16B. 4-acetil-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Una solución del Intermedio 16A (1 g, 3,11 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (2,098 ml, 6,21 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,218 g, 0,311 mmol) en tolueno (6,21 ml) se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a sequedad. Después, el residuo se disolvió en THF (5 ml), se añadió una solución 1 N de HCl (15,53 ml, 15,53 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (0,544 g, 74 %).

40 MS (ESI) m/z : 239,3 (M+H)⁺.

45 Intermedio 16. 4-(2-bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A una solución de color amarillo del Intermedio 16B (0,544 g, 2,284 mmol) en EtOAc (18,27 ml) se le añadió bromuro de cobre (II) (1,020 g, 4,57 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y después la reacción se calentó a 70 °C. Después de 3 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado eluyendo con EtOAc. El filtrado de color verde se lavó con H₂O (3 x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el producto deseado en forma de una espuma de color pardo (0,724 g, 100 %).

MS (ESI) m/z : 317,4 (M+H)⁺, 319,4 (M+2+H)⁺. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50 Aquí se destaca un procedimiento alternativo para el Intermedio 16.

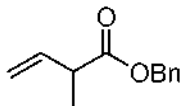
55 Intermedio alternativo 16B. 4-(1-etoxivinil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Una solución del Intermedio 16A (1 g, 3,11 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (1,574 ml, 4,66 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,109 g, 0,155 mmol) en tolueno (6,21 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador se calentó a 110 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a ta, se filtró a través de un filtro GMF de 0,45 μ y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto deseado

en forma de un sólido de color pardo (0,56 g, 68 %). MS (ESI) m/z : 267,3 (M+H)⁺.

Intermedio alternativo 16. (Referencia: J. Med. Chem., 45:2127-2130 (2002)) A una solución del intermedio alternativo 16B (0,56 g, 2,103 mmol) en THF (3,12 ml) y H₂O (1,091 ml) se le añadió NBS (0,374 g, 2,103 mmol). Después de agitar a ta durante 20 min, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,667 g, 100 %). MS (ESI) m/z : 317,2 (M+H)⁺, 319,2 (M+2+H)⁺.

Intermedio 17

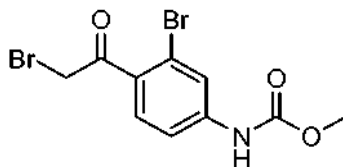
2-metilbut-3-enoato de bencilo



Intermedio 17. 2-metilbut-3-enoato de bencilo: A una solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (9,5 g, 95 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió fenilmetanol (10,26 g, 95 mmol), N,N'-metanodiilidenediciclohexanamina (19,58 g, 95 mmol) y DMAP (1,159 g, 9,49 mmol) (reacción exotérmica) y la reacción se agitó a ta durante un fin de semana. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® para retirar los sólidos y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 18

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



Intermedio 18A. Ácido 2-bromo-4-nitro-benzoico: A una solución caliente (80 °C) de piridina (500 ml) y agua (1 l) se le añadió 4-nitro-2-bromo tolueno (100 g, 0,46 mol). La suspensión resultante se agitó hasta que se convirtió en una solución transparente. Después, a la mezcla de reacción anterior se le añadió en porciones KMnO₄ (600 g, 3,8 mol) en durante 1,5 h y la agitación continuó durante una noche. Después, mezcla de reacción se enfrió a ta y después se añadió NaOH acuoso al 10 % (200 ml). Después de 15 min, la reacción se filtró y el sólido se aclaró con NaOH acuoso al 10 % (5 x 100 ml). El filtrado se extrajo con MTBE (3 x 250 ml). La capa acuosa transparente se enfrió a 10 °C y después se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (4 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 72 g del Intermedio 18A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,28 - 8,48 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 14,1 (s a, 1H) ppm.

Intermedio 18B. Éster dietílico del ácido 2-(2-Bromo-4-nitro-benzoil)-malónico: A una solución del Intermedio 18A (50 g, 0,2 mol) en tolueno (500 ml) se le añadió TEA (24,6 g, 0,24 mol). La reacción se enfrió a 15 °C y se añadió cloroformiato de etilo (24 g, 0,22 mol). Después de 45 min, la solución anhídrida mixta se enfrió a 0 °C. En un matraz separado: A una suspensión de limaduras de Mg (5,4 g) en éter seco (300 ml) se le añadieron EtOH (3,0 ml), CCl₄ (2,0 ml), y malonato de dietilo (34 ml, 0,22 mol). La mezcla se agitó a 40 °C durante una hora para asegurar que el magnesio se había disuelto por completo. Después de que la reacción se convirtiera en una solución transparente, se añadió a la solución enfriada del anhídrido mixto. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con ácido sulfúrico 2 N (200 ml) y después se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 80 g del Intermedio 18B. Éste se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 18C. 1-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-etanona: Una mezcla del Intermedio 18B (80 g, 0,2 mol) en ácido acético (400 ml) y ácido sulfúrico (400 ml) se agitó a 105 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 20 % de NaOH, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 43,0 g del Intermedio 18C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,66 (s, 3H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 - 8,24 (dd, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ppm.

Intermedio 18D. 1-(4-Amino-2-bromofenil)etanona: A una solución del Intermedio 18C (19 g, 0,077 mol) en EtOH (400 ml) se le añadió en porciones cloruro de estaño (II) (74 g, 0,39 mol). Después de la adición, la reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en NaOH acuoso al 10 % (200 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las

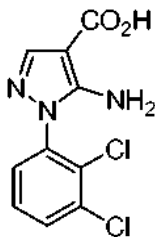
capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar un aceite. Se añadió éter de petróleo (25 ml) al aceite para proporcionar una suspensión que se decantó y el sólido se suspendió en acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo. La capa orgánica se filtró y los sólidos se recogieron para proporcionar 14 g del Intermedio 18D.

5 Intermedio 18E. Éster metílico del ácido (4-acetil-3-bromo-fenil)-carbámico: A una mezcla enfriada (10 °C) del Intermedio 18D (14 g, 0,065 mol) y base de Hunig (12,7 g, 0,098 mol) en dioxano seco (140 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (7,4 g, 0,078 m). Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. La purificación por la trituración de isopropanol proporcionó 14 g del Intermedio 18E. MS (ESI) *m/z*: 271,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H) ppm.

15 Intermedio 18. Éster metílico del ácido [3-bromo-4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbámico: A una solución enfriada (10 °C) del Intermedio 18E (90 g, 0,33 mol) en dioxano seco (900 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromo (52,9 g, 0,33 mol) en dioxano (430 ml) durante 1 h. Después de 2 h, se añadió agua enfriada con hielo (500 ml) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 110 g de producto en bruto. Una suspensión del producto en bruto en EtOH (1 l) se calentó a 50 °C. Después de la formación de una solución transparente, se añadió gota a gota agua (1,0 l) y la mezcla se enfrió gradualmente a 35 °C. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH (200 ml), se secó al aire, y después se secó a 50 °C al vacío durante 30 min para producir 70 g del Intermedio 18.

25 Intermedio 19

Ácido 5-amino-1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

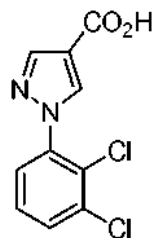


30 Intermedio 19A. 5-amino-1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de (2,3-diclorofenil)hidrazina, HCl (1 g, 4,68 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,792 g, 4,68 mmol), y K₂CO₃ (0,647 g, 4,68 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió a un vial para microondas y se calentó a 85 °C durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y después se vertió en hielo-agua. Después, la suspensión formada se filtró y el sólido se aclaró con agua y se secó en un horno de vacío (50 °C) durante 4 h para proporcionar un sólido de color pardo. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir un sólido de color pardo en forma de 5-amino-1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,93 g, rendimiento del 66 %). MS (ESI) *m/z*: 300,0 (M+H)⁺.

40 Intermedio 19. Ácido 5-amino-1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Una solución de color amarillo transparente del Intermedio 19A (0,026 g, 0,087 mmol) en MeOH (2 ml) y NaOH 1,0 N (0,260 ml, 0,260 mmol) se agitó a ta seguido de calentamiento a 70 °C durante 24 h. A la mezcla se le añadió más cantidad de NaOH 1 N (0,260 ml, 0,260 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, y se añadió HCl 1 N (0,75 ml) y la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo en forma de ácido 5-amino-1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,065 g, 99 %). MS (ESI) *m/z*: 271,9 (M+H)⁺.

45 Intermedio 20

Ácido 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



50

Intermedio 20A. 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A una solución del Intermedio 19A (0,23 g, 0,766 mmol) en THF (8 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (0,206 ml, 1,533 mmol) y la reacción se calentó en un vial para microondas a 80 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un aceite gomoso de color amarillo en forma de 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4- carboxilato de etilo (0,187 g, 86 %). MS (ESI) m/z : 285,0 (M+H)⁺.

Intermedio 20. Ácido 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución de color amarillo transparente del Intermedio 20A (0,187 g, 0,656 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió NaOH 1,0 N (1,968 ml, 1,968 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró para retirar el MeOH. Al producto en bruto anterior se le añadió entonces agua para proporcionar una solución de color amarillo. A esta solución se le añadió entonces HCl 1 N (2,5 ml) para proporcionar una suspensión de color blanco que se filtró y el sólido se aclaró con agua, y después se secó en un horno de vacío (50 °C) durante 4 h. Se obtuvo un sólido de color amarillo en forma de ácido 1-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,16 g, 95 %). MS (ESI) m/z : 257,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H) ppm.

Intermedio 21

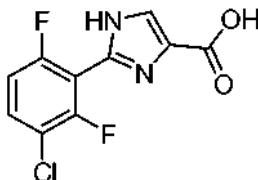
Ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Intermedio 21. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución de 3- cloro-2-fluoroanilina (1,7 g, 11,68 mmol) en TFA (10 ml) se le añadió agua (2 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después, a la solución anterior se le añadió nitrito sódico (0,806 g, 11,68 mmol) durante 0,5 h. A la mezcla anterior se le añadió lentamente una solución de azida sódica (1,928 g, 29,7 mmol) en agua. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, y después se dejó calentar a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y los sólidos insolubles de la mezcla de reacción se filtraron y se secaron bajo succión en presencia de nitrógeno. Después, a la azida se le añadió acetoacetato de metilo (1,492 g, 12,85 mmol) en MeOH (12 ml) y metanol, derivado de sodio (2,78 g, 12,85 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después a 0 °C seguido de la adición de THF (50 ml). Después, a la mezcla anterior se le añadió NaOH (58,4 ml, 58,4 mmol), y la reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 h, los productos orgánicos se concentraron y la capa acuosa restante se acidificó con una solución 1,0 M de HCl. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con agua seguido de una pequeña cantidad de MeOH frío y se secó en una estufa durante una noche (50 °C) para dar ácido 1-(3- cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1,86 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 256,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,53 (td, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H) ppm.

Intermedio 22

Ácido 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



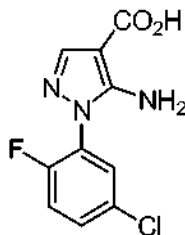
Intermedio 22A. 2-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol: (Referencia: WO 2008/050244) A una solución de acetato potásico (0,872 g, 8,88 mmol) en H₂O (3 ml) se le añadió 3,3-dibromo-1,1,1- trifluoropropan-2-ona (1,098 g, 4,07 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y a la mezcla se le añadió entonces una solución de 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (0,653 g, 3,7 mmol) en MeOH (4 ml) y THF (4 ml), seguido de NH₄OH concentrado (8 ml). La mezcla se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,95 g, 91 %).

MS (ESI) m/z : 283,0 (M+H)⁺.

5 Intermedio 22. Ácido 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico: Una solución del Intermedio 22A (0,95 g, 3,36 mmol) en una solución acuosa 5 N NaOH (10 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se neutralizó cuidadosamente a pH = 6 -7 y se extrajo con 1-butanol (3 x 30 ml) para proporcionar ácido 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (0,57 g, 66 %). MS (ESI) m/z : 259,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,66 - 7,55 (m, H), 7,60 (s, 1H), 7,16 (td, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H) ppm.

10 Intermedio 23

Ácido 5-amino-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

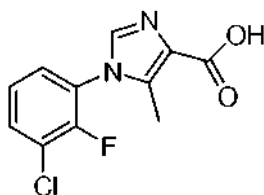


15 Intermedio 23A. 5-amino-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Una suspensión de color pardo de clorhidrato de (5-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,472 g, 2,79 mmol) en EtOH (2,54 ml) y TEA (0,707 ml, 5,08 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 5 h, la reacción se detuvo, se enfrió a ta, y se concentró para dar un sólido de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 23A (0,244 g, 34 %) en forma de un aceite espeso y viscoso de color naranja. MS (ESI) m/z : 284,0 (M+H)⁺.

25 Intermedio 23. Ácido 5-amino-1-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Una suspensión turbia de color amarillo del Intermedio 23A (0,125 g, 0,441 mmol) en MeOH (2,203 ml) y NaOH 1,0 N (1,763 ml, 1,763 mmol) se calentó a 50 °C. Después de 8 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y la solución transparente de color amarillo naranja se concentró para dar un sólido de color amarillo. El sólido de color amarillo se disolvió en agua y se añadió HCl 1,0 N para dar una suspensión de color blanco (pH 3-4). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para dar el Intermedio 23 (0,096 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 256,0 (M+H)⁺ y 258,0 (M+2+H)⁺.

30 Intermedio 24

Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, HCl



35 Intermedio 24A. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo: Usando un procedimiento modificado de Sreedhar. (Referencia: Sreedhar, B., Synthesis, 795 (2008)). A una suspensión de 4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0,530 g, 3,44 mmol) y ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (0,500 g, 2,87 mmol) en MeOH (5,74 ml) se le añadió óxido cuproso (0,041 g, 0,287 mmol). La suspensión de color púrpura resultante se agitó vigorosamente en una atmósfera de aire (se usó un tubo de secado). Después de 20 h, la mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos y el filtrado de color azul transparente se concentró para dar un sólido de color azul. El sólido de color azul se suspendió en DCM y se filtró para retirar los sólidos y el filtrado de color azul se concentró para dar un sólido de color azul pálido que pesaba 0,187 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0,0187 g, 2 %) en forma de un residuo transparente incoloro y 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Intermedio 24A) (0,0079 g, 1 %) en forma de un residuo transparente incoloro. MS (ESI) m/z : 283,1 (M+H)⁺.

50 El Intermedio 24A también puede sintetizarse en tres etapas de acuerdo con la siguiente secuencia:

Intermedio 24A1. 3-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-nitrobut-2-enoato de etilo: Usando un procedimiento modificado descrito por Gomez-Sanchez. (Referencia: Gomez-Sanchez, A. et al., Anales De Quimica, 81 (2):139

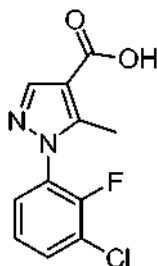
(1985.) Una solución de color amarillo apagado transparente de nitroacetato de etilo (4,17 ml, 37,6 mmol) y ortoacetato de trietilo (6,93 ml, 37,6 mmol) en tolueno (9,39 ml) se calentó a 110 °C. Se usó un purgador Dean-Stark para destilar azeotrópicamente el etanol. Aproximadamente cada 30 min, el disolvente se retiró del Dean-Stark y se añadió más cantidad de tolueno (6 ml) al matraz de reacción. Durante el transcurso de la reacción, el color se convirtió en un color amarillo claro opaco. Después de 7,5 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. El exceso de disolvente y los materiales de partida se retiraron por destilación (5 mm de Hg a 100 °C) dejando 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,46 g) en forma de un líquido de color naranja. Una solución de color naranja de 3-cloro-2-fluoroanilina (5,86 g, 40,2 mmol) y 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,45 g, 26,8 mmol) en etanol (13,41 ml) se agitó a ta. Después de 7 h, la reacción se detuvo y se concentró para dar un aceite de color naranja. El aceite de color naranja se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N (2 x), NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía de fase normal dio Intermedio 24A1 (2,90 g, 36 %) en forma de un aceite de color naranja-amarillo viscoso. ¹H RMN indicó una mezcla 1:1 E:Z. MS (ESI) *m/z*: 325,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 11,54 (s a, 1H), 10,77 (s a, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 4H), 4,39 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,34 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,12 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 24A (Alternativo). 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo: Usando un procedimiento modificado descrito por Gomez-Sanchez. (Referencia: Gomez-Sanchez, A. et al., J. Heterocyclic Chem., 24:1757 (1987).) Una solución transparente de color amarillo del Intermedio 24A1 (2,90 g, 9,58 mmol) en ortoformiato de trietilo (96 ml) se desgasificó con argón durante 20 min. Después, se añadió platino sobre carbono (0,935 g, 0,479 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se purgó con hidrógeno (globo) durante varios minutos. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno y la reacción se calentó a 75 °C. Después de un total de 4 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se puso al vacío durante varios minutos y después se rellenó con argón. El proceso se repitió un total de 5 veces. Después, se añadió CELITE® y la reacción se filtró, lavando con etanol. El filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo-pardo transparente que pesaba 3,17 g. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 24A (Alternativo) (1,64 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 283,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,73 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 4,36 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 24. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, 1 HCl: A una solución transparente, incolora del Intermedio 24A (Alternativo) (1,64 g, 5,80 mmol) en metanol (29,0 ml) se le añadió NaOH 1,0 M (17,40 ml, 17,40 mmol). La reacción se agitó a ta. Después de 20 h, la reacción se concentró a alto vacío con calentamiento mínimo para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en agua y se añadió HCl 1,0 N hasta que la mezcla estuvo a un pH = 1-2. El sólido se recogió por filtración y se aclaró con agua, se secó al aire, y se secó a alto vacío para dar el Intermedio 24 (1,44 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,83 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (td, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 255,0 (M+H)⁺ y 257,0 (M+2+H)⁺.

Intermedio 25

Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermedio 25A. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: (Referencia: Herold, P. et al., Tetrahedron, 56:6497-6499 (2000)) Una solución de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de etilo (0,517 g, 2,79 mmol), clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol) en EtOH (2,54 ml) y TEA (0,707 ml, 5,08 mmol) se agitó a ta. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. El producto deseado, 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 28 %), se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 283,1 (M+H)⁺.

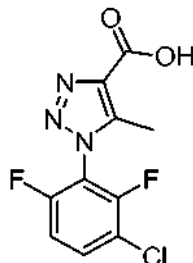
Intermedio 25. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 25A (50mg, 0,177 mmol) en MeOH (0,884 ml) se le añadió NaOH 1 N (acuoso) (1,061 ml, 1,061 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C en un vial cerrado herméticamente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. Después, el residuo se repartió entre HCl 1 N (acuoso) y EtOAc. Las capas se separaron y la capa

acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron para dar el Intermedio 25 en forma de un sólido de color blanquecino (48 mg, 107 %). MS (ESI) m/z : 255,0 (M+H)⁺.

Intermedio 26

5

Ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



- 10 Intermedio 26A. 2-Azido-4-cloro-1,3-difluorobenceno: A una solución de 3-cloro-2,6-difluoroanilina (1,7 g, 10,39 mmol) en TFA (10 ml) y agua (2 ml) a 0 °C se le añadió nitrito sódico (0,717 g, 10,39 mmol) durante un periodo de 0,5 h. Después de la finalización de la adición, se añadió gota a gota azida sódica (1,716 g, 26,4 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se dejó calentar a ta. La reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto deseado (1,16 g, 56 %) en forma de un sólido de color pardo.

15

Intermedio 26B. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo: La mezcla del Intermedio 26A (1,16 g, 6,12 mmol), 3-oxobutanoato de metilo (0,729 ml, 6,73 mmol), NaOMe (1,539 ml, 6,73 mmol), y MeOH (12 ml) en un microondas vial se agitó a 65 °C durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para aislar el producto deseado (46 mg, 2 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 287,8 (M+H)⁺.

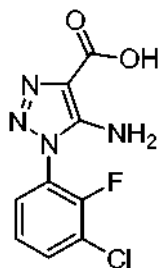
20

- Intermedio 26. Ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 26B (46 mg, 0,160 mmol) se le añadió LiOH (0,320 ml, 0,320 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para producir el producto deseado (40 mg, 82 %). MS (ESI) m/z : 274,0 (M+H)⁺.

25

Intermedio 27

- 30 Ácido 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



- 35 Intermedio 27A. 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: (Solicitud Internacional PCT n.º 2006/047516 (2006)) A una solución de NaOEt (4,99 g, 15,39 mmol) en EtOH (10 ml) a 0 °C se le añadió 2-cianoacetato de etilo (1,501 ml, 14,11 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se añadió 1-azido-3-cloro-2-fluorobenceno (2,2 g, 12,82 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante 14 h. La mezcla se trató con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (2,1 g, 58 %). MS (ESI) m/z : 285,1 (M+H)⁺.

40

- Intermedio 27. Ácido 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 27A (100 mg, 0,351 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (15,0 ml) se le añadió NaOH (70 mg, 1,756 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h y después se concentró. La mezcla se acidificó a pH ~5 con HCl 1 N. El sólido resultante se filtró y se secó para producir el producto deseado (69 mg, 77 %). MS (ESI) m/z : 257,0 (M+H)⁺.

45

Intermedio 28

Ácido 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

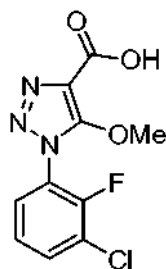


5 Intermedio 28A. 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: (Can. J. Chem., 37:118-119 (1959)). A una solución del Intermedio 27A (1,1 g, 3,86 mmol) en EtOH (30 ml) a 0 °C se pasó gas HCl hasta que todo el sólido se disolvió. A la solución se le añadió en una porción nitrato de isoamilo (0,520 ml, 3,86 mmol) y la solución resultante se mantuvo a 0-5 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado. MS (ESI) *m/z*: 304,0 (M+H)⁺.

10 Intermedio 28. Ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 28A (50 mg, 0,164 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (3,00 ml) se le añadió LiOH (39,4 mg, 1,644 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir el Intermedio 28 (23 mg, 51 %). MS (ESI) *m/z*: 276,0 (M+H)⁺.

15 Intermedio 29

Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

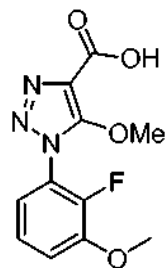


20 Intermedio 29. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 28A (50 mg, 0,164 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (3,00 ml) se le añadió LiOH (39,4 mg, 1,644 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir el Intermedio 29 (12 mg, 27 %). MS (ESI) *m/z*: 272,0 (M+H)⁺.

25

Intermedio 30

Ácido 1-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metoxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



30

Intermedio 30. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución de

35 2-fluoro-3-metoxianilina (1 g, 7,09 mmol) en TFA (10 ml) y agua (5 ml) a 0 °C se le una solución ac. de NaNO₂ (0,733 g, 10,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se añadió en porciones NaN₃ (0,921 g, 14,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a ta y se agitó durante 4 h. La reacción se interrumpió con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de fosfato sódico (10 %) y salmuera (50 ml), se secó y se concentró. El aceite de color pardo resultante se disolvió de nuevo en DMSO (20 ml) y se añadió propiolato de *t*-butilo (1 ml) seguido de K₂CO₃ (1 g), Cu(OAc)₂ (0,2 g), y ascorbato sódico (100 mg). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (200 ml) y se extrajo

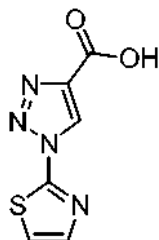
40

con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado en forma de un aceite de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13,1 (s a, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 6,95 (m, 1H), 6,76 (td, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,74 - 1,49 (m, 10H). MS (ESI) m/z : 238,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Intermedio 31

Ácido 1-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



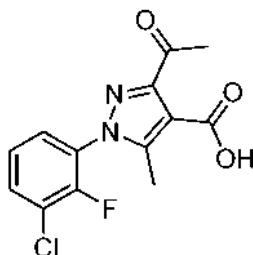
10

Intermedio 31. Ácido 1-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una suspensión de 1-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (7,4 mg, 0,035 mmol) (preparada como en J. Heterocyclic Chem., 42:1167 (2005)) en MeOH (352 μl) se le añadió NaOH 1 N (141 μl , 0,141 mmol). La reacción se volvió transparente en 5 min. La reacción se concentró. El residuo resultante se repartió entre HCl 1 N y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para producir el producto deseado (5 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 169,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

20 Intermedio 32

Ácido 3-acetil-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



25

Intermedio 32A. Cloruro de (E)-N'-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopropanohidrazonoilo: A una solución de 3-cloro-2-fluoroanilina (1,511 ml, 13,74 mmol) en HCl (116 ml, 116 mmol) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (1,896 g, 27,5 mmol) en agua (12 ml) mientras se mantuvo la temperatura a 0 °C. Después de la finalización de la adición, la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min más. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 4,5 usando acetato sódico sólido. Después, la mezcla resultante se trató gota a gota con 3-cloropentano-2,4-diona (2,129 ml, 17,86 mmol) en metanol (12 ml). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con éter. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para aislar el producto deseado. MS (ESI) m/z : 249,0 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

30

35

Intermedio 32B. 3-acetil-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A una solución de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (E)-etilo (36,8 mg, 0,201 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIEA (0,168 ml, 1,204 mmol) seguido de 32A (50 mg, 0,201 mmol) y la reacción se agitó a temperaturas de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó usando un sistema de fase normal ISCO. MS (ESI) m/z : 325,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

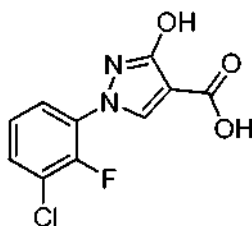
40

Intermedio 32. Ácido 3-acetil-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución de 32B (67 mg, 0,206 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiOH (0,227 ml, 0,227 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z : 297,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45

Intermedio 33

50 Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico



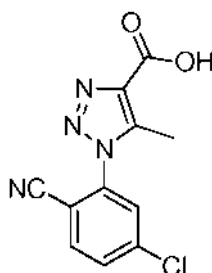
Intermedio 33A. N'-(3-Cloro-2-fluorofenil)acetohidrazida: A una solución de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina, HCl (450 mg, 2,284 mmol) en éter (10 ml) y THF (1 ml) a 0 °C se le añadió hidróxido sódico (0,228 ml, 2,284 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Después, el producto en bruto se secó al vacío y se usó en la siguiente etapa. A una solución del aceite obtenido anterior en éter (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de anhídrido acético (0,215 ml, 2,284 mmol) en éter (5 ml) y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir el producto en bruto. Después, el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 203,1 (M+H)⁺.

Intermedio 33B. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Al intermedio 33A (261 mg, 1,288 mmol) se le añadió tricloruro de fosforilo (973 µl, 10,43 mmol) seguido de 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (351 µl, 1,739 mmol) y la solución resultante se calentó a 70 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente agua (Cuidado: se generó mucho calor) y se dejó en agitación hasta que la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. Después, el producto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir el producto en bruto que después se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice. MS (ESI) *m/z*: 285,0 (M+H)⁺.

Intermedio 33. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 33B (52 mg, 0,183 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiOH (0,183 ml, 0,183 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó usando HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir el producto en bruto. El producto en bruto se usó adicionalmente sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 257,0 (M+H)⁺.

Intermedio 34

Ácido 1-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

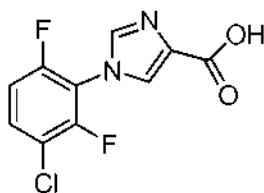


Intermedio 34A. 2-Azido-4-clorobenzonitrilo: A una solución de 2-amino-4-clorobenzonitrilo (2,0 g, 13,11 mmol) en TFA (12 ml) se le añadió agua (2,4 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió nitrito sódico (0,904 g, 13,11 mmol) durante un periodo de 0,5 h. Después de esta adición, se añadió gota a gota gradualmente azida sódica (2,164 g, 33,3 mmol) en agua (5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, se interrumpió la reacción con agua (100 ml) y el sólido insoluble se filtró y se secó bajo succión y una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LCMS de la alícuota indicó que el material de partida desapareció y se formó un nuevo pico que no era ionizante.

Intermedio 34. Ácido 1-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una mezcla de Intermedio 34A (400 mg, 2,035 mmol) y acetoacetato de metilo (0,241 ml, 2,238 mmol) en MeOH (12 ml) se le añadió NaOMe (121 mg, 2,238 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo para dar el producto de éster. La capa acuosa se acidificó y después se extrajo con acetato de etilo para producir el producto hidrolizado deseado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 262,9 (M+H)⁺.

Intermedio 35

Ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



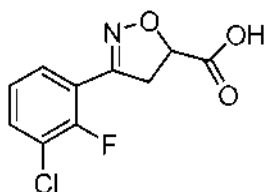
5 Intermedio 35A. 3-((3-cloro-2,6-difluorofenil)amino)-2-nitroacrilato de etilo: Un vial cerrado herméticamente de alta presión que contenía una solución transparente incolora de nitroacetato de etilo (0,170 ml, 1,529 mmol), ortoformiato de trietilo (0,255 ml, 1,529 mmol), 3-cloro-2,6-difluoroanilina (0,250 g, 1,529 mmol), ácido acético (0,026 ml, 0,459 mmol), y EtOH (1,529 ml) se calentó a 70 °C. Después de 92 h, la solución transparente de color amarillo oscuro se concentró para dar un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 35A (0,0721 g, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 307,0 (M+H)⁺.

10 Intermedio 35B. 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo: El Intermedio 35B (0,029 g, 43 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 24A (Alternativo), reemplazando el Intermedio 24A1 con el Intermedio 35A. MS (ESI) m/z : 287,1 (M+H)⁺.

15 Intermedio 35. Ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico: El Intermedio 35 (0,0246 g, 94 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 24, reemplazando el Intermedio 24A (Alternativo) con el Intermedio 35B. MS (ESI) m/z : 259,0 (M+H)⁺.

Intermedio 36

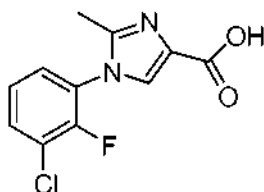
20 Ácido 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico



25 ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,72 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,24 (td, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 11,8, 6,9 Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H).

Intermedio 37

30 Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, HCl



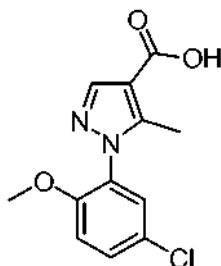
35 Intermedio 37A. 3-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-nitroacrilato de etilo: El Intermedio 37A (0,563 g, 52 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 35A, reemplazando 3-cloro-2,6-difluoroanilina con 3-cloro-2-fluoroanilina. MS (ESI) m/z : 289,0 (M+H)⁺.

40 Intermedio 37B. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo, TFA: El Intermedio 37B se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 24A (Alternativo), reemplazando el Intermedio 24A1 con el Intermedio 37A, reemplazando ortoformiato de trietilo con ortoacetato de trietilo, y ejecutando la reacción durante 45 min. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Intermedio 37B (0,027 g, 17 %). MS (ESI) m/z : 283,1 (M+H)⁺.

45 Intermedio 37. Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, HCl: El Intermedio 37 (0,0175 g, 88 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 24, reemplazando el Intermedio 24A (Alternativo) con el Intermedio 37B. MS (ESI) m/z : 254,9 (M+H)⁺.

Intermedio 38 δ

Ácido 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



5

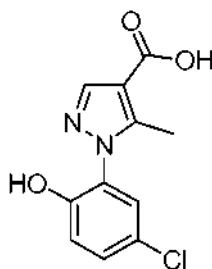
Intermedio 38A. 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: El Intermedio 38A (0,472 g, 67 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 25, reemplazando clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina con clorhidrato de (5-cloro-2-metoxifenil)hidrazina. MS (ESI) m/z : 295,1 (M+H)⁺.

10

Intermedio 38. Ácido 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: El Intermedio 38 (0,075 g, 73 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 24, reemplazando el Intermedio 24A (Alternativo) con el Intermedio 38A. MS (ESI) m/z : 267,0 (M+H)⁺ y 269,0 (M+2H)⁺.

15 Intermedio 39

Ácido 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



20

Intermedio 39. Ácido 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución transparente de color amarillo enfriada (0 °C) del Intermedio 38A (0,100 g, 0,339 mmol) en DCM (3,39 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de boro (0,321 ml, 3,39 mmol). La solución de color verde claro transparente resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después la reacción se dejó calentar a ta. Después de 45 min, la reacción se añadió gota a gota a una mezcla agitada vigorosamente de EtOAc frío y NaHCO₃. Después de la adición, la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. Después, los capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el fenol (0,105 g) en forma de un residuo de color naranja. MS (ESI) m/z : 281,0 (M+H)⁺ y 283,0 (M+2H)⁺. A una solución transparente, de color amarillo naranja del fenol en metanol (2 ml) se le añadió NaOH 1,0 M (2,036 ml, 2,036 mmol). La solución de color burdeos transparente resultante se agitó durante una noche a TA. La reacción se calentó a 50 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,0 M y después éste se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas, tras la acidificación, se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 39 (0,0657 g, 77 %) en forma de un sólido de color naranja-pardo. MS (ESI) m/z : 253,0 (M+H)⁺ y 254,9 (M+2H)⁺.

25

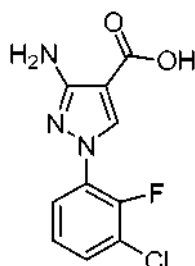
30

35

Intermedio 40

Ácido 3-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

40



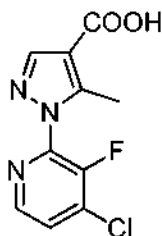
Intermedio 40A. (E)-1-Benciliden-2-(3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina: Usando un procedimiento modificado descrito por Deprez-Poulain. (Deprez-Poulain, R. et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 46:3867 (2011).) A una solución transparente, de color naranja pardo de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina, HCl (3 g, 15,23 mmol) en metanol (60,9 ml) se le añadió benzaldehído (1,543 ml, 15,23 mmol) seguido de la adición lenta de NaOH 1,0 M (15,23 ml, 15,23 mmol). La solución de color pardo oscuro resultante se agitó a ta. Con el tiempo, se formó un precipitado. Después de 2,5 h, la reacción se detuvo y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua, se secó al aire, y se secó al vacío durante una noche para dar el Intermedio 40A (1,01 g, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 249,0 (M+H)⁺.

Intermedio 40B. 3-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de color pardo oscuro del Intermedio 40A (1,10 g, 4,42 mmol) y éster etílico del ácido 2-ciano-3-etoxi-2-propenoico (0,786 g, 4,64 mmol) en xileno (5,90 ml) se calentó a 160 °C. Después de 72 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. La reacción se concentró para dar un residuo de color pardo. Después, se añadieron 30 ml de una solución de HCl al 37 %/EtOH (1:2) para dar una suspensión. La suspensión se calentó a 100 °C. A temperatura elevada se formó una solución de color pardo. Después de 20 min, la reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró para dar un residuo de color pardo. El residuo se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un líquido de color pardo que pesaba 1,3 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio un sólido de color blanquecino que pesaba 0,269 g. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Intermedio 40B (0,080 g, 6 %) en forma de un sólido mullido de color blanco. MS (ESI) m/z : 284,0 (M+H)⁺ y 286,0 (M+2+H)⁺.

Intermedio 40. Ácido 3-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: A una suspensión de color blanco del Intermedio 40B (0,075 g, 0,264 mmol) en metanol (2,64 ml) se le añadió NaOH 1,0 M (1,058 ml, 1,058 mmol). La suspensión se calentó a 50 °C. Después de 3 h, la solución incolora transparente resultante se enfrió a ta. Después, la reacción se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en agua y se acidificó a pH 3-4 con HCl 1,0 N para dar un suspensión de color blanco. La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 40 (0,0708 g, 105 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 256,0 (M+H)⁺ y 258,0 (M+2+H)⁺.

Intermedio 41

Ácido 1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Intermedio 101A. 2-Bromo-4-cloro-3-fluoropiridina: A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,54 ml, 9,12 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi 1,6 M en hexanos (5,23 ml, 8,36 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C. Después, se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota 4-cloro-3-fluoropiridina (0,769 ml, 7,60 mmol) en 5 ml de THF durante 30 min. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. A la solución se le añadió gota a gota NBS (1,624 g, 9,12 mmol) en THF (25 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C, después a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (0,541 g, 34 %) en forma de un aceite de color naranja (volátil). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H).

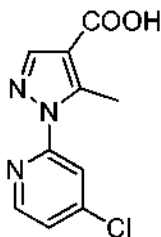
Intermedio 41B. 4-Cloro-3-fluoro-2-hidrazinilpiridina, 2HCl: En un vial para microondas se añadió tolueno (3 ml) y se

purgó con N₂ durante 5 min. Se añadieron secuencialmente carbazato de *tert*-butilo (128 mg, 0,950 mmol), el Intermedio 101A (200 mg, 0,950 mmol), Cs₂CO₃ (310 mg, 0,950 mmol), DPPF (20 mg, 0,036 mmol), y Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,027 mmol) en la solución. El tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con salmuera, y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se concentró al vacío, produciendo un residuo oleoso, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (41 mg, 16 %) en forma de un sólido de color naranja. MS (ESI) *m/z*: 262,1 (M+H)⁺. Al sólido se le añadieron EtOH (1 ml) y HCl 4 N en dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se concentró a sequedad para dar el producto deseado. MS (ESI) *m/z*: 162,1 (M+H)⁺.

10 Intermedio 41. Ácido 1-(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de *tert*-butilo (0,045 g, 0,211 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió TEA (0,030 ml, 0,215 mmol) seguido del Intermedio 41B (0,038 g, 0,19 mmol). La solución de color pardo oscuro se agitó durante 1 h a 85 °C. La reacción se concentró, y se añadieron agua (1 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1-(4-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 312,1 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 - 8,25 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (f, J = 5,0 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). El aceite se agitó con HCl 4 N en dioxano (2 ml) durante 12 h a ta. La solución se evaporó a sequedad seguido de coevaporación con tolueno (2 x) para dar el producto deseado (12 mg, 22 %). MS (ESI) *m/z*: 256,1 (M+H)⁺.

20 Intermedio 42

Ácido 1-(4-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

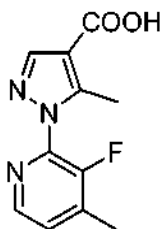


25 Intermedio 42A. 4-Cloro-2-hidrazinilpiridina, 2HCl: En un vial para microondas se añadió tolueno (4 ml) y se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadieron carbazato de *tert*-butilo (66,6 mg, 0,494 mmol), 2-bromo-4-cloropiridina (95 mg, 0,494 mmol), Cs₂CO₃ (161 mg, 0,494 mmol), y el adulto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,03 mg, 4,94 μmol). El tubo cerrado hermético se calentó a 100 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron agua, salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(4-cloropiridin-2-il)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (42 mg, 35 %) en forma de un aceite de color rojo. MS (ESI) *m/z*: 244,2 (M+H)⁺. Al aceite anterior se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar el producto deseado (36 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 144,0 (M+H)⁺.

35 Intermedio 42. Ácido 1-(4-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de *tert*-butilo (0,032 g, 0,148 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió TEA (0,021 ml, 0,148 mmol) y el Intermedio 42A (0,024 g, 0,133 mmol). La solución de color pardo oscuro se calentó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y se añadieron agua (1 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1-(4-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (12 mg, 27 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 294,2 (M+H)⁺. Al aceite se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml). La reacción se agitó a ta durante 4 h, y la solución de color naranja transparente se evaporó a sequedad seguido de coevaporación con tolueno (2 x) para dar el producto deseado en forma de un sólido pegajoso de color rosa. MS (ESI) *m/z*: 238,2 (M+H)⁺.

45 Intermedio 43

Ácido 1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



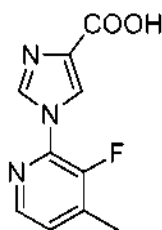
50

Intermedio 43A. 3-Fluoro-2-hidrazinil-4-metilpiridina: En un vial para microondas, se calentó una solución de hidrazina mono-hidrato (0,051 ml, 1,053 mmol), 2-bromo-3-fluoro-4-metilpiridina (200 mg, 1,053 mmol), DIEA (0,551 ml, 3,16 mmol) en isopropanol (2 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. Se añadió más cantidad de hidrazina monohidrato (0,100 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 30 min, después a 120 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Se añadió más cantidad de hidrazina monohidrato (0,100 ml) y la reacción se calentó a 120 °C durante una noche. Los orgánicos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se lavó con CH₂Cl₂. El sólido resultante se filtró para proporcionar el producto deseado. MS (ESI) *m/z*: 142,0 (M+H)⁺.

Intermedio 43. Ácido 1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de terc-butilo (0,123 g, 0,575 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió TEA (0,080 ml, 0,575 mmol) y el Intermedio 43A (0,073 g, 0,517 mmol). La solución de color naranja se calentó a 85 °C durante 1 h. Se añadió más cantidad de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de terc-butilo (0,160 ml) y Et₃N (0,080 ml) en la solución y la reacción se calentó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 292,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,58 (s, 9H). Al aceite se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. La solución de color naranja transparente se evaporó a sequedad seguido de coevaporación con tolueno (2 x) para dar el producto deseado (15 mg, 11 %) en forma de un sólido pegajoso de color rosa. MS (ESI) *m/z*: 236,1 (M+H)⁺.

Intermedio 44

Ácido 1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxílico

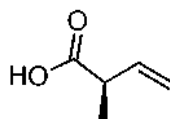


Intermedio 44A. 1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo: Una suspensión de 1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (83 mg, 0,658 mmol), 2-bromo-3-fluoro-4-metilpiridina (200 mg, 1,053 mmol), yoduro de cobre (I) (125 mg, 0,658 mmol) y carbonato potásico (546 mg, 3,95 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 120 °C durante 90 min en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, y el sólido se suspendió en EtOAc y MeOH. La capa orgánica combinada se concentró al vacío, produciendo un residuo oleoso, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (5 mg, 3 %). MS (ESI) *m/z*: 236,1 (M+H)⁺.

Intermedio 44. Ácido 1-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 44A (5 mg, 0,021 mmol) en THF (0,6 ml) y H₂O (0,3 ml) se le añadió LiOH (5 mg). La reacción se agitó durante 12 h a ta. El THF se retiró al vacío y se añadió una solución ac. 1 N de HCl hasta que la solución se volvió ácida. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se concentró a sequedad para dar el producto deseado (4 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 222,1 (M+H)⁺.

Intermedio 45

Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico



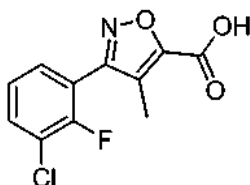
Intermedio 45A. (R)-4-Bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona: A la solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (5,59 g, 55,9 mmol) y N-metilmorfolina (6,14 ml, 55,9 mmol) en THF (62 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de pivaloilo (6,87 ml, 55,9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y se agitó durante ~2 h. En un matraz separado: A la solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (8,25 g, 46,6 mmol) en THF (126 ml) a -78 °C se añadió gota a gota N-butil litio (2,5 M en hexano) (20,49 ml, 51,2 mmol). Después de 35 min, esta reacción se transfirió mediante una cánula a la primera reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, después el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite de color amarillo (15 g). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el

producto deseado (6,59 g, 55 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z : 282,1 (M+Na)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,19 (m, 5H), 6,03 - 5,93 (m, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,29 (dd, J = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. El otro diastereómero (R)-4-bencil-3-((S)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (4,6 g, 38 %) también se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 260,1 (M+H)⁺.

Intermedio 45. Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico: A una solución incolora transparente del Intermedio 45A (6,05 g, 23,33 mmol) en THF (146 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (9,53 ml, 93 mmol) (acuoso al 30 %) seguido de hidróxido de litio 2 N (23,33 ml, 46,7 mmol). Después de 30 min, la reacción se interrumpió con 25 ml de Na₂SO₃ saturado y 25 ml de NaHCO₃ saturado. Después, la reacción se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CHCl₃ (3 x). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH~3 y después se extrajo con EtOAc (3 x). La capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (2,15 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s a, 1H), 5,94 (ddd, J = 17,4, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Intermedio 46

Ácido 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metiloxazol-5-carboxílico



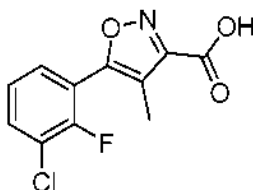
Intermedio 46A. Oxima de (E)-3-cloro-2-fluorobenzaldehído: A la solución de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,3 g, 8,20 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,695 g, 10,00 mmol) en EtOH (6,83 ml)/agua (6,83 ml) se le añadió NaOH 1 N (10,00 ml, 10,00 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h, después se acidificó a pH 6 con HCl 1 N que dio una suspensión de color blanco. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se aclaró con agua, y se secó al aire para proporcionar el producto deseado (1,31 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 174,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (ddd, J = 7,8, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,0, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H) ppm.

Intermedio 46B. 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metiloxazol-5-carboxilato de etilo: Se disolvieron but-2-inoato de etilo (0,725 ml, 6,22 mmol) y el Intermedio 46A (0,36 g, 2,074 mmol) en acetonitrilo (10,37 ml). Se añadió Magtrieve (1,742 g, 20,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a ta y después se filtró a través de CELITE®, aclarando con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (0,009 g, rendimiento del 2 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 284,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,70 (ddd, J = 8,0, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 7,8, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 4,46 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. El otro regioisómero, 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-carboxilato de etilo (0,083 g, 14 %) también se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z : 284,0 (M+H)⁺.

Intermedio 46. Ácido 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metiloxazol-5-carboxílico: A la solución del Intermedio 46B (0,011 g, 0,039 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,078 ml, 0,078 mmol). Después de 18 h, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (0,1 ml) y después se concentró para dar el producto deseado (10 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 255,9 (M+H)⁺. El material se usó el siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 47

Ácido 5-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metiloxazol-3-carboxílico



Intermedio 47A. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol: A la solución de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (2,8 g, 17,66 mmol) en THF (88 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (1 M en THF) (21,19 ml, 21,19

mmol). Después de 2 h, la reacción se calentó a 0 °C y se interrumpió cuidadosamente con una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el producto deseado (2,04 g, 61 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 211,0 (M+Na)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (td, *J* = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,09 (td, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Intermedio 47B. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)propan-1-ona: A la solución del Intermedio 47A (1,9 g, 10,07 mmol) en DCM (40,3 ml) se le añadieron PDC (11,37 g, 30,2 mmol) y MS 4 Å (2 g) (en polvo). La reacción se agitó a ta durante 24 h, después se filtró a través de CELITE® lavando con DCM. El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el producto deseado (1,6 g, 85 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 187,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (ddd, *J* = 7,9, 6,3, 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,17 (td, *J* = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 3,00 (cd, *J* = 7,2, 3,3 Hz, 2H), 1,21 (td, *J* = 7,2, 0,7 Hz, 3H) ppm.

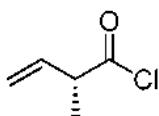
Intermedio 47C. 4-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-metil-2,4-dioxobutanoato de etilo: A la solución de LiHMDS (1 M en THF) (3,19 ml, 3,19 mmol) en éter (12 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución del Intermedio 47B (0,59 g, 3,16 mmol) en éter (2 ml). Después de 45 min, se añadió en una porción oxalato de dietilo (0,492 ml, 3,60 mmol), y la reacción se calentó a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró, lavando con éter. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el producto deseado (0,057 g, 6 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 241,0 (M-OEt)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (ddd, *J* = 8,0, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (ddd, *J* = 7,8, 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 4,91 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,31 (cd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 2H), 1,46 (dd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Intermedio 47D. 5-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo: La mezcla de Intermedio 47C (0,057 g, 0,199 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,017 g, 0,239 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió a ta y después se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el producto deseado (0,022 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 284,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 7,8, 6,2, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 4,45 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Intermedio 47. Ácido 5-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metilisoxazol-3-carboxílico: A la solución del Intermedio 47D (0,009 g, 0,032 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,063 ml, 0,063 mmol). Después de 3 h, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (0,1 ml) y después se concentró para dar el producto deseado (8,1 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 255,9 (M+H)⁺. El material se usó el siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 48

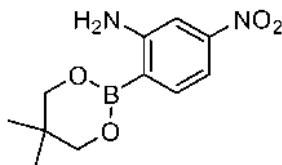
Cloruro de (R)-2-metilbut-3-enoilo



Intermedio 48. Cloruro de (R)-2-metilbut-3-enoilo: A una solución enfriada (0 °C) de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,450 g, 4,49 mmol) en DCM se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,393 ml, 4,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó en agitación a ta durante 80 min. La solución resultante de cloruro de (R)-2-metilbut-3-enoilo se usó directamente.

Intermedio 49

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

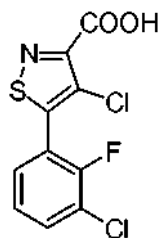


En un matraz secado a la llama, equipado con condensador de reflujo, que contenía 2-bromo-5-nitroanilina (10,0 g, 46,1 mmol), bis(neopentil glicolato)diboro (13,01 g, 57,6 mmol), acetato potásico (13,57 g, 138 mmol), y aducto de PdCb(dppf)-CH₂Cl₂ (0,941 g, 1,152 mmol) se le añadió DMSO (132 ml). La suspensión de color rojo-pardo oscuro resultante se desgasificó con argón durante 30 min y después la reacción se calentó a 80 °C. Después de 4 h, la

reacción se detuvo y se enfrió a ta. La reacción se vertió lentamente en agua enfriada agitada vigorosamente (300 ml) para dar una suspensión de color pardo. Después de agitar durante 10 min, la suspensión se filtró para recoger el sólido. El sólido se aclaró con agua (3 x 125 ml), se secó al aire, y después se secó al vacío para dar un sólido de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4,36 g del Intermedio 49 en forma de un sólido de color naranja. MS (ESI) m/z : 183,1 (M-C₅H₈+H)⁺.

Intermedio 50

Ácido 4-cloro-5-(3-cloro-2-fluorofenil)isotiazol-3-carboxílico



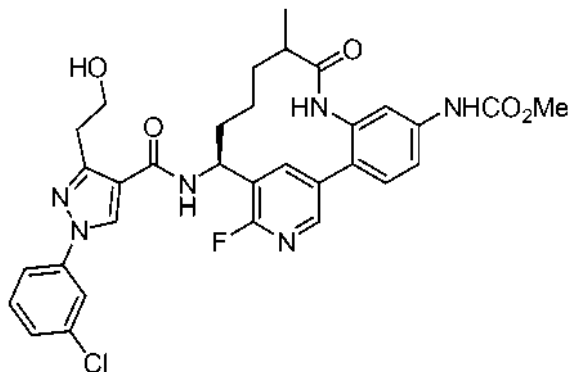
Intermedio 50A. 4,5-Dicloroisotiazol-3-carboxilato de metilo: A una solución de ácido 4,5-dicloroisotiazol-3-carboxílico (211 mg, 1,07 mmol) en tolueno (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en hexano) (0,7 ml, 1,400 mmol) gota a gota. La solución de color amarillo pálido se agitó a ta durante 0,5 h. La solución se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se sometió a la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI) m/z : 212,1 (M+H)⁺.

Intermedio 50B. 4-Cloro-5-(3-cloro-2-fluorofenil)isotiazol-3-carboxilato de metilo: A una solución del Intermedio 50A (0,100 g, 0,472 mmol) y Cs₂CO₃ (0,461 g, 1,415 mmol) en DME (3,02 ml) y agua (0,605 ml) se le añadió 4,5-dicloroisotiazol-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,472 mmol). La solución se purgó con Ar durante 0,5 h. A la solución se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,054 g, 0,047 mmol). Después, la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un microondas durante 0,5 h a 100 °C. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se decantó. La capa orgánica se concentró al vacío, produciendo un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado (53 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 360,0 (M+H)⁺.

Intermedio 50. Ácido 4-cloro-5-(3-cloro-2-fluorofenil)isotiazol-3-carboxílico: A una solución del Intermedio 50B (53 mg, 0,173 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,014 ml, 0,519 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La solución acuosa se acidificó con HCl 1 N (pH = 2 - 3) y se extrajo con EtOAc (2 x). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 93 %). MS (ESI) m/z : 291,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

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



1A. (R,E)-N-((5-Bromo-2-fluoropiridin-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida: A la solución de 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído (5 g, 24,51 mmol), etóxido de titanio (IV) (15,42 ml, 73,5 mmol) en DCM (49,0 ml) se le añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,12 g, 25,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 48 h, la mezcla de reacción se vertió en salmuera mientras se agitaba rápidamente para formar una suspensión. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de CELITE®, y la torta de filtro se lavó varias veces con

DCM. Las fases de filtrado se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Después, las capas orgánicas se concentraron para dar 7,6 g de producto en bruto que se purificó adicionalmente usando cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (6,97 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 330,8 (M+Na)⁺.

5 1B. (R)-N-((S)-1-(5-Bromo-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida: A una solución saturada acuosa de bromuro sódico (420 g, 4084 mmol) (ap. 420 g en 450 ml H_2O) se le añadieron 1A (6,97 g, 22,69 mmol) y indio (10,42 g, 91 mmol). Después, a esta mezcla se le añadió gota a gota 3-bromoprop-1-eno (7,85 ml, 91 mmol), y la suspensión de color blanco turbida resultante se dejó en agitación a ta durante 10 h. Después, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 seguido de la extracción con EtOAc. La
10 capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para producir el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (8,8 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 350,8 (M+H)⁺.

15 1C. (S)-1-(5-Bromo-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-amina, 2 HCl: A una solución de 1B (8,8 g, 25,2 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió HCl (31,5 ml, 126 mmol) (4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se concentró casi a sequedad. Se añadió Et_2O para dar una suspensión de color amarillo que después se filtró y el sólido filtrado se lavó adicionalmente con Et_2O . El filtrado se concentró y se filtró de nuevo con Et_2O . Después, el sólido recogido se secó en la bomba de vacío para dar 1C (6,45 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 246,9 (M+H)⁺.

20 1D. (1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo: A una solución de 1C (6,55 g, 20,60 mmol) en DCM (68,7 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (11,48 ml, 82 mmol) y Boc_2O (4,50 g, 20,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y después se dejó calentar a ta. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 para producir el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía
25 sobre gel de sílice para producir el producto deseado (6,64 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 368,9 (M+Na)⁺.

30 1E. (1-(5-(2-amino-4-nitrofenil)-2-fluoropiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo: En un MFR se añadieron 1D (4,5 g, 13,04 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitroanilina (6,52 g, 26,1 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (1,065 g, 1,304 mmol), y fosfato potásico, tribásico (5,53 g, 26,1 mmol). El MFR se equipó con un condensador de reflujo y el aparato se puso al vacío y se rellenó con argón. Se añadió DMSO desgasificado (65,2 ml) seguido de H_2O desgasificado (1,174 ml, 65,2 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se calentó a 90 °C durante 1 h, y después se dejó enfriar a ta. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto en
35 forma de un aceite espeso de color negro que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (5,90 g, 100 %) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) m/z : 403,0 (M+H)⁺.

40 1F. (3-amino-4-(5-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-6-fluoropiridin-3-il)fenil)carbamato de metilo: A una solución transparente, de color naranja de 1E (4,4 g, 9,95 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron secuencialmente cinc (6,51 g, 99 mmol) y cloruro de amonio (5,32 g, 99 mmol). La suspensión de color amarillo-naranja resultante se volvió transparente después de pocos minutos y se agitó a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se retiró por filtración para retirar el sólido y se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto de bis amina deseado en forma de una espuma de color melocotón. A una solución trasparente a -78 °C de color naranja del producto bis amina anterior
45 (5,08 g, 13,64 mmol) y piridina (1,103 ml, 13,64 mmol) en DCM (136 ml) se le añadió gota a gota clorocarbonato de metilo (0,949 ml, 12,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl y se dejó calentar lentamente a ta. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 seguido de salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 ,
50 se filtró y se concentró para dar el producto en bruto en forma de una espuma de color melocotón que después se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice. Los análisis COSY y NOE confirmaron el sitio de adición. El producto deseado (4,77 g, 81 %) se aisló en forma de una espuma de color beige. MS (ESI) m/z : 431,1 (M+H)⁺.

55 1G. (4-(5-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-6-fluoropiridin-3-il)-3-((2-metilbut-3-enoil)amino)fenil)carbamato de metilo: A una solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (0,216 ml, 2,091 mmol) y 1F (0,900 g, 2,091 mmol) en EtOAc (59,7 ml) se le añadió DIEA (1,095 ml, 6,27 mmol) y la reacción se dejó enfriar a -10 °C en una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añadió entonces T₃P (2,464 ml, 4,18 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 min a la misma temperatura y después se dejó calentar a 0 °C seguido de a ta lentamente mientras se agitaba en una atmósfera de argón a ta. Después de una noche en agitación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1G (887 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 513,1 (M+H)⁺.

60 1H. N-[(11E)-16-fluoro-9-hidroxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadec-11-en-14-il]carbamato de terc-butilo: Una solución transparente incolora de 11G (887 mg, 1,730 mmol) en DCE (100 ml) se desgasificó con argón, después se dividió en 5 viales para microondas. Después, a la mezcla anterior se le añadió Grubbs II (588 mg, 0,692 mmol) (118 mg a cada vial) y se calentó cada vial en el microondas a 120 °C durante 25 min. Después, la mezcla de reacción se combinó y se lavó con NaHCO_3 saturado seguido de salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto en bruto
65

que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar 1H (568 mg, 68 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/z : 485,1 (M+H)⁺.

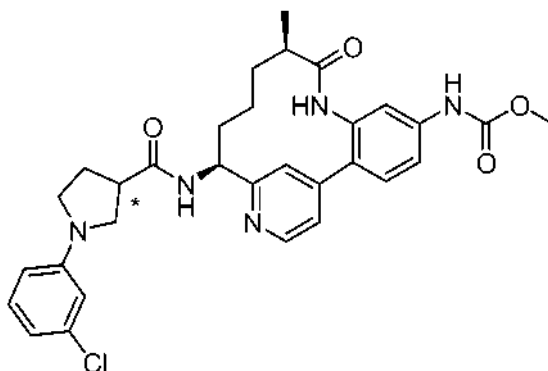
1I. N-[(14S)-16-fluoro-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo: A una solución de 1H (0,568 g, 1,172 mmol) en MeOH (39,1 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (0,027 g, 0,117 mmol). Después, la mezcla de reacción se cargó con gas H₂ usando un globo de H₂ y se sometió a vacío con H₂ varias veces. Después, la reacción se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 40 h. Después de agitar durante 40 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró para producir el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el Diastereómero A (1 la) (178 mg, 25 %) y el Diastereómero B (95 mg, 14 %, 1Ib) en forma de sólidos de color blanco. Diastereómero A - MS(ESI) m/z : 487,1 (M+H)⁺.

1J. N-[(14S)-14-amino-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Una solución de hidrogenocloruro en dioxano (5932 µl, 23,73 mmol) se añadió a 1Ia (95 mg, 0,158 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró para dar el producto deseado (73 mg, 100 %). MS (ESI) m/z : 387,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1. N-[(14S)-14-[1-(3-clorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: Una mezcla del Intermedio 9 (0,030 g, 0,112 mmol), 1J (0,043 g, 0,112 mmol), DIEA (0,60 ml, 0,334 mmol) y T₃P (0,115 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado en forma de un compuesto homocinético. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,96 - 7,95 (dd, *J* = 8,3 y 1,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 3H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 6,37 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 3,82 - 3,57 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,23 - 2,00 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,51-1,49 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,12 - 1,10 (d, 2H), 0,92 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 635,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 6,44 min (Método B).

Ejemplo 2

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



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

2B. (S)-N-((S)-1-(4-Cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: A una solución enfriada (-78 °C) de 2A (10 g, 40,9 mmol) en THF (204 ml) se le añadió gota a gota bromuro de alil magnesio (44,9 ml, 44,9 mmol, 1 M en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con la adición de NH₄Cl saturado (25 ml) y después la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio 2B (9,23 g, 79 %) en forma de un aceite transparente de color naranja. ¹H RMN indicó una mezcla 4,7:1 de diastereómeros por lo que el diastereómero principal corresponde al compuesto del título. MS (ESI) m/z : 287,1 (M+H)⁺. 2C. (S)-N-((S)-1-(4-(2-Amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, Diastereómero A y 2D. (S)-N-((R)-1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, Diastereómero B: En un MFR se añadieron 2B (9,23 g, 32,2 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitroanilina (16,09 g, 64,4 mmol), fosfato potásico, tribásico (13,66 g, 64,4 mmol),

DMSO (161 ml), y agua (2,90 ml, 161 mmol). El MFR se equipó con un condensador de reflujo y después el aparato se purgó con argón durante 30 minutos. Después, se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (2,63 g, 3,22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió a ta y después se vertió en agua (1000 ml) para dar una suspensión. El sólido se recogió por filtración y se disolvió en EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio 2C (3,9 g) en forma de una espuma naranja. Se obtuvieron 3,84 g más de material en forma de una mezcla de diastereómeros 2C y 2D. Los diastereómeros se separaron por HPLC prep. SFC (CHIRALCEL® OD-H; metanol al 20 %/dióxido de carbono al 80 %) que dio 2C (2,0 g) en forma de una espuma naranja y 2D (0,90 g) en forma de una espuma naranja. La cantidad total de 2C aislado fue (5,9 g, 47 %) en forma de una espuma naranja. MS (ESI) *m/z*: 389,2 (M+H)⁺. 2E. (S)-N-((S)-1-(4-(2,4-Diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfonamida: A una solución transparente, de color naranja de 2C (2 g, 5,15 mmol) en metanol (51,5 ml) se le añadieron secuencialmente cinc (3,37 g, 51,5 mmol) y cloruro de amonio (2,75 g, 51,5 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente. Después de 3 h, la reacción se detuvo y se filtró a través de un GMF de 0,45 micrómetros eluyendo con metanol para dar un filtrado de color amarillo. El filtrado se concentró, después el residuo se repartió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar 2E (1,86 g, 101 %) en forma de una espuma de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 359,1 (M+H)⁺.

2F. 3-amino-4-(2-((S)-1-(S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)but-3-enil)piridin-4-il)fenilcarbamato de metilo: A una solución enfriada (-78 °C) transparente de color amarillo de 2E (1,86 g, 5,19 mmol) y piridina (0,420 ml, 5,19 mmol) en DCM (52 ml) se le añadió gota a gota clorocarbonato de metilo (0,361 ml, 4,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y la reacción se dejó calentar a ta. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y la capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 2F (2,3 g, 106 %) en forma de una espuma de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 417,1 (M+H)⁺.

2G. 3-amino-4-(2-(1-aminobut-3-enil)piridin-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, 3 HCl: A una solución transparente, de color amarillo de 2F (2,3 g, 5,52 mmol) en MeOH (55,2 ml) se le añadió 4 M HCl en dioxano (13,80 ml, 55,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la reacción se concentró para dar un residuo de color amarillo. El residuo se suspendió en DCM y después se concentró. Esto se repitió una vez más para dar 2G (2,329 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 313,1 (M+H)⁺.

2H. N-(3-amino-4-{2-[(1S)-1-[(terc-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A una suspensión de color amarillo de 2G (2,328 g, 5,52 mmol) en DCM (18,40 ml) se le añadió Boc₂O (1,282 ml, 5,52 mmol) seguido de TEA (3,08 ml, 22,08 mmol). La solución de color naranja-pardo resultante se agitó a ta. Después de 3 h, la reacción se diluyó con DCM y después se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 2H (1,91 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 413,0 (M+H)⁺.

2I. N-(4-{2-[(1S)-1-[(terc-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il}-3-(2-metilbut-3-enamido)fenil)carbamato de metilo (Diastereómeros): A una solución enfriada (-10 °C) de ácido 2-metilbut-3-enoico (0,456 ml, 4,41 mmol) y 2H (1,82 g, 4,41 mmol) en EtOAc (126 ml) y DIEA (2,312 ml, 13,24 mmol) se le añadió gota a gota una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico en EtOAc (5,20 ml, 8,82 mmol). Después de 5 min, la reacción se dejó calentar a 0 °C. Después de 7 h, la reacción se detuvo y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 2I (1,57 g, 72 %) en forma de una mezcla de diastereómeros y en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 495,1 (M+H)⁺.

2J. Éster terc-butílico del ácido ((E)-(10R,14S)-5-metoxicarbonilamino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il)-carbámico, Diastereómero A y 2K. Éster terc-butílico del ácido ((E)-(10S,14S)-5-metoxicarbonilamino-10-metil-9-oxo-8,16-diaza-triciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il)-carbámico, Diastereómero B: En un MFR se añadieron 2I (1,57 g, 3,17 mmol), pTsOH (0,664 g, 3,49 mmol), y DCM (794 ml). Después, el matraz se equipó con un condensador de reflujo y la solución transparente de color amarillo se desgasificó con argón durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. Después, una solución de Grubbs II (0,269 g, 0,317 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se lavó con carbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía de fase normal dio 2J, Diastereómero A (0,374 g, 25 %) en forma de un sólido de color pardo y una mezcla de 2J, Diastereómero A y 2K, Diastereómero B (0,44 g, 30 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 466,9 (M+H)⁺. 2L. N-[(10R,14S)-14-[(terc-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Un matraz de hidrogenación de 500 ml se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (0,372 g, 0,349 mmol). El matraz se purgó con argón y después se añadió lentamente metanol desgasificado (72 ml) en el matraz. Después, se añadió una solución transparente de color pardo claro 2J (1,63 g, 3,49 mmol) en metanol (5 ml). El matraz se presurizó a 50 psi (344,74 kPa) de hidrógeno y la reacción se agitó durante una noche. Después de 20 h, la reacción se detuvo, se diluyó con metanol (100 ml) y después la reacción se filtró a través de CELITE®,

aclarando con metanol para dar un filtrado transparente de color pardo claro. El filtrado se concentró para dar un sólido de color blanquecino que pesaba 1,37 g. El sólido de color blanquecino se suspendió en metanol (10 ml) y se sonicó. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con metanol (8 ml), se secó al aire, y se secó al vacío para dar 2L (1,13 g, 69,0 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 469,1 (M+H)⁺.

5 2M. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal 2TFA: A una suspensión de color blanco de 2L (0,45 g, 0,960 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol). La solución transparente resultante se agitó a ta. Después de 1 h, la reacción se concentró para dar un sólido. La liofilización dio 2M (0,52 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 369,0 (M+H)⁺.

10 2M (Alternativo, 2HCl): En un matraz que contenía 2L (0,880 g, 1,878 mmol) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (21,13 ml, 85 mmol). La suspensión resultante se sonicó para dar una solución transparente de color amarillo. Después de 5 a 10 min, se formó un precipitado. Después de 1 h, la reacción se detuvo y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se aclaró con dioxano y se secó al aire para dar un sólido higroscópico de color amarillo. El sólido se disolvió en metanol, se concentró, y se liofilizó para dar 2M (Alternativo, 2HCl) (0,7171 g, 87 %)

15 % en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 369,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 2. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2TFA: Una solución de 2M (0,02 g, 0,034 mmol), el Intermedio 11 (0,011 g, 0,050 mmol), EDC (0,013 g, 0,067 mmol), HOBT (10,27 mg, 0,067 mmol) y TEA (0,023 ml, 0,168 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 50 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a ta y después se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 2 (0,012 g, 44 %) en forma de una mezcla de diastereómeros y en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80 - 8,72 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,68 - 7,48 (m, 3H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,65 - 6,43 (m, 3H), 5,11 (dd, J = 10,6, 5,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,43 - 3,26 (m, 4H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,37 - 2,09 (m, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,69 - 1,47 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,55 - 0,41 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 576,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 6,70 min.

20

25

La secuencia preferida para la preparación del compuesto 2J se describe a continuación:

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

35

40 2N. 1-(4-Cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: El compuesto 2B (Alternativa) se convirtió en 2N en dos etapas por la eliminación del auxiliar quiral de acuerdo con el procedimiento en la etapa 2G y Boc-protección de acuerdo con el procedimiento en la etapa 2H. MS (ESI) 227,3 (M-C₄Hg+H)⁺ y 305,4 (M+Na)⁺.

20. 1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: El compuesto 2N se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2C, reemplazando 2B con 2N. MS (ESI) 385,1 (M+H)⁺.

45 2P. 1-(4-(2,4-Diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: A una solución transparente, de color naranja de 20 (2,9 g, 7,54 mmol) en metanol (75 ml) se le añadieron secuencialmente polvo de cinc (4,93 g, 75 mmol) y cloruro de amonio (4,04 g, 75 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 4 h. La reacción se detuvo y se filtró a través de un GMF de 0,45 micrómetros eluyendo con metanol para dar un filtrado transparente de color amarillo. La concentración del filtrado dio un residuo de color amarillo-negro. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 0,25 M (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con HCl 0,25 M (50 ml). Las capas acuosas combinadas se basificaron con K₂HPO₄ 1,5 M y después se extrajeron con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 2P (2,63 g, 98 %) en forma de una espuma de color pardo. MS (ESI) m/z : 355,2 (M+H)⁺.

50

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

55

60

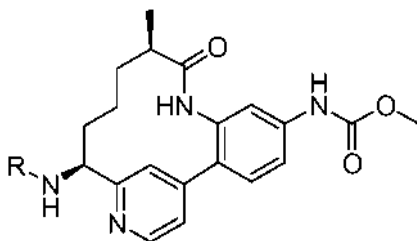
2I (Alternativa). N-(4-{2-[(1S)-1-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il)-3-[(2R)-2-metil-but-3-enamido]fenil)carbamato de metilo: El Intermedio 45 (1,201 g, 12,00 mmol), 2Q (3,3 g, 8,00 mmol), piridina (1,937 ml, 24,00 mmol) en EtOAc (40,0 ml) se enfrió a -10 °C en una atmósfera de Ar, T₃P (50 % en peso en

65

EtOAc) (9,52 ml, 16,00 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a -10 °C, después se calentó gradualmente hasta ta durante una noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa combinada se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (4,06 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,87 - 5,73 (m, 2H), 5,16 - 5,02 (m, 4H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: 495,1 (M+H)⁺.

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

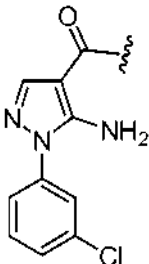
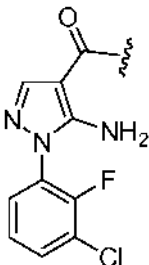
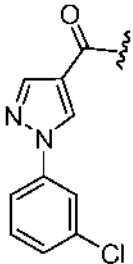
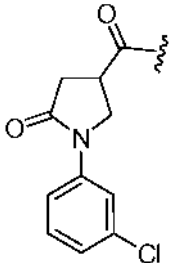
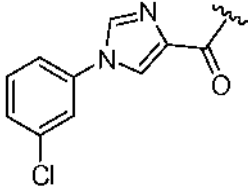
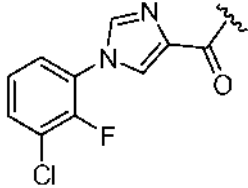
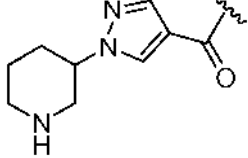
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 2 se fabricaron usando el mismo procedimiento que se muestra en el Ejemplo 2. Los ácidos usados en la etapa final son como se indica en la tabla a continuación en la sección de Intermedios. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 2, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU. En caso necesario, los productos acoplados se someten a condición de desprotección con TFA para retirar el grupo protector de *tert*-butilo.

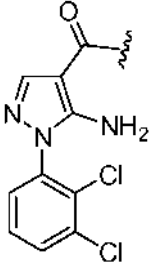
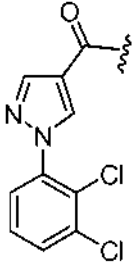
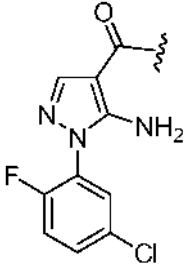
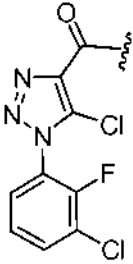
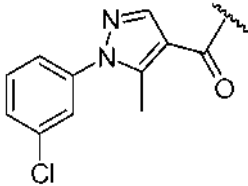
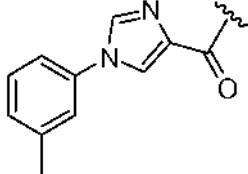


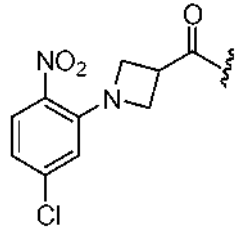
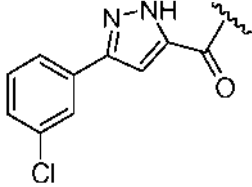
30

Tabla 2

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR, min Método
3	Homoquiral		592,0	7,47 A
4	Homoquiral		591,1	6,93 A

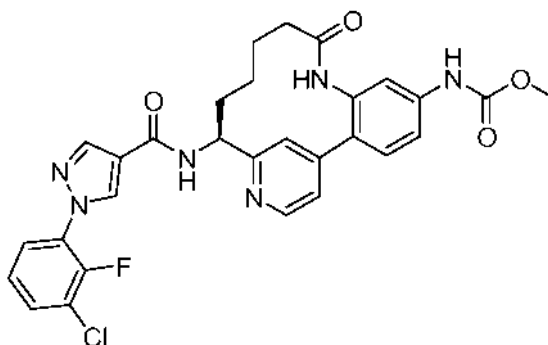
5	Homoquiral		588,0	6,32 A
6	Homoquiral		606,4	4,94 D
7	Homoquiral		573,0	7,05 A
8	Homoquiral		590,3	5,69 A
9	Homoquiral		573,4	5,64 A
10	Homoquiral		591,4	5,72 A
11	Diastereómero		546,4	2,77 D

12	Homoquiral		622,3	5,50 A
13	Homoquiral		607,3	6,00 A
14	Homoquiral		606,3	4,79 D
15	Homoquiral		626,0	5,72 A
17	Homoquiral		587,3	5,18 D
18	Homoquiral		553,4	4,82 D

19	Homoquiral		607,4	6,16 A
20	Homoquiral		573,3	5,22 D
* Sometido a desprotección con TFA				

Ejemplo 21

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



10 21A. (3-(but-3-enoilamino)-4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A una solución de ácido but-3-enoico (0,412 ml, 4,85 mmol) en EtOAc (100 ml) se le añadieron DIEA (2,54 ml, 14,55 mmol) y 2G (2 g, 4,85 mmol) y la mezcla de reacción se dejó enfriar a -78 °C en una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añadió entonces T3P (5,71 ml, 9,70 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 15 min a la misma temperatura y la temperatura de reacción se calentó gradualmente a ta y se agitó a ta durante una noche. Después de agitar durante una noche a ta, la mezcla de reacción se concentró para producir un aceite de color pardo oscuro que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (1,88 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 481,2 (M+H)⁺.

15 21B. Metil ((4E,7S)-2-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacictetradecin-7,15-diil)biscarbamato de *tert*-butilo: En un MFR se añadieron 21A (1,57 g, 3,27 mmol), pTsoH (0,684 g, 3,59 mmol) y DCM (817 ml). Después, el matraz se equipó con un condensador de reflujo y la solución de color amarillo transparente se desgasificó con argón durante 70 min. Después, la reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. En un MFR separado se añadió Grubbs II (1,109 g, 1,307 mmol) y el matraz se purgó con argón durante varios minutos. Se añadió DCM desgasificado (2 ml) para dar una solución transparente de color burdeos. Después, la solución se añadió gota a gota durante 15 min mediante una jeringa a la reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó a 40-45 °C. Después de agitar durante 3 h, la reacción se dejó enfriar gradualmente a ta y se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ seguido de salmuera. Después, las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite de color pardo oscuro. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (395 mg, 26 %) en forma de un sólido de color pardo gris claro. MS (ESI) *m/z*: 453,1 (M+H)⁺.

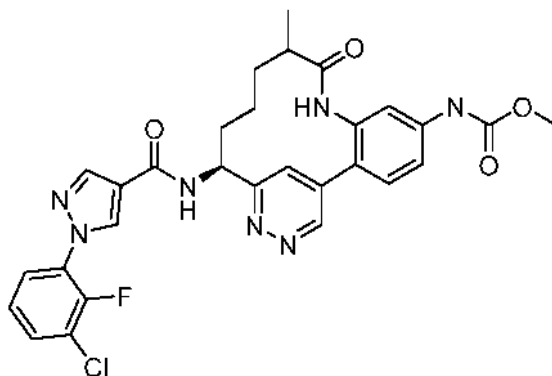
20 21C. Metil ((7S)-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacictetradecin-7,15-diil)biscarbamato de *tert*-butilo: Una mezcla de 21B (395 mg, 0,873 mmol) y paladio (II) sobre carbono (93 mg, 0,087 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (50-55 psi (344,74-379,21 kPa)). Después de agitar durante 8 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un microfiltro para producir el producto deseado (350 mg, 88 %) en forma de un sólido de color rojo pardo. MS (ESI) *m/z*: 455,2 (M+H)⁺. 21D. ((7S)-7-amino-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacictetradecin-15-il)carbamato de metilo: Una mezcla de 21C (20 mg, 0,044 mmol) y HCl (550 µl, 2,200 mmol) (4 N en dioxano) se agitó a ta. Después de

agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró para producir un polvo de color castaño amarillo en forma del producto deseado (18 mg, 99 %). MS (ESI) m/z : 355,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 21. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido] -9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-
1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: Una mezcla del Intermedio 2 (5,57 mg, 0,023 mmol),
HOBT (6,45 mg, 0,042 mmol), EDC (8,07 mg, 0,042 mmol) y DIEA (0,037 ml, 0,211 mmol) en DMF (0,2 ml) se agitó
a ta durante 15 min. A esta mezcla se le añadió 21D (9 mg, 0,021 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La
mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado (7,2 mg, 48
10 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ 8,82 (d, J = 5,78 Hz, 1H), 8,55 (d, J =
6,05 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (d, J = J = 16, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (t, J =
1,38 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,65, 6,05 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,22 (dt, J = 1,51, 8,18 Hz, 1H), 5,31 (m,
1H), 3,63 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,38 (dd, J = 3,85, 11,00 Hz, 1H), 0,43 (m,
1H) ppm. MS (ESI) m/z : 577,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método E) = 5,79 min.

15 Ejemplo 22

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



20

22A. 1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: A una solución de metilfosfonato de
dimetilo (15,85 ml, 148 mmol) en THF (99 ml) a -78 °C se le añadió n-butil litio (93 ml, 148 mmol). Después de la
finalización de la adición, la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min y después se añadió gota a
gota una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-metilo (6,8 g, 29,7 mmol) en THF (15 ml).
Después, la mezcla de reacción se agitó durante 40 min más a -78 °C. Después, la mezcla se interrumpió
añadiendo H₂O y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M, una solución saturada de NaHCO₃
y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite transparente.
Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (9,3
30 g, 98 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z : 599,0 (M+Na)⁺. 22B. 4-yodo-3-nitrofenilcarbamato de
metilo: A una suspensión enfriada (0 °C), de color amarillo de 4-yodo-3-nitroanilina (1,320 g, 5 mmol) en DCM
(50,0 ml) y piridina (0,445 ml, 5,50 mmol) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,407 ml, 5,25 mmol) y
se agitó durante 3 h. La reacción después se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se
filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se disolvió en DCM mínimo (~20 ml) y después se añadió
35 hexano (200 ml) para dar una suspensión de color amarillo. Después, la suspensión de color amarillo se filtró y el
sólido filtrado se aclaró con hexano y se secó al aire para obtener un sólido de color amarillo en forma del
producto deseado (1,51 g, 94 %). MS (ESI) m/z : 322,9 (M+H)⁺.

22C. 4-acetil-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Una solución de 22B (0,5 g, 1,553 mmol), tributil(1-
etoxivinil)estannano (1,049 ml, 3,11 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,109 g, 0,155 mmol) en
tolueno (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 110 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a ta
y se concentró para producir un residuo. El residuo se disolvió en THF (3 ml), seguido de la adición de una
solución 1 N de HCl (5 mmol). Después, la mezcla anterior se agitó a ta durante 1 h y después se diluyó con
EtOAc. Después, la mezcla EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar
40 el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto deseado
(0,254 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 239,3 (M+H)⁺.

22D. Ácido 2-(4-((metoxicarbonil)amino)-2-nitrofenil)-2-oxoacético: A una solución de 22C (11,5 g, 48,3 mmol) en
piridina (48,3 ml) se le añadió en porciones óxido de selenio (8,04 g, 72,4 mmol). Después, la mezcla de reacción
se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante una noche y se concentró. El residuo se bombeó durante
varias horas para asegurar que se retiró la mayor parte de piridina. Al sólido se le añadió HCl 1,0 N (80 ml) y se
filtró para obtener un sólido de color grisáceo que se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante una noche.
50 Después, el sólido de color grisáceo se mezcló con MeOH (200 ml) para producir una suspensión que después
se filtró y el filtrado se concentró para dar una espuma de color parduzco (11,8 g, 79 %) con aún más piridina
residual en ésta. MS (ESI) m/z : 269,0 (M+H)⁺.

22E. 2-(4-((metoxicarbonil)amino)-2-nitrofenil)-2-oxoacetato de metilo: A un aceite de color rojo de 22D (11,8 g, 38,3 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (7,47 ml, 53,6 mmol) y la mezcla se sometió a sonicación para formar una solución de color rojo. Después, a esta mezcla se le añadió carbonocloridato de metilo (4,15 ml, 53,6 mmol) a 0 °C. Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con HCl 1 M, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color rojo. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (8,6 g, 80 %) en forma de un polvo de color grisáceo claro. MS (ESI) *m/z*: 283,0 (M+H)⁺.

22F. (4-(6-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución transparente de 22A (1,16 g, 3,61 mmol) en EtOH (38,4 ml) a ta se le añadió K₂CO₃ (0,748 g, 5,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se concentró para producir un residuo que se secó al vacío durante 1 h. Al residuo se le añadió entonces THF (30 ml) seguido de la adición gota a gota de una suspensión de 22E (1,121 g, 3,97 mmol) en 8 ml de THF mediante un embudo de adición. Después de 3 h, se añadió hidrazina (0,567 ml, 18,05 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 4 días. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (0,48 g, 29 %) en forma de un sólido de color naranja claro. MS (ESI) *m/z*: 460,0 (M+H)⁺.

22G. (4-(6-(1-aminobut-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de (S)-metilo: A una solución de 22F (2,2 g, 4,79 mmol) en MeOH (23,94 ml) se le añadió HCl (4 M en Dioxano) (5,186 ml, 20,74 mmol) y se agitó a ta durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para producir un sólido de color parduzco. Al sólido de color parduzco se le añadieron ACN (23,94 ml) y tricloruro de fosforilo (13,39 ml, 144 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después de una noche en agitación, la mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío durante una noche. Después, la mezcla en bruto se enfrió a 0 °C seguido de la adición de HCl 1 N (20 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x). Después, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un sólido parduzco en forma del producto deseado (1,03 g, 57 %). MS (ESI) *m/z*: 377,9 (M+H)⁺.

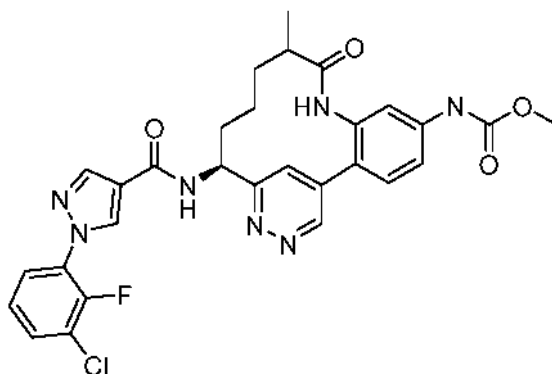
22H. (4-(6-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución de 22G (1,03 g, 2,73 mmol) en DCM (27,3 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (1,140 ml, 8,18 mmol) y Boc₂O (0,760 ml, 3,27 mmol). Después, la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y después se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante una noche. El producto en bruto se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para aislar el producto deseado (414 mg, 36 %) en forma de una espuma de color naranja. MS (ESI) *m/z*: 477,9 (M+H)⁺.

22I. (3-amino-4-(6-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-3-cloropiridazin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A una mezcla de 22H (472 mg, 0,988 mmol) y polvo de hierro (276 mg, 4,94 mmol) en ácido acético (7,407 ml) se le añadió H₂O (2,469 ml) y se calentó a 70 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió usando un baño de hielo-H₂O, seguido de neutralización con NaOH 10 N (ac.), y en la fase final se usó una solución concentrada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 7-8. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas de EtOAc combinadas se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice. Después, el producto purificado se sometió a separación por HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD y una mezcla de isopropanol al 40 %/heptano al 60 %) en forma de una fase móvil. Se observaron dos picos eluyendo y el pico 1 se designó como el Diastereómero A (22Ia) y el pico 2 se designó como el Diastereómero B (22IB) (144 mg, 32 %). MS (ESI) *m/z*: 447,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 22. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 22 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 1 reemplazando 1F con 22I seguido de la sustitución del Intermedio 2 por el Intermedio 14 en la última etapa de acoplamiento. El reactivo de acoplamiento usado en la última etapa fue EDC/HOBt y el producto deseado se aisló en forma de un compuesto homoquiral. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 11,9, 2,8 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 12,3, 5,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 4H), 2,90 - 2,48 (m, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 1H), 1,56 - 1,20 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,67 (s a, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 592,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método A) = 8,25 min.

Ejemplo 23

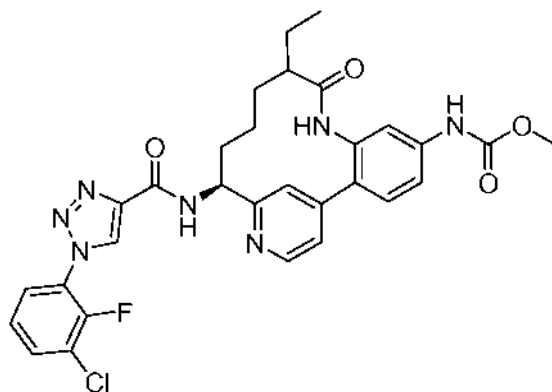
N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA (Diastereómero A)



Ejemplo 23. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 23 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 22 reemplazando 22IB con 22IA. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 9,67 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,75 - 8,70 (m, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,82 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,37 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 5,43 - 5,29 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 2,26 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,66 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,50 (d, J = 11,8 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 592,0 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método A) = 8,27 min.

Ejemplo 24

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



24A. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-3-((2-etilbut-3-enoil)amino)fenil)carbamato de metilo: El compuesto 24A se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 2I reemplazando ácido 2-metilbut-3-enoico con ácido 2-etilbut-3-enoico. La purificación por cromatografía de fase normal dio 24A (0,412 g, 74 %) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) m/z: 509,3 (M+H)⁺.

24B. Metil ((4E,7S)-3-etil-2-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacicotetradecin-7,15-diil)biscarbamato de *tert*-butilo (Diastereómero A) y 24C. metil ((4E,7S)-3-etil-2-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacicotetradecin-7,15-diil)biscarbamato de *tert*-butilo (Diastereómero B): Los compuestos 24B y 24C se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en 1H, reemplazando 1 G con 24A. La purificación por cromatografía de fase normal dio 24C (pico 1, designado como el Diastereómero B) [0,05 g, 16 %, MS (ESI) m/z: 481,2 (M+H)⁺] y 24B (pico 2, designado como el Diastereómero A) [0,03 g, 10 %, MS (ESI) m/z: 481,2 (M+H)⁺].

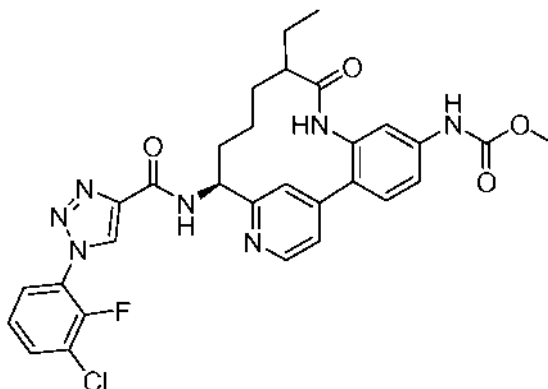
24D. Metil ((3R,7S)-3-etil-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacicotetradecin-7,15-diil)biscarbamato de *tert*-butilo (Diastereómero B): A una solución desgasificada de 24C (0,05 g, 0,104 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,011 g, 10,40 μmol). Después, la mezcla de reacción se agitó en un globo de H₂ durante 72 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® aclarando con MeOH y DCM. El filtrado se concentró para dar 24D (0,045 g, 90 %) en forma de un sólido de color pardo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 483,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 24. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 24 (0,006 g, 49 %, solución de color amarillo) se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2M, reemplazando 2L con 24D; seguido de la etapa 2N, reemplazando el Intermedio 11 con el Intermedio 1. ¹H RMN

(500 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,2, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,5 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,46 (m, 3H), 1,36 - 1,25 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,70 - 0,59 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 606,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método A) = 6,32 min.

Ejemplo 25

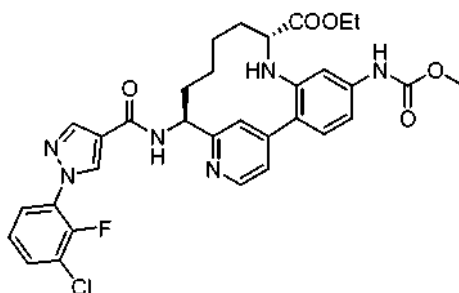
10 N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



15 Ejemplo 25. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 25 (0,013 g, 60 %, sólido de color amarillo) se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 24, reemplazando 24C (Diastereómero B) con 24B (Diastereómero A) en la etapa 24D. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 4H), 7,45 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,22 - 2,04 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 3H), 1,61 - 1,38 (m, 3H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,91 - 0,78 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 606,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método A) = 7,09 min.

Ejemplo 26

25 (9R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-5-[(metoxicarbonil)amino]-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-9-carboxilato de etilo, 2 sal TFA



30 26A. 2-((2-(2-((S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-((metoxicarbonil)amino)fenil)amino)pent-4-enoato de etilo: Una mezcla de 2G (954 mg, 2,313 mmol) y ácido maleico (537 mg, 4,63 mmol) en ACN (20 ml) se agitó a ta en una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añadió entonces 2-oxoacetato de etilo (0,458 ml, 2,313 mmol) (50 % en tolueno) y la agitación continuó durante 5 min. Después, se añadió aliltributylestannano (0,860 ml, 2,78 mmol) a la mezcla anterior y la agitación se continuó durante una noche. Después de una noche en agitación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. Después, la capa orgánica se lavó con una solución 1 N de NaOH (2 x) y se secó sobre MgSO₄. Después, la capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto en bruto que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (344 mg, 28 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z : 539,0 (M+H)⁺.

35 26B. (4E,7S)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-15-((metoxicarbonil)amino)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacicotetradecin-2-carboxilato de etilo: Se realizó química de Grubbs como se ha descrito anteriormente en 26A para producir el producto deseado (0,315 g, 47 %) en forma de un aceite de color pardo.

40

MS (ESI) m/z : 510,9 (M+H)⁺.

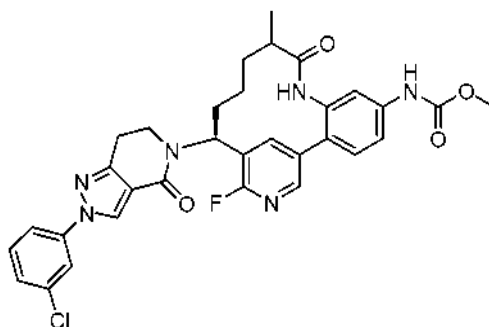
26C. (2R,7S)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-15-((metoxicarbonil)amino)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacicotetradecin-2-carboxilato de etilo: Una mezcla de 26B (315 mg, 0,617 mmol), paladio (II) sobre carbono (131 mg, 0,123 mmol) (10 % sobre carbono), ácido trifluoroacético (0,047 ml, 0,617 mmol) y EtOH (7 ml) se agitó vigorosamente en un globo de hidrógeno durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y después se concentraron para dar el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar 26Ca (132 mg, 42 %,

Diastereómero A) en forma de un aceite de color amarillo pálido y 26Cb se designó como Diastereómero B. MS(ESI) m/z : 513,1 (M+H)⁺. 26D. (2R,7S)-7-amino-15-((metoxicarbonil)amino)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,9-benzodiazacicotetradecin-2-carboxilato de etilo: Una mezcla de 26Ca (132 mg, 0,258 mmol), HCl (1288 μ l, 5,15 mmol) (4 M en dioxano) y EtOAc (2 ml) se agitó a ta. Después de agitar durante 4,5 h, el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color castaño amarillo claro en forma del producto deseado (125 mg, 100 %).

Ejemplo 26. (9R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-5-[(metoxicarbonil)amino]-8,16-diazatriciclo 13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-9-carboxilato de etilo, 2 sal TFA (Diastereómero A): Una mezcla de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (3,82 mg, 0,016 mmol), HOBT (4,42 mg, 0,029 mmol), EDC (5,53 mg, 0,029 mmol) y DIEA (0,025 ml, 0,144 mmol) en DMF (0,2 ml) se agitó a ta durante 5 min. Después, a la mezcla anterior se le añadió 26D (7 mg, 0,014 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado (4,2 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 8,86 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (td, 1H, J = 8, 2), 7,62 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,08 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,20 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 635,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método E) = 7,39 min.

30 Ejemplo 27

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



27A. Metanosulfonato de 2-(1-(3-clorofenil)-4-(((7S)-9-fluoro-15-((metoxicarbonil)amino)-3-metil-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,10-benzodiazacicotetradecin-7-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-il)etilo: A una solución del Ejemplo 1 (0,01 g, 0,016 mmol) en piridina (0,274 ml, 3,39 mmol) y DCM (0,5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,23 μ l, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y se usó en la siguiente etapa sin tratamiento o purificación adicional. MS (ESI) m/z : 713,5 (M+H)⁺.

27B. ((7S)-7-(((3-(2-cloroetil)-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)-9-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-8,12-(meteno)-1,10-benzodiazacicotetradecin-15-il)carbamato de metilo: El producto en bruto de la etapa 27A (0,014 g, 0,020 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y se transfirió a un tubo cerrado herméticamente donde se evaporó el DCM. Al sólido anterior se le añadieron entonces DIEA (0,2 ml) y tolueno (1 ml). El matraz de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 18 h. El análisis por LCMS de la alícuota no mostró producto de cierre del anillo sino que solo se observó el producto de cloroetilo. MS (ESI) m/z : 653,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 27. N-[(14S)-14-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: Se añadió NaH (0,147 mg, 6,12 μ mol) a una solución en THF de 27B (4 mg, 6,12 μ mol) y a esto se le añadió exceso de NaI y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (0,1 ml), se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,61 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H),

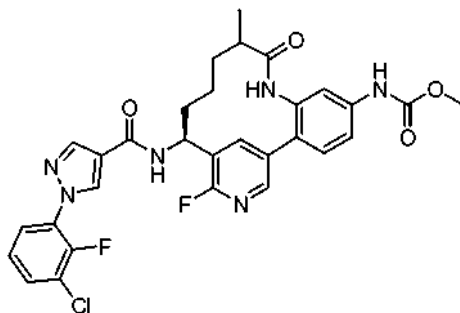
8,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 5,75-5,71 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,05 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 617,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método B) = 11,7 min.

5

Ejemplo 28

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

10



Ejemplo 28. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 28 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 1 usando 11b y reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 2. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,47 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,18 (m, 2H), 7,81 (ddd, $J = 8,3, 6,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,58 (ddd, $J = 8,2, 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,35 (td, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,18-5,31 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 1H), 1,94-2,09 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 1H), 1,29-1,43 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H) ppm. MS (ESI) m/z : 609,0 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 9,71 min (Método A).

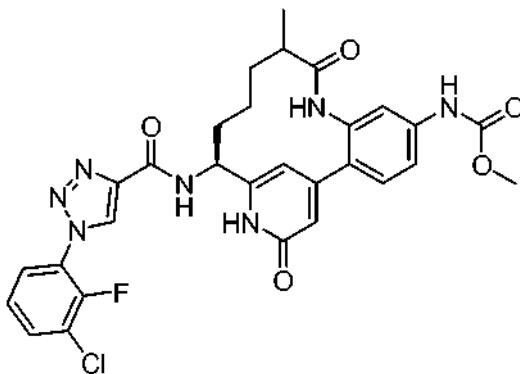
15

20

Ejemplo 29

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo

25



29A. 4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-nitrobenzoato de metilo: A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (9,0 g, 43,0 mmol) en tolueno (150 ml) se le añadió etilenglicol (7,20 ml, 129 mmol) seguido de p-TsOH (0,409 g, 2,152 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperaturas de reflujo con eliminación por destilación azeotrópica de H₂O usando un purgador Dean-Stark durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con DCM. Después, las capas de DCM se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para producir un residuo. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (8,53 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,00 (dt, $J = 3,8, 1,9$ Hz, 2H), 3,94 (dt, $J = 3,8, 1,9$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H) ppm.

30

35

29B. Ácido 4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-nitrobenzoico: Se añadió hidróxido de litio monohidrato (5,67 g, 135 mmol) a una solución de 29A (11,4 g, 45,0 mmol) en THF (120 ml), MeOH (120 ml) y H₂O (40,0 ml). Después, la mezcla anterior se calentó a 50 °C. Después de 1 h, el calentamiento se redujo a ta y la agitación continuó durante una noche. Después, a la mezcla de reacción se le añadió H₂O (50 ml) y los productos orgánicos se concentraron. La capa acuosa restante se hizo ácida con una solución 1,0 N de HCl para precipitar los sólidos. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H₂O y se secaron al vacío durante una noche. ¹H RMN (400 MHz,

40

DMSO- d_6) δ 13,68 (s a, 1H), 8,36 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 4H) ppm.

29C. (4-(1,3-dioxolan-2-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución de 29B (6,77 g, 28,3 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota TEA (7,89 ml, 56,6 mmol) en THF (25 ml) a -5 °C en un baño de hielo-sal. La temperatura se mantuvo a -5 °C, y una solución de cloroformiato de etilo (3,25 ml, 34,0 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos. Después de agitar durante 30 minutos más, una solución fría de azida sódica (3,68 g, 56,6 mmol) en H_2O (12,5 ml) se añadió gota a gota. Después de agitar durante 1 hora más, la mezcla de reacción se concentró al vacío (sin calentamiento). El residuo oleoso se disolvió en Et_2O (100 ml), se lavó con H_2O , salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró (sin calentamiento) para dar la acil azida. Este material se disolvió en tolueno (100 ml) y se calentó a 110 °C. Después de 1 h, la temperatura se redujo a 80 °C, se añadió MeOH (60 ml), y el calentamiento se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (5,01 g, 66 %) en forma de un sólido de color ámbar. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 4H), 3,69 (s, 3H) ppm.

29D. (4-Formil-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Se añadió 29C (5,00 g, 18,64 mmol) a una solución de TFA (27 ml) y H_2O (3 ml) y se agitó a ta. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre H_2O y EtOAc. Después, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para dar un sólido de color amarillo claro en forma del producto deseado (3,83 g, 92 %). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H) ppm.

29E. 1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo: A una solución de metilfosfonato de dimetilo (13,98 ml, 131 mmol) en THF (87 ml) a -78 °C se le añadió *n*-BuLi (82 ml, 131 mmol) lentamente. Después de la finalización de la adición, la reacción se agitó durante 40 min y después se añadió lentamente una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-metilo (6,0 g, 26,2 mmol) en THF (30 ml). La agitación se continuó durante 40 min más a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó añadió H_2O (2,357 ml, 131 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M, una solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar un aceite transparente. El producto en bruto se purificó finalmente usando cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (7,46 g, 89 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z : 343,9 (M+Na) $^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,63 - 5,76 (1 H, m), 5,08 - 5,17 (2 H, m), 4,33 - 4,43 (1 H, m), 3,80 (3 H, d, $J = 2,20$ Hz), 3,77 (3 H, d, $J = 2,20$ Hz), 3,28 - 3,37 (1 H, m), 3,05 - 3,16 (1 H, m), 2,58 - 2,69 (1 H, m), 2,42 (1 H, dt, $J = 14,58, 7,29$ Hz), 1,43 (9 H, s) ppm.

29F. (4-((1E,4S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohepta-1,6-dien-1-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución agitada vigorosamente de 29E (4,47 g, 13,92 mmol) y 29D (2,6 g, 11,60 mmol) en THF (anhidro) (115 ml) y EtOH (absoluto) (1,148 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones K_2CO_3 (anhidro) (2,56 g, 18,56 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y después la mezcla se calentó a 55 °C. Después, la mezcla de reacción se filtró con la ayuda de EtOAc y el filtrado se evaporó para dar un residuo que se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se purificó por cromatografía de fase normal para dar el producto deseado (4,38 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 420,2 (M+H) $^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,77 (ddt, $J = 17,0, 10,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,16 - 5,01 (m, 2H), 4,32 (td, $J = 8,5, 4,9$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,36 (s, 9H) ppm.

29G. (4-(6-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución de 29F (3,0 g, 7,15 mmol) y bromuro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)piridinio (1,189 g, 7,15 mmol) en EtOH (130 ml), se le añadió en porciones acetato amónico (11,03 g, 143 mmol). Después de 15 min, la mezcla se agitó a 75 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en EtOAc. Después, la capa orgánica se lavó con HCl 1,0 N, H_2O , una solución saturada de bicarbonato sódico y finalmente salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó por cromatografía de fase normal para aislar el producto deseado (2,2 g, 67 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/z : 459,3 (M+H) $^+$.

29H. (3-amino-4-(6-((1S)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)carbamato de metilo: A una solución de 29G (2,9 g, 6,33 mmol) en MeOH (120 ml) se le añadió cloruro de amonio (0,677 g, 12,65 mmol) y cinc (4,14 g, 63,3 mmol). La suspensión se agitó durante 1 hora a ta y después a 65 °C durante una noche. La suspensión se filtró caliente a través de un lecho de CELITE® y la torta de filtro se lavó con MeOH caliente. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color amarillento pardo. Este residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (con MeOH al 10 %) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se sometió a separación quiral usando AD-H 21 x 250 mm quiral, usando una mezcla de 35 % (50/50 de EtOH, *i*-PrOH y DEA al 0,1 %) y CO_2 al 65 % con un caudal de 70 ml/min y 150 bar a 40 °C. Cada enantiómero separado se concentró por separado y el sólido resultante se puso al vacío durante una noche. Los datos analíticos corresponden al producto deseado (1,12 g, 41 %, 29Ha). MS (ESI) m/z : 429,2 (M+H) $^+$. 1H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 7,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,79 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,91 - 5,74 (m, 1H), 5,22 - 5,09 (m, 2H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,53 - 2,43 (m, 1H), 1,45 (s a, 9H) ppm. El otro isómero (29Hb) se aísla también por separado.

29I. (4-(6-((1S)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-((2-metil-but-3-enoil)amino)fenil)carbamato de metilo: Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,956 g, 7,00 mmol) a ácido 2-

metilbut-3-enoico (0,701 g, 7,00 mmol) y 4-metilmorfolina (0,770 ml, 7,00 mmol) en THF (33,3 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 3 h. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y el filtrado se usó directamente en la siguiente etapa. En un matraz de fondo redondo que contenía el anhídrido mixto, 29H (0,200 g, 0,467 mmol) y 4-metilmorfolina (0,770 ml, 7,00 mmol) en DMF (6 ml) se añadieron en porciones (1 ml) cada diez minutos durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 3 d, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaOH 1,0 (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH 1,0 N, H₂O, una solución 1,0 N de HCl, H₂O, y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió de nuevo en THF (20 ml) y se trató con NaOH (10 ml, 10,00 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó usando HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (0,09 g, 38 %).

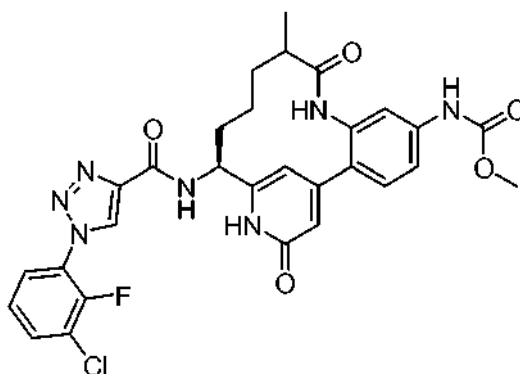
MS (ESI) *m/z*: 511,4 (M+H)⁺.

29J. Metil ((7S)-3-metil-2,10-dioxo-2,3,4,5,6,7,9,10-octahidro-1H-12,8-(meteno)-1,9-benzodiazacicotetradecin-7,15-diil)biscarbamato de *tert*-butilo: Una solución de 29I (90 mg, 0,176 mmol) en DCE (anhidro) (9793 µl) en un vial para microondas se desgasificó durante 15 minutos. Después, a esta solución se le añadió dicloruro de triclorohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][bencilidino]rutenio (IV) (60,0 mg, 0,071 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min en condiciones de microondas. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones para el diastereómero 29J1 (secundario; Pico 1; TR más polar (por ACN PREP) = 3,776 minutos) y diastereómero 29J2 (principal; Pico 2; TR menos polar (por ACN PREP) = 3,978 minutos) se concentraron. Se recuperó 29J1 (8,2 mg, 19 %) y 29J2 (14,8 mg, 35 %) después de la macrociclación de Grubbs. Cada diastereómero se sometió a reducción de PtO₂ por disolución con EtOH (10 ml) en dos recipientes de hidrogenación separados, tratando cada uno con una cantidad igual de óxido de platino (IV) (12,01 mg, 0,053 mmol), y se expuso a gas hidrógeno (55 psi (379,21 kPa)) durante una noche. Las reacciones se filtraron, se concentraron, y se usaron en la siguiente reacción sin purificación adicional. Los análogos saturados finales 29J3 (8,4 mg, 20 %) y 29J4 (13,8 mg, 32 %) se recuperaron en forma de películas de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 485,3 (M+H)⁺ para ambos diastereómeros.

Ejemplo 29. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: El Ejemplo 21 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 1 sometiendo 29J4 a desprotección Boc seguido de acoplamiento T3P usando la amina libre y el Intermedio 1. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (ddd, *J* = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 4H), 6,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 10,7, 6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,79 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,58 (m, 3H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 608,4 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método A) = 6,27 min.

Ejemplo 30

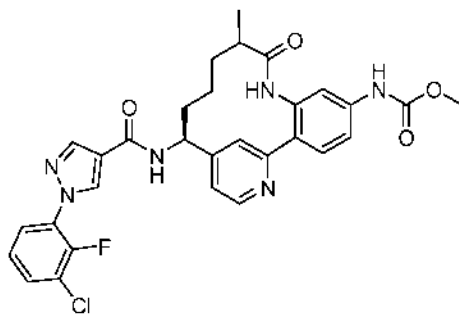
N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo



N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9,17-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19)-pentaen-5-il]carbamato de metilo: El Ejemplo 30 se hizo de la misma manera que con Ejemplo 29 reemplazando 29J4 con 29J3. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 8,3, 6,6, 1,7 Hz, 2H), 7,76 (ddd, *J* = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 5H), 6,57 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,11 (dd, *J* = 10,6, 6,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 3H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,58 - 1,49 (m, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 1H), 1,31 - 1,28 (m, 3H), 1,21 - 1,04 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 608,4 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método A) = 6,23 min.

Ejemplo 31

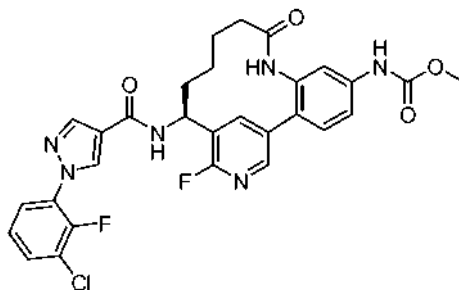
N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



5 Ejemplo 31. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 31 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 2 reemplazando 4-bromopicolinaldehído con 2-bromoisonicotinaldehído y sustituyendo el Intermedio 11 con el Intermedio 2. Además, se usó el cloruro de ácido en la etapa 2H en lugar del ácido en la etapa de acoplamiento. Desafortunadamente con el Ejemplo 31 no se consiguió la resolución quiral como con el Ejemplo 1 en la etapa 11 y, por lo tanto, el compuesto final era una mezcla diastereomérica. ¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ 8,60 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,70 (ddd, *J* = 8,4, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (td, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,64, 3,66 (2s, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,71 (m, 4H), 1,33 (m, 5H), 1,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 0,3H), 0,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 2,7H), 0,49 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 591,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método E) = 6,00 min.

15 Ejemplo 32

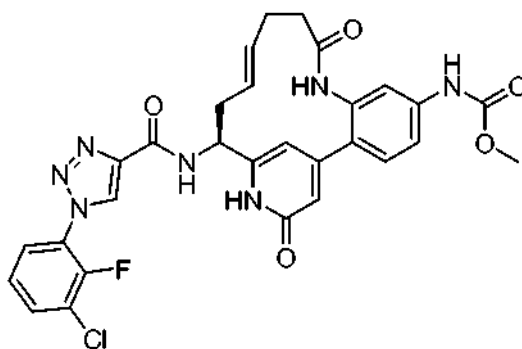
N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



20 Ejemplo 32. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-16-fluoro-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 32 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 21 usando 1F partiendo de 21A. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (ddd, *J* = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,36 (td, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,39-2,55 (m, 1H), 2,08-2,23 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 2H), 1,60-1,84 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 1H), 0,99-1,21 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 594,9 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 9,18 min (Método A).

30 Ejemplo 33

35 N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9,18-dioxo-8,17-diazatriciclo[14,3,1,0^{2,7}]icosa-1(19),2,4,6,12,16(20)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



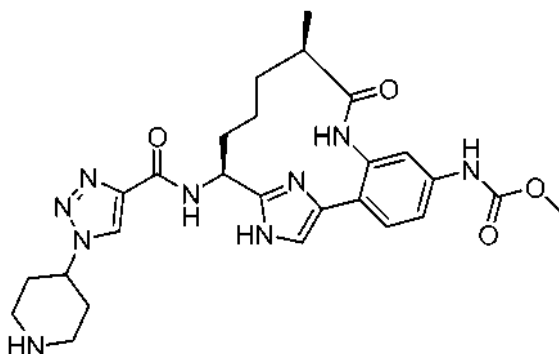
33A. (4-(6-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-(pent-4-enoilamino)fenil)carbamato de metilo: A una solución de 29H (115,4 mg, 0,269 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió piridina (0,109 ml, 1,347 mmol). El matraz se puso en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, a esta mezcla se le añadió cloruro de pent-4-enoilo (0,104 ml, 0,943 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta y se agitó a ta. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo de color amarillo resultante se recogió en THF y NaOH 1 N (5:2, 7 ml) y se agitó a 30 °C durante 1,5 h para realizar la hidrólisis del intermedio o-acilado para dar el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 5-6 y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un residuo. Después, el producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (97 mg, 70 %) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) *m/z*: 511,1 (M+H)⁺.

33B. Metil ((5E,8S)-2,11-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-13,9-(meteno)-1,10-benzodiazaciclo-pentadecin-8,16-diil)biscarbamato de *tert*-butilo: Un vial para microondas se cargó con 33A (96,6 mg, 0,189 mmol) y dicloruro de triclorohexilfosfina [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][bencilidino]rutenio (IV) (64,4 mg, 0,076 mmol). Después, el vial se tapó, se purgó con argón y se añadió DCE (anhidro - desgasificado) (10 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en el microondas. Después, la mezcla se enfrió a ta y se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron después sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido de color oscuro. Después, el producto en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (24 mg, 26 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 483,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 33. N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9,18-dioxo-8,17-diazatriciclo[14,3,1,0^{2,7}]icosa-1(19),2,4,6,12,16(20)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: En un MFR que contenía 33B (4,1 mg, 8,50 μmol) se añadió HCl (4 M en dioxano) (2 ml, 8,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto Boc-desprotegido (3,59 mg, 8,57 μmol) y DIEA (0,015 ml, 0,086 mmol) en DMF (anhidro) (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió el Intermedio 1(2,485 mg, 10,28 μmol) seguido de T₃P (7,65 μl, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH a 2 ml y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto final deseado (2,4 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,40 (*d*, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,23 (*d*, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,56 - 5,49 (m, 2H), 5,03 - 4,97 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 3H), 2,51 - 2,38 (m, 5H). MS (ESI) *m/z*: 606,0 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 8,75 min.

40 Ejemplo 34

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



34A. 2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(4-(metoxicarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo: A una solución transparente, incolora de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico (2,91 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml) se le añadió hidrogenocarbonato potásico (1,622 g, 16,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a ta y después se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción anterior se le añadió gota a gota una solución del Intermedio 16 (4,28 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y después se agitó a ta. Después de 18 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se vertió en agua enfriada con hielo. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir una espuma de color amarillo como 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(4-(metoxicarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo (6,09 g, 100 %). MS (ESI) *m/z*: 450,5 (M-H)⁺.

34B. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: En un MFR de 1000 ml que contenía 34A (6,09 g, 13,49 mmol) se añadió xileno (135 ml) y la mezcla anterior se sonicó para obtener una solución transparente de color amarillo. Después, a esta solución se le añadió acetato amónico (10,40 g, 135 mmol) y el matraz se equipó con un purgador dean-stark y un condensador de reflujo. La reacción se calentó a 110 °C durante 2 h y después se elevó a 140 °C durante 2 h. Después de un total de 4 h de agitación, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x) y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir una goma de color pardo que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para aislar una espuma de color pardo en forma del producto deseado (0,91 g, 16 %). MS (ESI) *m/z*: 432,5 (M+H)⁺.

34C. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Un MFR secado a la llama de 25 ml se cargó con NaH (0,092 g, 2,295 mmol) y después se añadió THF (4,17 ml) para dar una suspensión de color gris. Después, la suspensión anterior se enfrió a 0 °C y después se añadió una solución transparente de color amarillo de 34B (0,9 g, 2,086 mmol) en THF (4,17 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a ta y se agitó durante 0,5 h. La suspensión de color amarillo se enfrió de nuevo a 0 °C y después se añadió gota a gota SEM-C1 (0,370 ml, 2,086 mmol). La mezcla de reacción turbia resultante se agitó a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se detuvo interrumpiendo con NH₄Cl saturado seguido de la dilución con EtOAc. Después, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para obtener un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado en forma de una espuma de color amarillo (0,424 g, 36 %). MS (ESI) *m/z*: 562,0 (M+H)⁺. NOE de 1D confirmó la posición regioisomérica de SEM en el anillo imidazol.

34D. 4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-aminofenilcarbamato de (S)-metilo: A una solución de 34C (0,424 g, 0,755 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron cinc (0,494 g, 7,55 mmol) y cloruro de amonio (0,404 g, 7,55 mmol). Después, la mezcla se agitó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y la suspensión de color amarillo se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con IPA al 15 % en CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar un sólido de color naranja en forma del producto deseado (0,31 g, 77 %). MS (ESI) *m/z*: 532,4 (M+H)⁺.

34E. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-((trifluoroacetil)amino)fenil)carbamato de metilo: Una solución de 34D (10,2 g, 19,18 mmol) y TEA (3,19 ml, 23,02 mmol) en EtOAc (50 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de argón. A esta solución se le añadió gota a gota anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (2,97 ml, 21,10 mmol) mediante una bomba de jeringa. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después, el producto en bruto se filtró para retirar los sólidos y la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (10,69 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 627,9 (M+H)⁺.

34F. 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-(4-(4-((metoxicarbonil)amino)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilhex-3-enoato de (6S,E)-bencilo: A una solución de 34E (3,3 g,

5,26 mmol) y el Intermedio 17 (5,91 g, 31,1 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió pTsOH (0,905 g, 5,26 mmol). Después, la solución anterior se burbujeó con argón durante 30 min. La mezcla de reacción se cerró herméticamente, se calentó a 40 °C en una atmósfera de argón durante 10 min, y se añadió Grubbs II (1,5 g, 1,767 mmol) en 20 ml de argón y DCM desgasificado gota a gota mediante una bomba de jeringa durante 3 h

5 mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 40 °C. Después de durante una noche de agitación, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ concentrado (ac.) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el

10 producto deseado (1,93 g, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 790,4 (M+H)⁺.

34G. Ácido (6S)-6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-6-(4-(4-((metoxicarbonil)amino)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilhexanoico: Una solución de 34F (1,76 g, 2,228 mmol) en MeOH (40 ml) se puso al vacío y se relleno con argón. A esta solución en una atmósfera de argón se le añadió

15 paladio sobre carbono (10 %) (500 mg, 0,470 mmol), se sometió al vacío y se relleno con gas H₂ (3 x). Después, la mezcla de reacción se agitó a ta en globo de H₂. Después de una noche en agitación, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para aislar

el producto deseado (1,23 g, 79 %) en forma de un sólido de color beige. MS (ESI) *m/z*: 702,1 (M+H)⁺.

34H. Ácido (6S)-6-(4-(2-Amino-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilhexanoico: A una solución de 34G (1,656 g, 2,360 mmol) en MeOH (14 ml) se le añadió LiOH (2 N ac.) (7 ml, 14,00 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-H₂O, se añadió HCl 1 N (ac.) para

20 ajustar el pH a 6. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para producir el producto deseado (1,43 g, 100 %) en forma de un sólido de color grisáceo. MS (ESI) *m/z*: 606,3 (M+H)⁺.

34I. Metil ((3R,7S)-3-metil-2-oxo-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8- (azeno)-1,9-benzodiazaciotridecin-7,14-diil)biscarbamato de *terc*-butilo: A una mezcla de BOP (1141 mg, 2,58 mmol), DMAP (529 mg, 4,33 mmol) y DIEA (1,261 ml, 7,22 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió gota a gota 34H (625 mg, 1,032 mmol) en DMF (5 ml) mediante una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días antes de transferirse a un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 50 °C durante 48 h

25 antes de enfriarse a ta. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen pequeño y al residuo se le añadió EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con una solución al 10 % de LiCl para retirar DMF y las capas orgánicas se

30 secaron sobre MgSO₄. Después, la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice seguido de HPLC de fase inversa. Se observaron dos picos principales en HPLC y el primer pico se identificó en forma del producto deseado (el segundo pico es el otro isómero) basándose en estudios de rayos X anteriores y se asignó estereoquímica basada en compuestos anteriores. Se aislaron 132 mg (22 %) del producto deseado

35 en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 588,1 (M+H)⁺.

34J. ((3R,7S)-7-amino-3-metil-2-oxo-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8- (azeno)-1,9-benzodiazaciotridecin-14-il)carbamato de metilo: A una solución de 34I (120 mg, 0,204 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (0,8 ml, 10,38 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ seguido de la extracción con DCM y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para producir el producto deseado (71 mg, 71 %) en forma de una goma amarilla. MS (ESI) *m/z*: 488,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 34. N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-14-[1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal bis TFA: A una solución de 34J (23 mg, 0,047 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 1-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (15,37 mg, 0,052 mmol), EDC (18,08 mg, 0,094 mmol), HOBT (14,45 mg, 0,094 mmol) y TEA (0,066 ml, 0,472 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en HPLC de fase inversa para dar el producto protegido Boc (29 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. Al sólido de color blanco anterior (29,2 mg, 0,033 mmol) en un vial se le añadió HCl (4 N en dioxano) (0,8 ml, 3,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. Después, el producto en bruto se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (22 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 5,38 (dd, *J* = 10,4, 6,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,51 - 2,19 (m, 4H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,84 - 1,51 (m, 3H), 1,03 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,70 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 536,4 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,02 min (Método A).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 3 se fabricaron usando el mismo procedimiento que se muestra en el Ejemplo 34. Los ácidos usados en la etapa final son como se indica en la tabla a continuación en la sección de Intermedios. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 34 como BOP, PyBop, EDC/HOBT, HATU o T3P. La desprotección Boc y SEM se consiguió antes del acoplamiento final a diferencia del Ejemplo 34, donde el grupo Boc en solitario se eliminó en la etapa 34J.

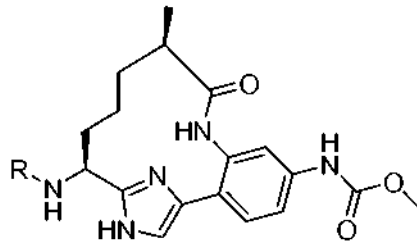
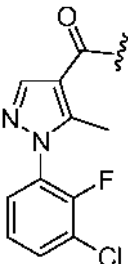
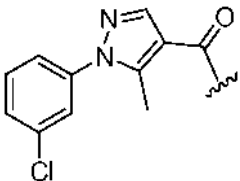
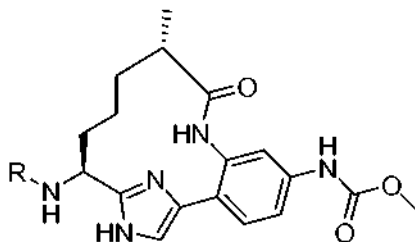


Tabla 3

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR, min Método A
35	Homoquiral		581,0	6,74
36	Homoquiral		580,2	6,79
37	Homoquiral		595,3	5,81
38	Homoquiral		599,1	6,99
39	Homoquiral		595,3	5,68

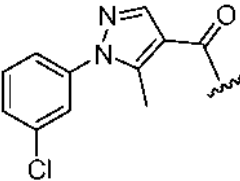
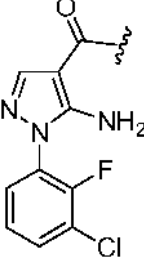
40	Homoquiral		594,4	5,59
41	Homoquiral		576,3	5,54

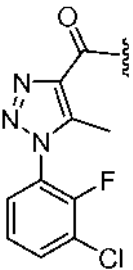
5 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 4 se fabricaron usando el mismo procedimiento que se muestra en el Ejemplo 34 usando el segundo isómero en la etapa 34I. Los ácidos usados en la etapa final son como se indica en la tabla a continuación en la sección de Intermedios. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 34, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU o T3P. La desprotección Boc y SEM se consiguió antes del acoplamiento final a diferencia del Ejemplo 34, donde el grupo Boc en solitario se eliminó en la etapa 34J.



10

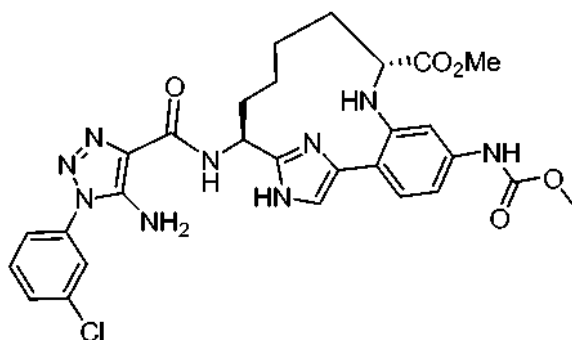
Tabla 4

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R (Ácido usado)	M+H	TR, min Método A
42	Homoquiral		576,3	6,15
43	Homoquiral		595,2	5,08

44	Homoquiral		595,2	5,64
----	------------	---	-------	------

Ejemplo 45

5 (9R, 14S)-14-[5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-5-[(metoxicarbonil)amino]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaeno-9-carboxilato de metilo, sal TFA



10 45A. (3-bromo-4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)fenil)carbamato de metilo: 45A se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 34A, reemplazando el Intermedio 16 con el Intermedio 18; seguido de la etapa 34B y 34C. MS (ESI) m/z : 597,1 (M+2+H)⁺.

15 45B: Ácido (R)-2-(2-(2-((S)-1-((*tert*-Butoxicarbonilamino)but-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-5-(metoxicarbonilamino)fenilamino)pent-4-enoico: A una mezcla de 45A (2 g, 3,36 mmol), yoduro de cobre (I) (0,064 g, 0,336 mmol) y K₂CO₃ (1,160 g, 8,39 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se le añadieron ácido (R)-2-aminopent-4-enoico (0,464 g, 4,03 mmol) y DMSO (6,72 ml). La mezcla de reacción se puso al vacío y se rellenó con argón tres veces, después se tapó y se calentó a 90 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y después se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para dar el residuo en bruto. Se añadió una pequeña cantidad de DCM (~5 ml) para dar una solución de color pardo seguido de la adición de hexanos (~300 ml) para dar como resultado una suspensión de color amarillo que se filtró. El sólido se aclaró con hexano y se secó al aire para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g, 85 %). MS (ESI) m/z : 630,4 (M+H)⁺.

20 45C. 2-(2-(2-((S)-1-((*tert*-butoxicarbonilamino)but-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-5-(metoxicarbonilamino)fenilamino)pent-4-enoato de (R)-metilo: A la solución de 45B (1,8 g, 2,86 mmol) en DMF (25 ml) se le añadieron K₂CO₃ (0,395 g, 2,86 mmol) y MeI (0,179 ml, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una espuma de color pardo en forma del producto deseado (0,58 g, 32 %). MS (ESI) m/z : 644,3 (M+H)⁺.

30 45D. (2R,7S)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-14-((metoxicarbonil)amino)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8-(azeno)-1,9-benzodiazaciclotridecin-2-carboxilato de metilo: Una solución de 45C (0,58 g, 0,901 mmol) y Grubbs (II) (0,306 g, 0,360 mmol) en DCE (22,52 ml) se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 20 min y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar un sólido de color amarillo en forma del producto deseado (0,128 g, 23 %). MS (ESI) m/z : 616,4 (M+H)⁺.

35 45E. (2R,7S)-7-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-14-((metoxicarbonil)amino)-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8-(azeno)-1,9-benzodiazaciclotridecin-2-carboxilato de metilo: A una solución de 45D (0,128 g, 0,208 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadieron TFA (0,032 ml, 0,416 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (0,022 g, 0,021 mmol). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min, y la reacción se agitó en un globo de H₂. Después de 17 h, se añadió EtOH (1 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se filtró a través de un GMF de 0,45 µM aclarando con MeOH (filtrado dos veces) y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa y se aisló el producto deseado en forma de

un sólido (0,113 g, 64 %). MS (ESI) m/z : 618,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 45. (9R,14S)-14-[5-amino-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-5-[(metoxicarbonil)amino]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaeno-9-carboxilato de metilo, sal TFA: En un MFR se cargó 45E (0,01 g, 0,016 mmol) seguido de la adición de HCl (4 N en dioxano) (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C con una pequeña cantidad de cisteína durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar una masa sólida. En un matraz separado, al Intermedio 8 (3,86 mg, 0,016 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió reactivo de Vilsmeier (0,1 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. El macrólido desprotegido seco anterior se agitó en DCM (1 ml) y a éste se le añadió mediante una cánula el cloruro de ácido triazol en bruto seguido de la adición de piridina (0,4 ml) y la agitación se continuó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (3 mg, 27 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,57 - 7,46(m, 4H), 7,45-7,32(m, 2H), 7,13 (m, 2H), 5,40-5,37 (dd, J = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,03 - 2,94 (m, 2H), 2,28 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 4H), 1,23-1,14 (m, 2H), 0,32 (d, J = 11,9 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 608,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 6,96 min.

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 5 se fabricaron usando el mismo procedimiento que se muestra en el Ejemplo 45. Los ácidos usados en la etapa final son como se indica en la tabla a continuación en la sección de Intermedios. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 45 como BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU o T₃P.

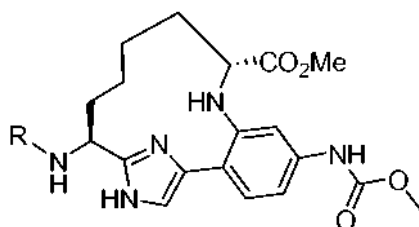
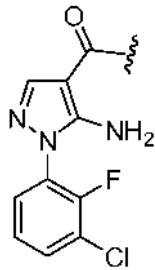
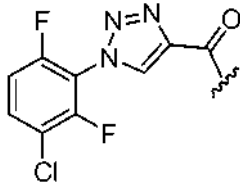


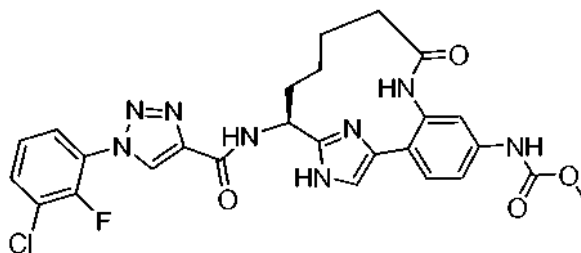
Tabla 5

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR, min Método A
46	Homoquiral		611,0	7,32
47	Homoquiral		610,0	7,49
48	Homoquiral		607,0	6,67

49	Homoquiral		625,0	6,96
50	Homoquiral		629,0	7,57

Ejemplo 51

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



10 51A. 2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(4-(metoxicarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo: A una solución transparente, incolora de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico (2,91 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml) se le añadió hidrogenocarbonato potásico (1,622 g, 16,20 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a ta y después se enfrió a 0 °C. Después, a la solución enfriada anterior se le añadió una solución del Intermedio 16 (4,28 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y continuó la agitación a ta. Después de 18 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se vertió en H₂O enfriado con hielo. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para producir el producto deseado en forma de una espuma de color amarillo (6,09 g, 100 %). MS (ESI) *m/z*: 450,5 (M-H)⁻.

15 51B. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: En un MFR de 1000 ml que contenía 51A (6,09 g, 13,49 mmol) se añadió xileno (135 ml) y la mezcla de reacción se sonicó para obtener una solución de color amarillo transparente. Después, a la solución transparente se le añadió acetato amónico (10,40 g, 135 mmol) y el matraz se equipó con un purgador dean-stark y un condensador de reflujo. Después, la mezcla de reacción se calentó 110 °C durante 2 h y después a 140 °C durante 2 h más. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. Después, la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x) seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado en forma de una espuma de color pardo (0,91 g, 16 %). MS (ESI) *m/z*: 432,5 (M+H)⁺.

20 51C. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Un MFR secado a la llama de 25 ml se cargó con NaH (0,092 g, 2,295 mmol) y después se añadió THF (4,17 ml) para dar una suspensión de color gris. La suspensión se enfrió a 0 °C y después se añadió una solución transparente de color amarillo de 51B (0,9 g, 2,086 mmol) en THF (4,17 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a ta y se agitó durante 0,5 h. La suspensión de color amarillo se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota SEM-C1 (0,370 ml, 2,086 mmol). La mezcla de reacción turbia resultante se agitó a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se detuvo y se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl seguido de dilución con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto deseado en forma de una espuma de color amarillo (0,424 g, 36 %). MS (ESI) *m/z*: 562,0 (M+H)⁺. NOE 1D confirmó la posición regioisomérica de SEM en el anillo imidazol.

35 51D. 4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-aminofenilcarbamato de (S)-

metilo: A una solución de 51C (0,424 g, 0,755 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron cinc (0,494 g, 7,55 mmol) y cloruro de amonio (0,404 g, 7,55 mmol). La mezcla de reacción combinada se agitó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h y después se enfrió a ta. La suspensión de color amarillo se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con IPA al 15 %/CHCl₃ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar un sólido de color naranja en forma del producto deseado (0,31 g, 77 %). MS (ESI) *m/z*: 532,4 (M+H)⁺.

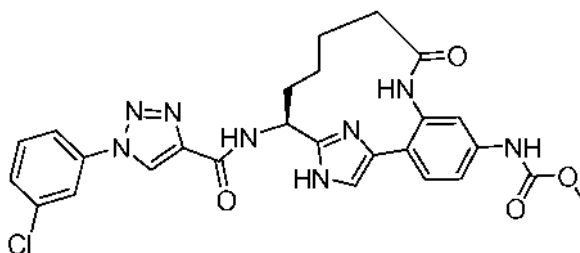
51E. 4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-(but-4-enamido)-fenilcarbamato de (S)-metilo: A una solución de ácido but-3-enoico (0,024 g, 0,282 mmol) y 51D (0,15 g, 0,282 mmol) en EtOAc (8,06 ml) se le añadió DIEA (0,148 ml, 0,846 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar a -10 °C en una atmósfera de argón. Después, se añadió T3P (0,332 ml, 0,564 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a ta mientras se agitaba en una atmósfera de argón durante 1 h. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir un sólido de color amarillo (0,130 g, 77 %). MS (ESI) *m/z*: 600,4 (M+H)⁺.

51F. Metil ((7S)-2-oxo-9-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2,3,4,5,6,7,9-octahidro-11,8-(azeno)-1,9-benzodiazaclotridecin-7,14-diil)biscarbamato de *terc*-butilo: 51E se sometió al protocolo de macrociclación como se ha descrito previamente para obtener el producto macrociclado insaturado. Después, el producto purificado se sometió a hidrogenación usando paladio sobre carbono (10 %) (83 mg, 0,042 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno y en el matraz se añadieron EtOH (absoluto) (10 ml) y EtOAc (10 ml). El matraz se purgó de nuevo con nitrógeno (3 x), se evacuó y se introdujo una atmósfera de hidrógeno (aprox. 55 psi (379,21 kPa)) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® con la ayuda de más cantidad de EtOAc y el disolvente se evaporó. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido incoloro (113 mg, 93 %) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 574,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 51. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: En un MFR cargado con 51F (0,02 g, 0,035 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y se agitó a 70 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío. Después, el producto en bruto se disolvió en DMF (2 ml) y a la solución anterior se le añadieron el Intermedio 1 (8,42 mg, 0,035 mmol) y T3P (0,040 mmol). La mezcla de reacción se agitó de nuevo a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró entonces y se purificó por HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,4 mg, 5 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (dd, *J* = 17,0, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (td, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,23 (m, 5H), 5,27 (dd, *J* = 10,7, 6,3 Hz, 3H), 4,49 - 4,29 (m, 3H), 3,72 - 3,59 (m, 3H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,32 - 2,12 (m, 3H), 2,09 - 1,89 (m, 4H), 1,69 - 1,08 (m, 13H), 1,31 - 1,08 (m, 4H), 0,93 (s, 3H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 567,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,76 min (Método B).

Ejemplo 52

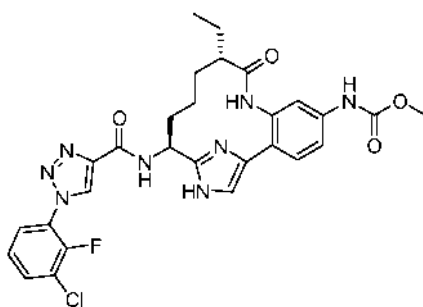
N-[(14S)-14-[1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



Ejemplo 52. N-[(14S)-14-[1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 52 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 51 excepto la etapa de acoplamiento final, donde usó el protocolo Vilsmeier como se ha descrito en el Ejemplo 45. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,96 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,42-7,403 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 0,98 (m a, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 549,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,90 min (Método B).

Ejemplo 53

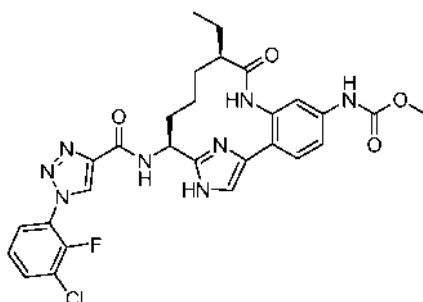
N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2(7),3,5,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



- 5 Ejemplo 53. N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2(7),3,5,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 53 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 24 sustituyendo 24A con 51D y usando HCl 4 N en dioxano para desproteger el grupo Boc y SEM al mismo tiempo antes de la etapa de acoplamiento final. El Ejemplo 53 se aisló como uno de los diastereómeros de elución anteriores durante la reducción del macrociclo en HPLC prep. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,78-7,90 (m, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,28-7,48 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 5,40-5,51 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,34-2,47 (m, 1H), 2,08-2,24 (m, 1H), 1,86-2,02 (m, 2H), 1,50-1,79 (m, 2H), 1,33-1,50 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 595,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,55 min (Método A).

Ejemplo 54

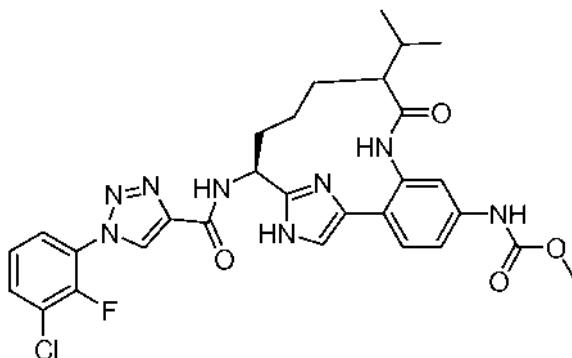
- 15 N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2(7),3,5,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



- 20 Ejemplo 54. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-etil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2(7),3,5,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 54 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 53 y se aisló como el último diastereómero de elución durante la reducción del macrociclo en HPLC prep. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,62 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,80-7,94 (m, 1H), 7,76 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,5 Hz, 1H), 7,41-7,64 (m, 5H), 5,31 (dd, *J* = 10,3, 5,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 2H), 1,99-2,16 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 1H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,18-1,41 (m, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 595,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,91 min (Método A).

Ejemplo 55

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



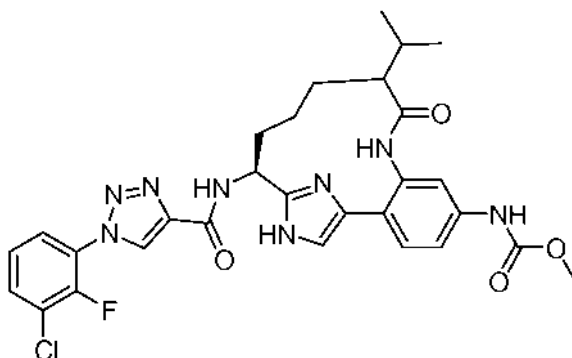
55A. N-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[2-(propan-2-il)but-3-enamido]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, sal TFA: 55A se preparó de la misma manera que 21B sustituyendo ácido but-3-enoico con ácido 2-isopropilbut-3-enoico y 21A con 51D. El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color verdusco. MS (ESI) m/z : 642,6 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 55. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-10-(propan-2-il)-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 55 se prepara de la misma manera que el Ejemplo 24 sustituyendo 24A con 55A y usando HCl 4 N en dioxano para desproteger el grupo Boc y SEM al mismo tiempo antes de la etapa de acoplamiento final. El Ejemplo 55 se aisló como una mezcla diastereomérica y, por tanto, el compuesto final es una mezcla diastereomérica. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,90 (m, 1H), 7,85 - 7,84 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 4H), 5,39 (dd, J = 10,8, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,81 - 1,47 (m, 4H), 0,98 (d, 3H), 0,90 (d, 3H) ppm. MS (ESI) m/z : 609,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,51 min

15 (Método B).

Ejemplo 56

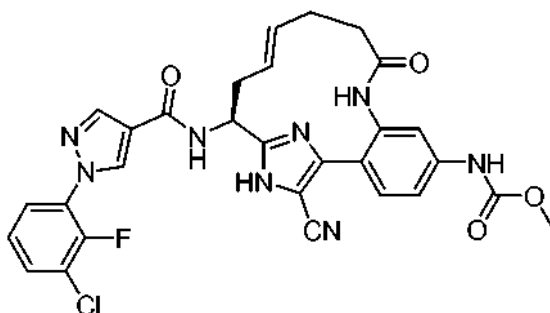
20 N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-10-(propan-2-il)-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



25 Ejemplo 56. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-10-(propan-2-il)-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 56 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 55 y se aisló en forma de un diastereómero individual durante el protocolo de macrociclación de Grubbs. Se aisló como el segundo pico tras la macrociclación y el compuesto final era homoquiral. MS (ESI) m/z : 609,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método A) = 7,34 min.

30 Ejemplo 57

35 N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-18-ciano-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



40 57A. 2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(4-(metoxicarbonilamino)-2-nitrofenil)-2-oxoetilo: A una solución transparente, incolora de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil amino)pent-4-enoico (2,91 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml) se le añadió hidrogenocarbonato potásico (1,622 g, 16,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a ta y después se enfrió a 0 °C. A la mezcla anterior se le añadió gota a gota una solución del Intermedio 16 (4,28 g, 13,50 mmol) en DMF (33,7 ml) y la reacción se dejó calentar a ta y la agitación continuó. Después de 18 h, la reacción se detuvo, se enfrió a 0 °C y se vertió en H₂O enfriado con hielo. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera. Después,

las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado en forma de una espuma de color amarillo (6,09 g, 100 %). MS (ESI) *m/z*: 450,5 (M-H)⁻.

57B. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1H-imidazol-5-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: En un MFR de 1000 ml que contenía 57A (6,09 g, 13,49 mmol) se añadió xileno (135 ml) y se sonicó para obtener una solución de color amarillo transparente. A la solución transparente anterior se le añadió entonces acetato amónico (10,40 g, 135 mmol) y el matraz se equipó con un purgador dean-stark y un condensador de reflujo. Después, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h, después a 140 °C durante 2 h más. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. Después, la mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir una espuma de color pardo en forma del producto deseado (0,91 g, 16 %). MS (ESI) *m/z*: 432,5 (M+H)⁺.

57C. (4-(2-((1S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-nitrofenil)carbamato de metilo: Un MFR secado a la llama de 25 ml se cargó con NaH (0,092 g, 2,295 mmol) y después se añadió THF (4,17 ml) para dar una suspensión de color gris. La suspensión se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota una solución transparente de color amarillo de 57B (0,9 g, 2,086 mmol) en THF (4,17 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a ta y se agitó durante 0,5 h. La suspensión de color amarillo se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota SEM-C1 (0,370 ml, 2,086 mmol). Después, la mezcla de reacción turbia resultante se agitó a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl seguido de dilución con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado en forma de una espuma de color amarillo (0,424 g, 36 %). MS (ESI) *m/z*: 562,0 (M+H)⁺. NOE 1D confirmó la posición regioisomérica de SEM en el anillo imidazol.

57D. 4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-aminofenilcarbamato de (S)-metilo: A una solución de 57C (0,424 g, 0,755 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron cinc (0,494 g, 7,55 mmol) y cloruro de amonio (0,404 g, 7,55 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h y después es enfrió a ta. La suspensión de color amarillo se diluyó con DCM y después se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con IPA al 15 %/CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar un sólido de color naranja en forma del producto deseado (0,31 g, 77 %). MS (ESI) *m/z*: 532,4 (M+H)⁺.

57E. 4-(2-(1-Boc-aminobut-3-enil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)-3-(pent-4-enamido)-fenilcarbamato de (S)-metilo: A una solución de ácido pent-4-enoico (0,028 g, 0,282 mmol) y 57D (0,15 g, 0,282 mmol) en EtOAc (8,06 ml) se le añadió DIEA (0,148 ml, 0,846 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar a -10 °C en una atmósfera de argón. Después, a la mezcla anterior se le añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico en EtOAc (0,332 ml, 0,564 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a ta mientras se agitaba en una atmósfera de argón durante 1 h más y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo (0,092 g, 53 %). MS (ESI) *m/z*: 614,1 (M+H)⁺.

57F. Metil ((5E,8S)-2-oxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3,4,7,8,10-hexahidro-2H-12,9-(azeno)-1,10-benzodiazaciotetradecin-8,15-diil)biscarbamato de *tert*-butilo: Un matraz de fondo redondo equipado con un burbujeador de argón se cargó con 57E en polvo fino (1,0165 g, 1,656 mmol) y p-TsOH monohidrato (0,299 g, 1,739 mmol). Después, el matraz se purgó con argón y se añadió DCM (anhidro - desgasificado) (78 ml) seguido de calentamiento de la mezcla incolora a 40 °C. La mezcla se agitó rápidamente a esta temperatura hasta que los reactantes estuvieron en solución (~5 min), después de lo cual se añadió una solución de dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][bencilidino]rutenio (IV) (0,070 g, 0,083 mmol) en DCM (anhidro - desgasificado) (5,0 ml) a la velocidad de ~1 gota por segundo. La agitación se continuó a 40 °C durante 90 minutos, momento en el que se eliminó una alícuota. Después, la mezcla se enfrió a ta y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar un sólido de color oscuro. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado, en forma de una mezcla de los isómeros de olefina *cis* y *trans*. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar dos fracciones, la fracción 1 (isómero de olefina *trans*) y la fracción 2 (isómero de olefina *cis*). Las fracciones *trans* apropiadas se evaporaron para obtener el producto deseado en forma de un sólido incoloro (404 mg, 42 %). MS (ESI) *m/z*: 586,5 (M+H)⁺.

57G. (5E,8S)-11-Bromo-10,15-dimetil-8-(metilamino)-1,3,4,7,8,10-hexahidro-2H-12,9-(azeno)-1,10-benzodiazaciotetradecin-2-ona: A una solución de 57F (0,225 g, 0,384 mmol) en CHCl₃ (5 ml) y ACN (5 ml) se le añadió en una porción NBS (0,082 g, 0,461 mmol) y la solución resultante se agitó durante 0,5 h a ta. La mezcla se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para aislar el producto deseado (0,178 g, 70 %). MS (ESI) *m/z*: 666,3 (M+H)⁺.

57H. Metil ((5E,8S)-11-ciano-2-oxo-10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3,4,7,8,10-hexahidro-2H-12,9-(azeno)-1,10-benzodiazaciotetradecin-8,15-diil)biscarbamato de *tert*-butilo: Una solución de 57G (0,18 g, 0,271 mmol), cianuro de cinc (0,019 g, 0,162 mmol), DPPF (0,018 g, 0,032 mmol) y Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0,012 g, 0,014 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 0,5 h en burbujeo de argón. Después, la solución se agitó a 130 °C durante 0,5 h en condiciones de microondas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución NaHCO₃ seguido de salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para

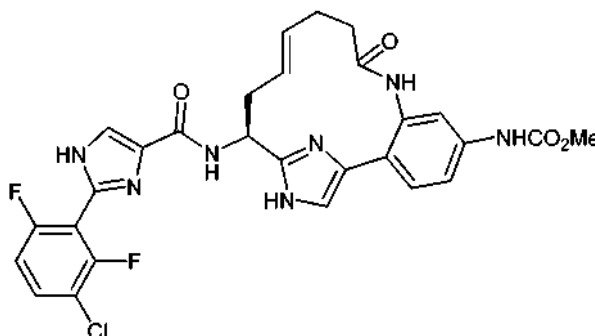
dar el producto en bruto que se purificó usando HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado (0,145 g, 88 %). MS (ESI) m/z : 611,3 (M+H)⁺.

5 57I. ((SE,BS)-8-amino-11-ciano-2-oxo-1,3,4,7,8,10-hexahidro-2H-12,9-(azeno)-1,10-benzodiazacicotetradecin-15-il)carbamato de metilo: A una solución de 57H (145 mg, 0,237 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,500 ml) y la reacción se agitó a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. Al sólido se le añadió EtOAc y NaHCO₃ saturado suficiente (para hacerlo básico). Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar 42I (90 mg, 100 %) en forma de un sólido de color rojizo. MS (ESI) m/z : 381,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 57. N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-18-ciano-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: 57I (0,017 g, 0,045 mmol) se acopló con el Intermedio 2 (10,75 mg, 0,045 mmol) en las condiciones de T₃P (0,034 g, 0,045 mmol)/DIEA (7,81 µl, 0,045 mmol) y DMF como se ha descrito previamente. Después de 2 h, la reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 22 %). MS (ESI) m/z : 603,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,16 min (Método B).

Ejemplo 58

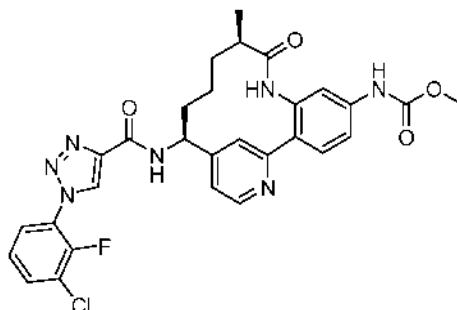
20 ((12E,15S)-15-(((2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)carbonil)amino)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, 2 sal TFA



25 Ejemplo 58. ((12E,15S)-15-(((2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)carbonil)amino)-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il)carbamato de metilo, 2 sal TFA: El Ejemplo 58 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 57 reemplazando el Intermedio 2 con el Intermedio 22. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,73 (td, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 3H), 7,34 - 7,21 (m, 1H), 5,73 - 5,58 (m, 1H), 5,51 (s a, 1H), 5,31 (dd, *J* = 10,3, 4,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,94 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,61 - 2,38 (m, 3H) ppm. MS (ESI) m/z : 596,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,24 min.

Ejemplo 59

35 ((10R,14S)-14-(((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal TFA

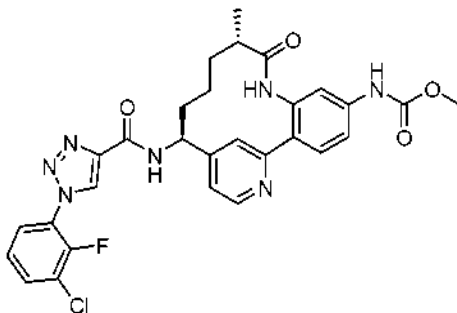


40 Ejemplo 59. ((10R,14S)-14-(((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 59 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 31 reemplazando el intermedio 2 con el intermedio 1. ¹H RMN (500 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 8,63 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (ddd, *J* = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 5,11 - 5,02 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,55 (td, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 1,99 (td, *J* = 4,7, 2,3 Hz, 1H), 1,72 - 1,69 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 0,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 592,3

(M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método E) = 5,97 min.

Ejemplo 60

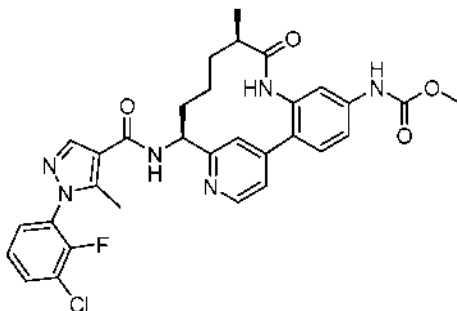
- 5 ((10S,14S)-14-(((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal TFA



- 10 Ejemplo 60. ((10S,14S)-14-(((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil)amino)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il)carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 60 se prepara de la misma manera que el Ejemplo 59 usando el otro isómero. ¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ 8,46-8,52 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (s a, 2H), 7,69 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,60 (ddd, J = 1,51, 6,81, 8,18 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 4H), 7,14 (dd, J = 1,65, 5,23 Hz, 1H), 4,92-5,00 (m, 1H), 3,97 (c, J = 7,15 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,07-1,13 (m, 3H), 0,91-0,97 (m, 1H), 0,76-0,81 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 592,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica (Método E) = 6,00 min.

Ejemplo 61

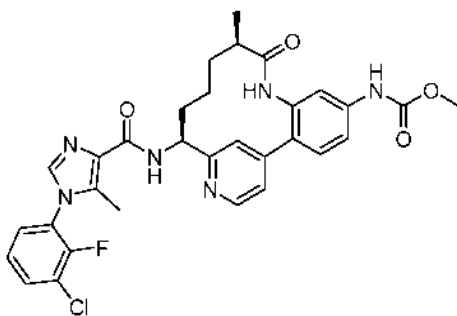
- 20 N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



- 25 Ejemplo 61. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: En un vial que contenía el Intermedio 25 (0,085 g, 0,335 mmol), 2 M (0,2 g, 0,335 mmol), EDC (0,096 g, 0,503 mmol), HOBT (0,077 g, 0,503 mmol), y DMF (4 ml) se añadió base de Hunig (0,293 ml, 1,677 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (0,073 g, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,69 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,35 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,46 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,55 - 0,44 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 605,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,96 min (Método A).

Ejemplo 62

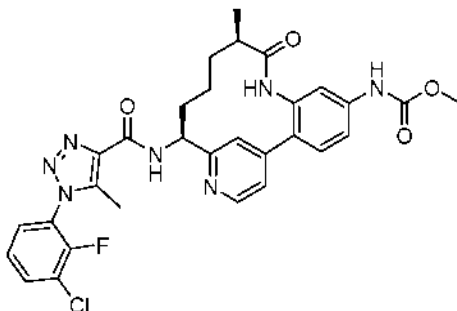
- 40 N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2 sal TFA



5 Ejemplo 62. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, 2 sal TFA: Una solución transparente incolora del Intermedio 24 (0,012 g, 0,045 mmol), 2 M (Alternativo, 2 HCl) (0,020 g, 0,045 mmol), EDC (0,013 g, 0,068 mmol), HOBT (10,41 mg, 0,068 mmol), y base de Hunig (0,040 ml, 0,227 mmol) en DMF (0,453 ml) se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (0,0172 g, 44 %) en forma de un sólido granular blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,71 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (ddd, *J* = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 5,29 (dd, *J* = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,53 - 0,42 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 605,4 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,20 min (Método D).

15 Ejemplo 63

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



20 Ejemplo 63. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: En un vial que contenía el Intermedio 21 (10,7 mg, 0,042 mmol), 2 M (0,025 g, 0,042 mmol), EDC (0,012 g, 0,063 mmol), y HOBT (9,6 mg, 0,063 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió base de Hunig (0,037 ml, 0,210 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (0,014 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (td, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 10,7, 5,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,46 - 1,24 (m, 2H), 0,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,31 - 0,19 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 606,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 6,46 min (Método A).

35 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 6 se fabricaron usando el mismo procedimiento que se muestra en el Ejemplo 63. Los ácidos usados en la etapa final son como se indica en la tabla a continuación en la sección de Intermedios. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 63, tales como BOP, PyBop, EDC/HOBT o HATU.

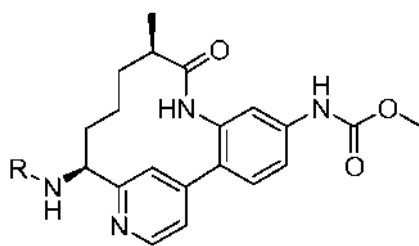
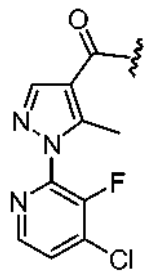
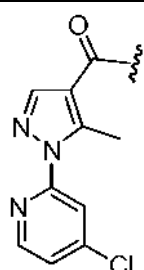
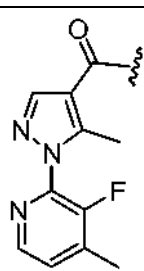
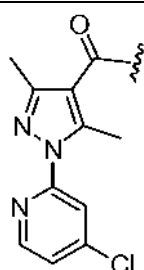

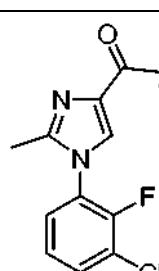
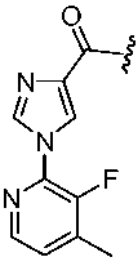
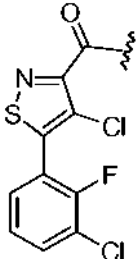


Tabla 6

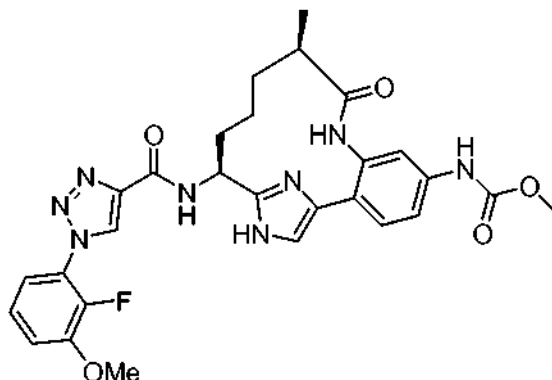
Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR, min Método
64	Homoquiral		606,9	5,94 A
65	Homoquiral		603,2	4,87 D
66	Homoquiral		617,2	5,23 D
67	Homoquiral		606,2	5,08 D

68	Homoquiral		606,1	4,81 A
69	Homoquiral		588,1	4,80 A
70	Homoquiral		586,0	4,14 A
71	Homoquiral		601,4	6,23 A
72	Homoquiral		609,3	4,87 D
73	Homoquiral		605,3	4,83 D

74	Homoquiral		572,1	4,65 A
76	Homoquiral		642,0	6,35 A

Ejemplo 77

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



10 Ejemplo 77. N-[(10R,14S)-14-[1-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 77 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 63 usando el Intermedio 30. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,85 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 4H), 5,55 - 5,39 (m, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,79-2,77 (m a, J = 10,6 Hz, 2H), 2,69-2,64 (m a, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,66 (m a, 2H), 1,08 (d, 3H), 0,99 (m a, 1H). MS (ESI) m/z: 577,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,74 min (Método A).

15 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 7 se fabricaron usando el mismo procedimiento que se muestra en el Ejemplo 31. Los ácidos usados en la etapa final son como se indica en la tabla a continuación en la sección de Intermedios. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 2 como BOP, PyBop, EDC/HOBt o HATU. En la etapa 2F puede reemplazarse cloruro de metilo con cloruro de 3-metoxipropanoilo.

20

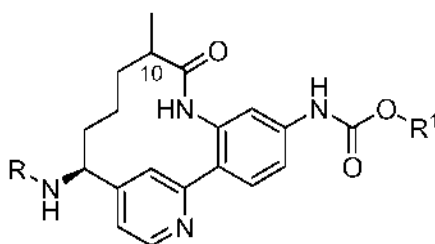
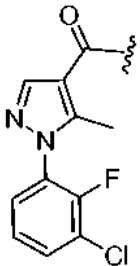
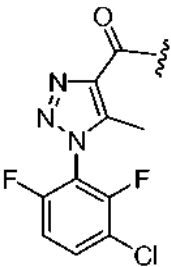
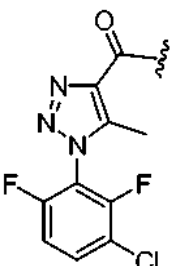
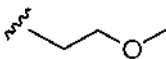
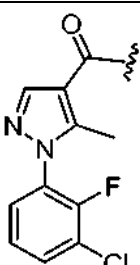
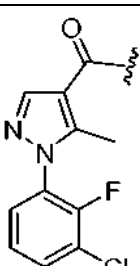
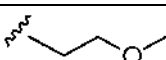
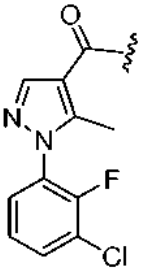
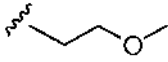
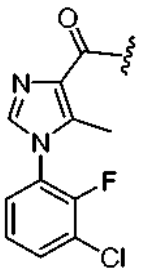
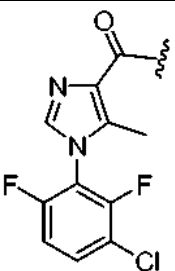


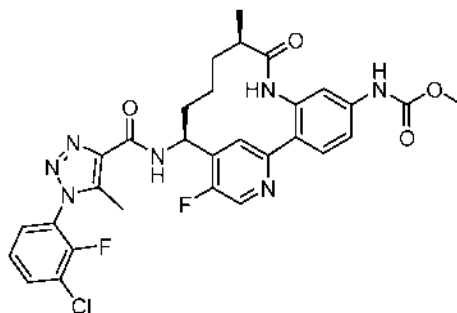
Tabla 7

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	R ¹	M+H	TR, min Método A
78	Homoquiral 10R		Me	606,6	6,39
79	Homoquiral 10R		Me	624,6	6,07
80	Homoquiral 10R			668,7	6,04
81	Homoquiral 10R		Me	605,6	5,95
82	Homoquiral 10S			649,6	5,80

83	Homoquiral 10R			649,7	5,83
84	Homoquiral 10R		Me	605,6	4,98
85	Homoquiral 10R		Me	609,6	5,48

Ejemplo 86

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

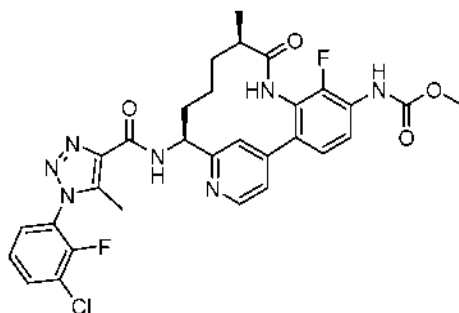


10 Ejemplo 86. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-16-fluoro-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 86 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 2 reemplazando 4-bromopicolinaldehído con 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído y sustituyendo el Intermedio 11 con el Intermedio 21. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,65 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 5,35 (dd, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,32 (m, 3H), 2,71 (td, J = 6,7, 2,5 Hz, 1H), 15 2,45 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 - 0,86 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 623,9 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 8,73 min (Método A).

Ejemplo 87

20

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



87A. N-[(10R,11E,14S)-14-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il]piridin-4-il]-2-fluorofenil]carbamato de metilo: A una solución de 2H (50 mg, 0,121 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió Na_2CO_3 (22 mg, 0,208 mmol), seguido de Accufluor (50 % en alumina) (143 mg, 0,222 mmol). La reacción se agitó a ta durante 40 min y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado (10 mg, 19 %). MS (ESI) m/z : 431,1 (M+H)⁺.

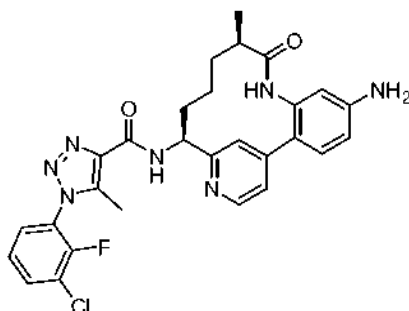
87B. N-[(10R,11E,14S)-14-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-6-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo (mezcla diastereomérica): 87B se hizo de la misma manera que 2J reemplazando 2H con 87A. MS (ESI) m/z : 485,1 (M+H)⁺.

87C. N-[(10R,14S)-14-amino-6-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal HCl: A una solución de 87B (3,5 mg, 7,22 μmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (1,8 mg, 7,93 μmol). La reacción se desgasificó, se purgó con argón (3 x), y se cargó con un globo de H_2 durante una noche. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró. El residuo se trató 1 ml de HCl (4 N en dioxano) durante 1 h y después se concentró para producir el producto deseado (3,5 mg, 100 %) en forma de un sólido de color pardo (mezcla diastereomérica). MS (ESI) m/z : 387,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 87. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-6-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA (mezcla diastereomérica): El Ejemplo 87 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 2 reemplazando 2M con 87C. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 - 8,00 (m, 2H), 7,93 - 7,74 (m, 2H), 7,67 - 7,41 (m, 3H), 5,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,83 (s a, 1H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,23 (s a, 1H), 2,09 - 1,85 (m, 1H), 1,81 - 1,42 (m, 3H), 1,26 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,62 - 0,42 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 624,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,79 min (Método A).

Ejemplo 89

N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, 2 sal TFA



89A. N-[(10R,14S)-5-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: A la suspensión de 2L (0,9 g, 1,921 mmol) en MeOH (29,6 ml) se le añadió NaOH 1 N (11,53 ml, 11,53 mmol). La reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 75 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo se repartió entre IPA al 15 %/ CHCl_3 y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para dar el producto deseado (0,79 g, 100 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/z : 411,1 (M+H)⁺.

89B. (10R,14S)-5,14-Diamino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona: 89A (0,75 g, 1,827 mmol) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano) (10 ml, 40,0 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La suspensión de color amarillo se filtró, se aclaró con hexano y se secó para dar el producto deseado (0,87 g, 100 %). MS (ESI) m/z : 311,1 (M+H)⁺.

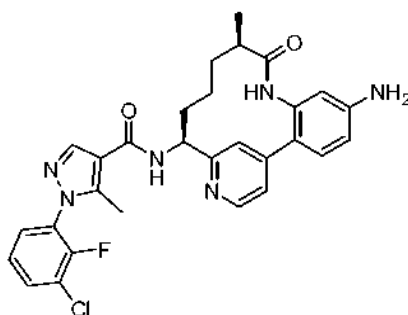
Ejemplo 89. N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-

hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, 2 sal TFA: Una solución de color amarillo del Intermedio 21 (0,229 g, 0,896 mmol), 89B (0,45 g, 0,943 mmol), EDC (0,362 g, 1,887 mmol), HOBT (0,289 g, 1,887 mmol), y base de Hunig (0,824 ml, 4,72 mmol) en DMF (6,29 ml) se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con agua. La suspensión de color amarillo resultante se filtró, se secó y se purificó por HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado (0,454 g, 62 %) en forma de una espuma de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,62 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,43 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,73 - 1,52 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,60 - 0,49 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 548,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 3,99 min (Método A).

Ejemplo 89 (Alternativa, 2 sal HCl): El Ejemplo 89 (0,067 g, 0,086 mmol) se disolvió en HCl 1,25 M en MeOH (1 ml, 1,250 mmol) y después se concentró. El proceso se repitió una vez más para dar el producto deseado (55 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 90

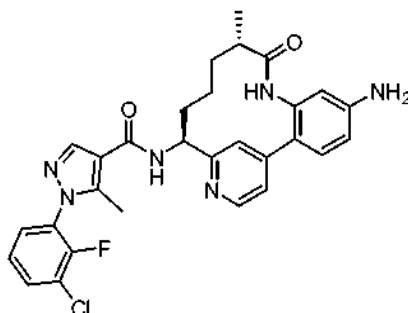
N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 2 sal TFA



Ejemplo 90. N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 2 sal TFA: El Ejemplo 90 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 89 reemplazando el Intermedio 21 con el Intermedio 25. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,35 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,61 - 0,51 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 547,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 4,57 min (Método D).

Ejemplo 91

N-[(10S,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 2 TFA

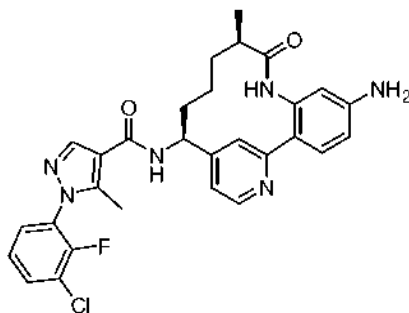


Ejemplo 91. N-[(10S,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 2 TFA: El Ejemplo 91 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 90 usando el otro isómero. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 11,3, 5,2 Hz, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,31 - 1,22 (m, 4H), 1,06 - 0,95 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 547,3 (M+H)⁺. TR de HPLC

analítica = 4,45 min (Método D).

Ejemplo 92

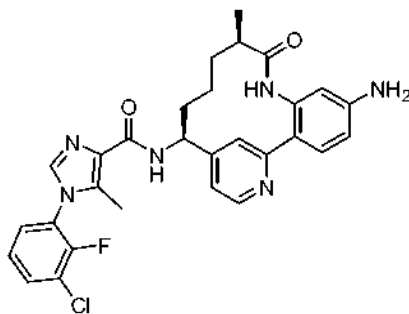
- 5 N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, sal TFA



- 10 Ejemplo 92. N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, sal TFA: El Ejemplo 92 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 89 reemplazando 4-cloropicolinaldehído con 2-bromoisonicotinaldehído en la etapa 2A y reemplazando el Intermedio 21 con el Intermedio 25. ¹H RMN (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,68 (d, J = 6,33 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (ddd, J = 1,79, 6,60, 8,12 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,31 (d, J = 5,78 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,20, 8,53 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 5,16 (td, J = 5,95, 11,49 Hz, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,35 (d, J = 1,10 Hz, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 1H), 1,42-1,62 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,88 Hz, 3H), 0,55-0,65 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 547,5 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,43 min (Método A).

20 Ejemplo 93

N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida, sal TFA

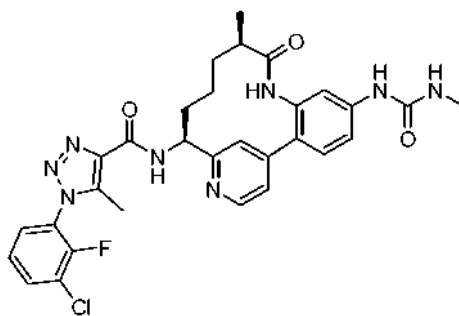


- 25 Ejemplo 93. N-[(10R,14S)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida, sal TFA: El Ejemplo 93 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 92 reemplazando el Intermedio 25 con el Intermedio 24. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,61 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,3, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,32 (s a, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 1H), 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,58 - 0,48 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 547,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 4,66 min (Método D).

35 Ejemplo 94

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(10R,14S)-10-metil-5-[(metilcarbamoil)amino]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA

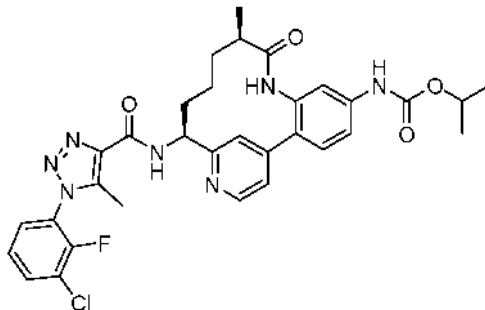
40



Ejemplo 94. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(10R,14S)-10-metil-5-[(metilcarbamoil)amino]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA: A una solución del Ejemplo 89 (0,02 g, 0,026 mmol) en DCM (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se le añadió bicarbonato sódico (6,49 mg, 0,077 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de argón, y después se añadió una solución de fosgeno (20 % en tolueno) (0,041 ml, 0,077 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y DCM (1 ml) en una atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. Se añadieron metanamina, sal HCl (5,22 mg, 0,077 mmol) y TEA (7,18 µl, 0,052 mmol). La mezcla turbia resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, y después a ta durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (8 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,73 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 5,37 (dd, *J* = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 4H), 2,43 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,57 - 0,45 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 605,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,50 min (Método A).

Ejemplo 95

N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de propan-2-ilo, sal TFA



Ejemplo 95. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de propan-2-ilo, sal TFA: A la solución del Ejemplo 89 (0,025 g, 0,032 mmol), piridina (0,013 ml, 0,161 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se le añadió carbonocloridato de isopropilo (1 M en tolueno) (0,097 ml, 0,097 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h y se interrumpió con MeOH. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (0,015 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 6,1, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 4,99 (spt, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,57 - 0,45 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 634,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 6,86 min (Método A).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 8 se fabricaron de la misma manera que se muestra en el Ejemplo 95. Los carbonocloridatos pueden proceder de una fuente comercial o generarse por el alcohol correspondiente con diversos reactivos, tales como fosgeno, trifosgeno. Los carbonocloridatos también pueden reemplazarse con alcoholes activados tratando los alcoholes con carbonocloridato de 4-nitrofenilo.

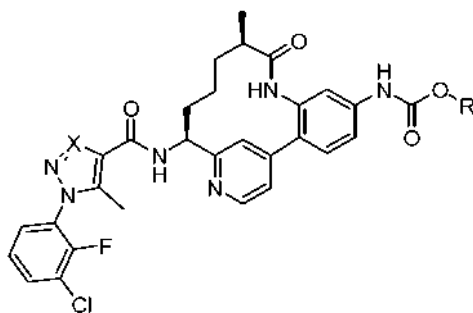
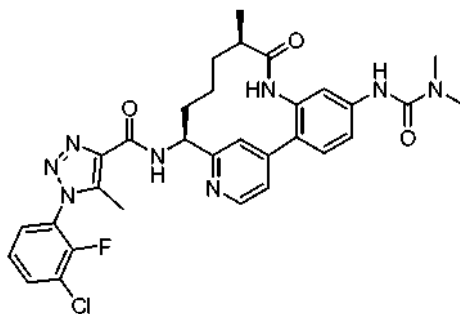


Tabla 8

Ejemplo n.º	Estereoquímica	X	R	M+H	TR, min Método A
96	Homoquiral	N		650,3	6,18
114	Homoquiral	N		664,2	4,09
118	Homoquiral	N		664,2	6,32
119	Homoquiral	CH		649,3	6,11
120	Homoquiral	CH		619,3	6,52
121	Homoquiral	CH		635,3	5,92
124	Homoquiral	CH		649,2	5,41
125	Homoquiral	CH		691,4	6,54

5 Ejemplo 135

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R, 14S)-5-[(dimetilcarbamoil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA



10

Ejemplo 135. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R, 14S)-5-[(dimetilcarbamoil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA: El Ejemplo 135 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 94 reemplazando metanamina, sal HCl con dimetilamina, sal HCl. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,74 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J =

15

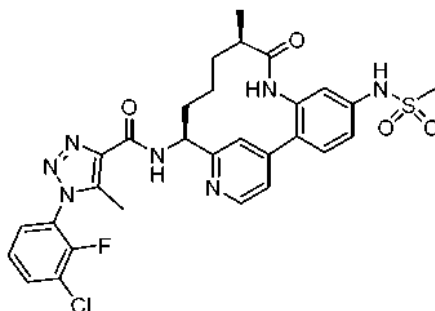
6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd, $J = 8,1, 6,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 3H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 5,37 (dd, $J = 11,4, 6,2$ Hz, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,43 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,58 - 0,46 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 619,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,64 min (Método A).

5

Ejemplo 136

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R,14S)-5-metanosulfonamido-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA

10



Ejemplo 136. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R,14S)-5-metanosulfonamido-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA:

15

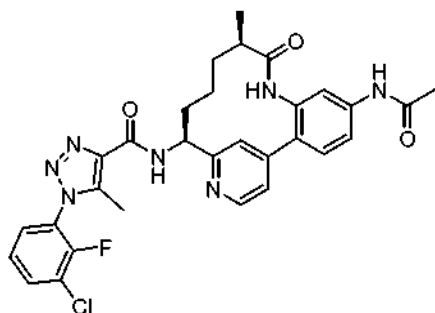
A la solución del Ejemplo 89 (Alternativa, sal HCl) (0,012 g, 0,019 mmol) en piridina (0,5 ml, 6,18 mmol) y DCM (1 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,3 µl, 0,029 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (10 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,74 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J = 8,0, 6,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,34 (dd, $J = 11,1, 5,9$ Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,44 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,64 - 1,47 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,54 - 0,43 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 626,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 6,02 min (Método A).

20

Ejemplo 138

25

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R,14S)-5-acetamido-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA



30

Ejemplo 138. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-N-[(10R,14S)-5-acetamido-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA:

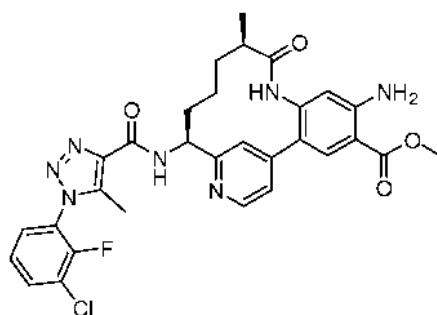
35

El Ejemplo 138 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 136 reemplazando cloruro de metanosulfonilo con cloruro de acetilo. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 6,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,82 (ddd, $J = 8,3, 6,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J = 8,1, 6,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (td, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 5,36 (dd, $J = 11,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,43 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,56 - 0,45 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 590,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,63 min (Método A).

Ejemplo 157

40

(10R, 14S)-5-amino-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo, 2 sal TFA

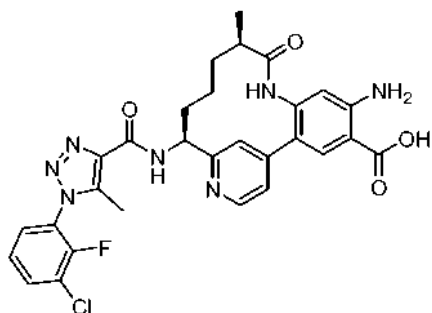


- 157A. N-[(10R,14S)-5-amino-4-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: A una solución del Ejemplo 89A (0,05 g, 0,122 mmol) en MeOH (2,5 ml) a 0 °C se le añadió monocloruro de yodo (0,030 g, 0,183 mmol) en DCM (1,0 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (0,061 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 537,2 (M+H)⁺.
- 157B. (10R,14S)-5-amino-14-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo: La mezcla de Pd(OAc)₂ (0,8 mg, 3,73 μmol), DPPF (2 mg, 3,73 μmol), K₂CO₃ (0,015 g, 0,112 mmol), TEA (5,2 μl, 0,037 mmol), y 157A (0,02 g, 0,037 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y MeOH (1 ml) se puso al vacío y se rellenó con argón tres veces. El CO se burbujeó a través de una aguja en la solución durante 3 min, y la mezcla se calentó en un globo de CO a 70 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (0,012 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 469,3 (M+H)⁺.

- Ejemplo 157. (10R,14S)-5-amino-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo, 2 sal TFA: El Ejemplo 157 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 89 reemplazando el Ejemplo 89A con 157B. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,68 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 8,1, 6,5, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (td, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,43 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,74 - 1,53 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,55 - 0,43 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 606,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 6,19 min (Método A).

Ejemplo 158

- Ácido (10R,14S)-5-amino-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, 2 sal TFA

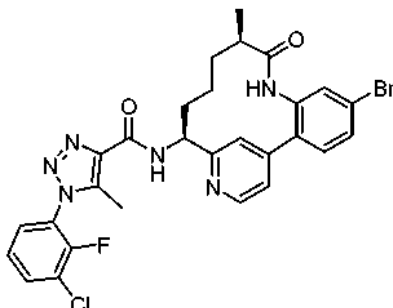


- Ejemplo 158. Ácido (10R,14S)-5-amino-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, 2 sal TFA: A la solución del Ejemplo 157 (0,009 g, 10,79 μmol) en MeOH (1 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,108 ml, 0,108 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La reacción se interrumpió con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa para aislar el producto deseado (6 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,65 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,35 (dd, *J* = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,55 - 0,44 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 592,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,59 min (Método A).

Ejemplo 163

N-[(10R,14S)-5-Bromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2 fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4 carboxamida, sal TFA

5



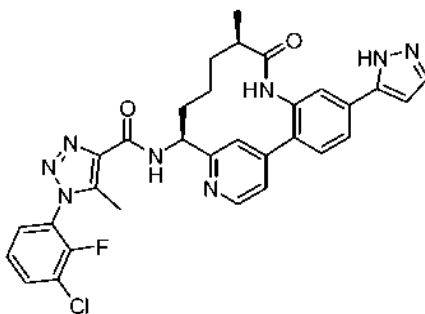
Ejemplo 163. N-[(10R,14S)-5-Bromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1-(3-cloro-2 fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4 carboxamida, sal TFA: A una mezcla de bromuro de cobre (II) (58,3 mg, 0,261 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0,034 ml, 0,290 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 0 °C se le añadió a una solución de Ejemplo 89 (Alternativo, precursor) (159 mg, 0,290 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a *rt* y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (2,0 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (90 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,78 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 5,35 (dd, *J* = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,49 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,22 (s, 1H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,65 - 1,45 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,51 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 612,8 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 7,73 min (Método A).

10

15

20 Ejemplo 164 (Referencia)

1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-5-(1H-pirazol-5-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA



25

Ejemplo 164. 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(10R, 14S)-10-metil-9-oxo-5-(1H-pirazol-5-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal TFA: Una mezcla del Ejemplo 163 (10 mg, 0,016 mmol), ácido (1H-pirazol-5-il)borónico (3,66 mg, 0,033 mmol) y Cs₂CO₃ (16 mg, 0,049 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) y agua (0,2 ml) se desgasificó durante 15 min. Después, a esta mezcla se le añadió tetraquis paladio (2 mg, 1,63 μmol). La reacción se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 20 min. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (2,3 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 3H), 7,76 - 7,69 (m, 3H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,46 (td, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 11,0, 6,1 Hz, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 3H), 2,29 - 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,66 - 1,43 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 3H), 0,53 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 598,9 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 1,37 min (Método C).

30

35

El Ejemplo 171 era un subproducto común de la reacción de acoplamiento mostrada en el Ejemplo 164.

40

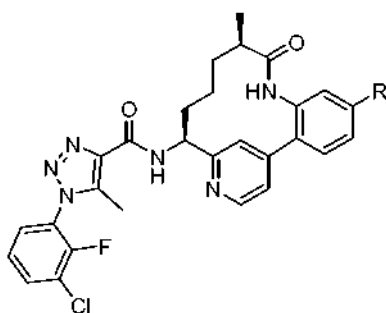
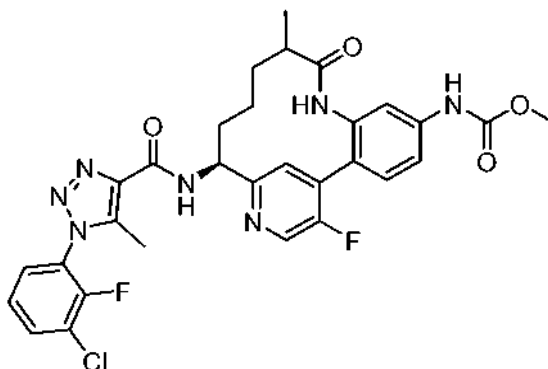


Tabla 10

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR, min Método A
171	Homoquiral	H	532,9	6,55

5 **Ejemplo 180**

N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



10

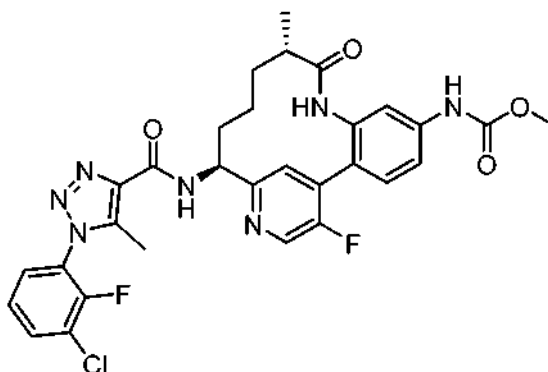
Ejemplo 180. N-[(14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 180 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 2 usando 4-bromo-5-fluoropicolinaldehído como material de partida y reemplazando el Intermedio 11 con el Intermedio 21. Los intermedios se utilizaron como diastereómeros para dar el Ejemplo 180 en forma de una mezcla diastereomérica. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 5,32 (dd, J = 11,3, 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,70 (s a, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,50 (s a, 2H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 624,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 8,07 min (Método A).

20

Ejemplo 181

N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA

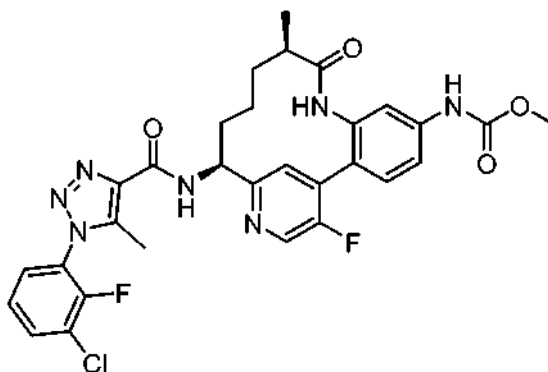
25



Ejemplo 181. N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 180 se sometió a separación por HPLC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H y metanol al 15 %/CO₂ al 85 % como fase móvil. El pico 1 se obtuvo según el Ejemplo 181. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,40 (m, 3H), 5,23 (dd, J = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,66 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,08 (m, 1H), 1,98 (s a, 1H), 1,67 - 1,39 (m, 2H), 1,29 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13 - 0,98 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 624,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 8,07 min (Método A).

10 Ejemplo 182

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



15

Ejemplo 182. N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-18-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 180 se sometió a separación por HPLC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H y metanol al 15 %/CO₂ al 85 % como fase móvil. El pico 2 se obtuvo según el Ejemplo 182. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 5,32 (dd, J = 11,3, 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,70 (s a, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,50 (s a, 2H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 624,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 8,07 min (Método A).

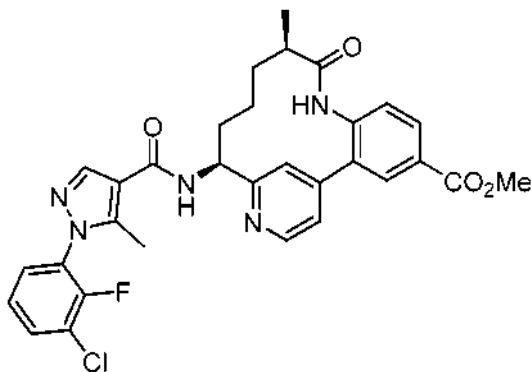
20

25

Ejemplo 184

(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo, sal TFA

30



Ejemplo 184. (10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 184 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 2 reemplazando ácido 2-amino-4-nitrofenilborónico con ácido (2-amino-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico en la etapa 2C y reemplazando el Intermedio 11 con el Intermedio 25. La mezcla diastereomérica se separó durante la etapa 2J. El Diastereómero A, el primer isómero de elución sobre cromatografía sobre gel de sílice, se usó para generar el producto homocinético final. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 2H), 8,27 - 8,12 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,30 (m, 3H), 5,28 (dd, J = 11,4, 6,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,49 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,62 - 0,46 (m, 1H)

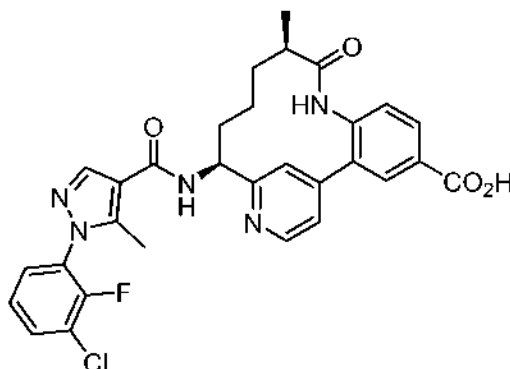
35

40

ppm. MS (ESI) m/z : 590,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,53 min (Método A).

Ejemplo 185

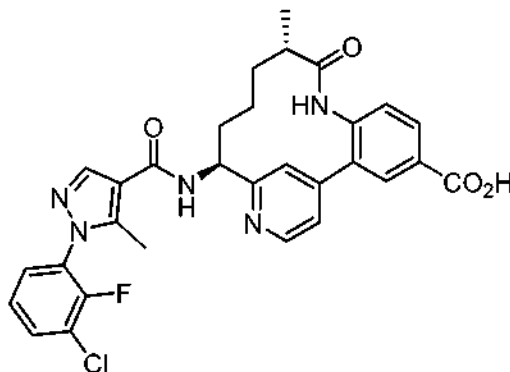
- 5 Ácido (10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, sal TFA



- 10 Ejemplo 185. Ácido (10R,14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico: A una solución del Ejemplo 184 (12,15 mg, 0,017 mmol) en THF (173 μ l) se le añadió LiOH (34,5 μ l, 0,069 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadieron 0,1 ml de HCl 1 N y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (8,8 mg, 73 %) en forma de un vidrio transparente. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 8,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 3H), 5,27 (dd, J = 11,1, 6,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,72 (m, J = 6,6 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 1 H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,90 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,68 - 1,46 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,53 (d, J = 11,4 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 576,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,84 min (Método A).

20 Ejemplo 186

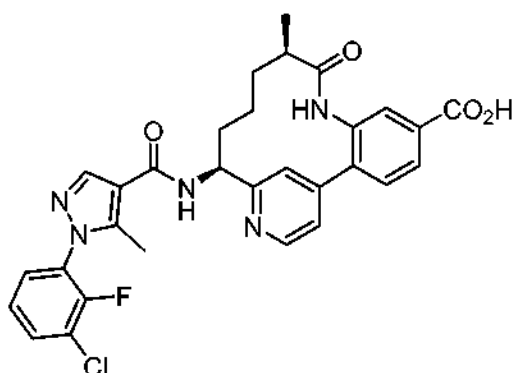
Ácido (10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, sal TFA



- 25 Ejemplo 186. Ácido (10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, sal TFA: El Ejemplo 186 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 185 usando el otro isómero. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 4H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,57 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,21 (m, 4H), 1,10 - 0,96 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 576,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,44 min (Método A).

35 Ejemplo 187

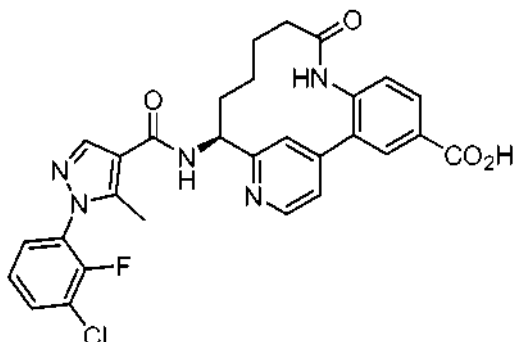
Ácido (10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxílico, sal TFA



5 Ejemplo 187. Ácido (10R,14S)-14-[1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxílico, sal TFA: El Ejemplo 187 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 185 reemplazando ácido 2-amino-4-(metoxicarbonil)fenilborónico con ácido 2-amino-5-(metoxicarbonil)fenilborónico en la etapa 2C. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,81 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,63 - 1,44 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,53 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 576,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,84 min (Método A).

Ejemplo 188

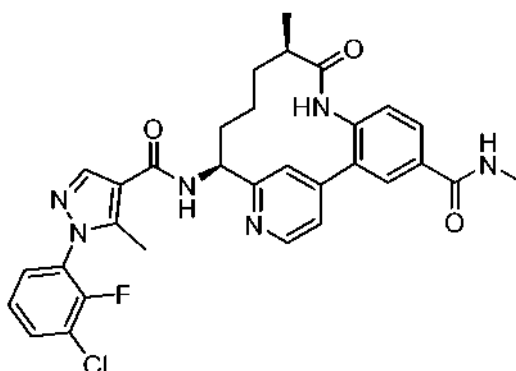
15 Ácido (14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, sal TFA



20 Ejemplo 188. Ácido (14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico, sal TFA: El Ejemplo 188 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 21 reemplazando ácido 2-amino-4-nitrofenilborónico con ácido 2-amino-5-(metoxicarbonil)fenilborónico. La hidrólisis del éster metílico para dar el ácido se realizó en la última etapa. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 2H), 8,21 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 6,1, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 8,2, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 5,26 (dd, *J* = 11,1, 5,8 Hz, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,35 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,89 - 1,63 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 1H), 0,87 - 0,71 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 562,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 6,05 min (Método A).

Ejemplo 189

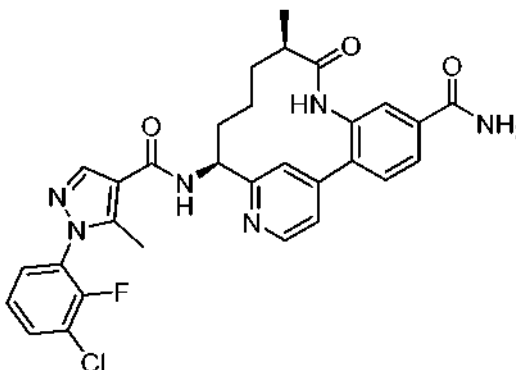
30 (10R,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-N,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,14-diamido, sal TFA



5 Ejemplo 189. (10R,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-N, 10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,14-diamido, sal TFA: El Ejemplo 185 (5,76 mg, 8,35 μ mol), metanamina (29,2 μ l, 0,058 mmol) (2 M en THF), EDC (3,20 mg, 0,017 mmol), y HOBt (2,56 mg, 0,017 mmol) se pesaron en un vial de 2 dram. Se añadieron DMF (167 iL) seguido de base de Hunig (7,29 μ l, 0,042 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (1,6 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 2H), 8,03 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (td, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 5,27 (dd, *J* = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,54 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 589,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,25 min (Método A).

15 Ejemplo 190

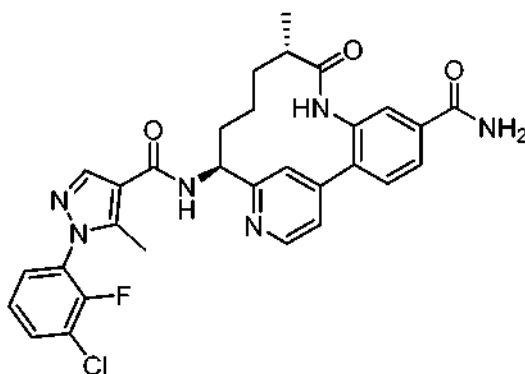
(10R,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal TFA



20 Ejemplo 190. (10R,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal TFA: El Ejemplo 187 (12 mg, 0,021 mmol), NH₄Cl (7,80 mg, 0,146 mmol), EDC (7,99 mg, 0,042 mmol), y HOBt (6,38 mg, 0,042 mmol) se pesaron en un vial de 1 dram. Se añadió DMF (208 μ l) seguido de base de Hunig (18,19 μ l, 0,104 mmol). La solución transparente de color amarillo pálido resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (11,3 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 - 7,90 (m, 2H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,71 (ddd, *J* = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 1H), 5,27 (dd, *J* = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,76 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,68 - 1,44 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,55 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 575,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,32 min (Método A).

35 Ejemplo 191

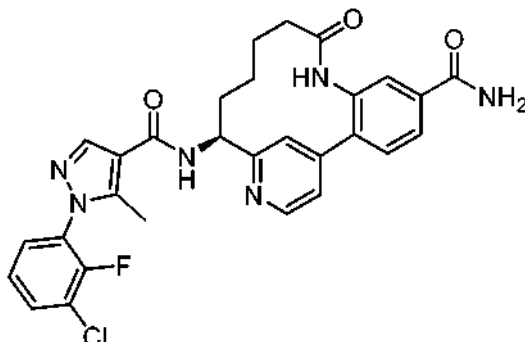
(10S,14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal TFA



5 Ejemplo 191. (10S,14S)-14-C-1-(3-Chloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal TFA: El Ejemplo 191 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 190 usando el otro isómero. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,71 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 5,19 (dd, *J* = 10,7, 5,2 Hz, 1H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,35 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,68 (c, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,30 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,06 - 0,93 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 575,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,25 min (Método A).

Ejemplo 192

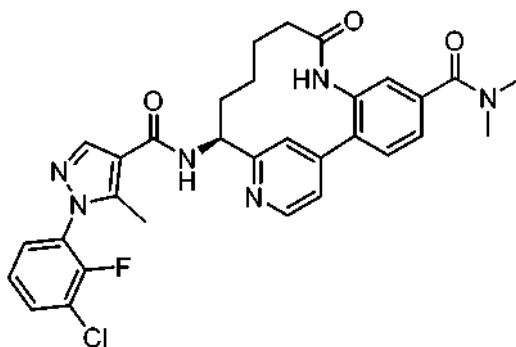
15 (14S)-14-C-1-(3-Chloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal TFA



20 Ejemplo 192. (14S)-14-C-1-(3-Chloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal TFA: El Ejemplo 192 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 190 reemplazando el Ejemplo 187 con el Ejemplo 188. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (ddd, *J* = 8,2, 6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 5,27 (dd, *J* = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,67 (m, 2H), 1,45 (dd, *J* = 7,1, 3,8 Hz, 1H), 0,86 - 0,71 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 561,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,56 min (Método A).

Ejemplo 193

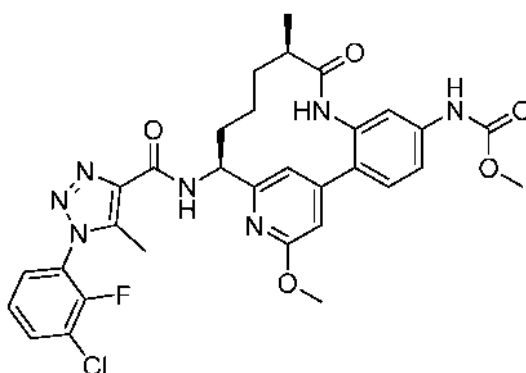
30 (14S)-14-C-1-(3-Chloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-5-N,5-N-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal TFA



Ejemplo 193. (14S)-14-C-1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-5-N,N-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5,14-diamido, sal TFA: El Ejemplo 193 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 192 reemplazando NH₄Cl con dimetilamina. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 5,24 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,38 - 2,31 (s, 3H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,89 - 1,63 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 589,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,90 min (Método A).

Ejemplo 199

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



199A. N-(4-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]-6-metoxipiridin-4-il}-3-nitrofenil)carbamato de metilo: A una solución agitada de 29G (3,0 g, 6,54 mmol; enriquecida por un método de separación SFC quiral similar a los usados para 29H) en cloroformo (131 ml) en una atmósfera de argón se le añadió carbonato de plata (I) (50 % sobre CELITE®) (3,61 g, 6,54 mmol) y yodometano (1,22 ml, 19,63 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C. Después de agitar durante 14 horas, la reacción se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía de fase normal para dar 199A (2,69 gramos, 87 %) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z: 473 (M+H)⁺.

199B. N-(3-amino-4-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]-6-metoxi-piridin-4-il}fenil)carbamato de metilo: 199A (2,69 g, 5,69 mmol) en MeOH (60 ml) se trató con polvo de cinc (3,86 g, 59,0 mmol) y cloruro de amonio (0,632 g, 11,81 mmol) y se calentó a 65 °C durante una noche. La suspensión se filtró caliente a través de un lecho de CELITE® y se concentró. Este residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (con MeOH al 10 %), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para dar 199B. MS (ESI) m/z: 443 (M+H)⁺.

199C. N-(4-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]-6-metoxipiridin-4-il}-3-(2-metilbut-3-enamido)fenil)carbamato de metilo: Se añadió DIPEA (3,02 ml, 17,29 mmol) a una solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (0,865 g, 8,64 mmol) y 199B (2,55 g, 5,76 mmol) en EtOAc (57,6 ml) a -10 °C en una atmósfera de argón. Después, se añadió gota a gota anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (6,79 ml, 11,53 mmol; solución al 50 % en EtOAc) y la reacción se agitó durante 1 h en condiciones ajustadas y se dejó llegar a ta. Después de 48 horas, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 199C (2,52 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 525,1 (M+H)⁺.

199D. N-[(14S)-17-metoxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: Una solución de 199C (1,50 g, 2,86 mmol) y Ts-OH (0,598 g, 3,15 mmol) en DCM (337 ml) se calentó durante 0,5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se burbujeó con argón durante 0,5 h. A la solución se le añadió dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-

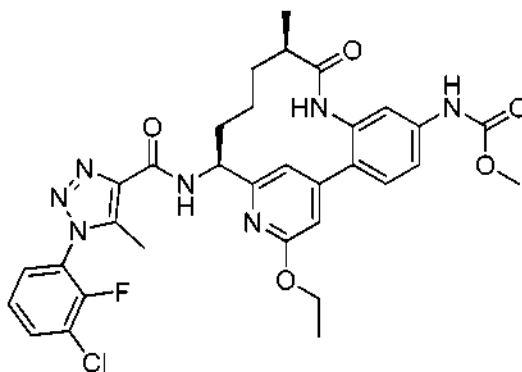
trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][bencilidino]rutenio (IV) (0,728 g, 0,858 mmol) y la solución resultante se burbujeó con argón durante 0,5 h más antes del calentamiento a 45 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se purificó por cromatografía de fase normal. El doble enlace de olefina se redujo por disolución en EtOH (50 ml), tratamiento con óxido de platino (0,065 gramos, 0,286 mmol), y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (55 psi (379,21 kPa)) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró para dar 199D (720 mg, 51 %) en forma de una mezcla diastereomérica.

199E1. N-[(10S,14S)-17-metoxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y 199E2. N-[(10R,14S)-17-metoxi-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo: La mezcla diastereomérica 199D (720 mg, 1,44 mmol) se sometió a separación por SFC quiral usando una columna quiral AD-H 30 x 250 mm, con una mezcla de EtOH al 30 % y CO₂ al 70 % con un caudal de 85 ml/min y 100 bar a 40 °C. El pico 1 se designó como enantiómero A (199E1; 280 mg, 74 %) y el pico 2 se designó como enantiómero B (199E2; 360 mg, 100 %). MS (ESI) *m/z*: 499,1 (M+H)⁺ para ambos enantiómeros.

Ejemplo 199. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-17-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: 199E2 (0,020 g, 0,040 mmol) en MeOH (0,20 ml) se trató con HCl (0,501 ml, 2,006 mmol) durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó HPLC preparativa de fase inversa. La sal amina TFA se disolvió en DMF (1 ml) y después se añadieron el Intermedio 21 (0,012 g, 0,048 mmol), EDC (0,015 g, 0,080 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,012 g, 0,080 mmol), y DIPEA (0,070 ml, 0,401 mmol), respectivamente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (11 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. La quiralidad se asignó basándose en los compuestos anteriores. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,54 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,17 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 1,93 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,45 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,64 (m, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 636 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 7,32 min (Método B).

Ejemplo 200

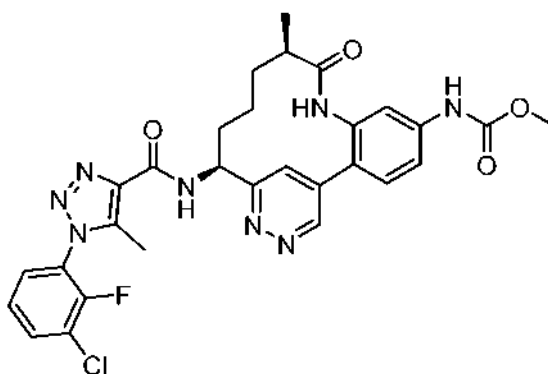
N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-17-etoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



Ejemplo 200. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-17-etoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 200 se preparó de una manera similar al Ejemplo 199 reemplazando yodometano con yodoetano en la etapa de o-alkilación. La quiralidad se asignó basándose en los compuestos anteriores. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (ddd, *J* = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (td, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,19 - 5,05 (m, 1H), 4,40 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 3H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 4H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,37 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 650 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 7,58 min (Método B).

Ejemplo 202

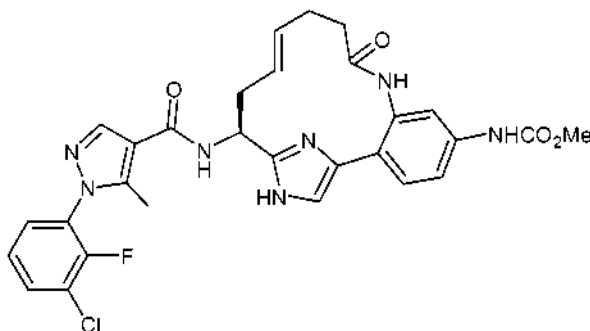
N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



Ejemplo 202. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,17-triazatriciclo[13.3.1.0.2.7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 202 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 22 usando 22IA y reemplazando el Intermedio 2 con el Intermedio 21. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (s a, 1H), 8,74 - 8,11 (m, 2H), 8,04 - 7,31 (m, 4H), 7,21 - 6,97 (m, 1H), 5,53 (s a, 1H), 3,64 - 3,32 (m, 3H), 2,76 (s a, 1H), 2,57 - 2,37 (s, 3H), 2,27 (s a, 1H), 2,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,99 - 1,48 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,43 (s a, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 607,2 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 9,17 min (Método A).

Ejemplo 205

N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0.2.7]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



Ejemplo 205. N-[(12E,15S)-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0.2.7]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 205 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 58 reemplazando el Intermedio 22 con el Intermedio 25. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,30 (s, 1H), 7,72 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 6H), 5,60 (ddd, J = 15,2, 9,1, 5,6 Hz, 1H), 5,48 - 5,40 (m, 1H), 5,20 (dd, J = 10,5, 4,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,36 (m, 7H) ppm. MS (ESI) m/z: 592,3 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 5,84 min (Método A).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 11 se fabricaron usando el mismo procedimiento que se muestra en el Ejemplo 34. Los ácidos usados en la etapa final son como se indica en la tabla a continuación en la sección de Intermedios. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 34 como BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU o T3P. La desprotección Boc y SEM se consiguió antes del acoplamiento final a diferencia del Ejemplo 34, donde el grupo Boc en solitario se eliminó en la etapa 34J.

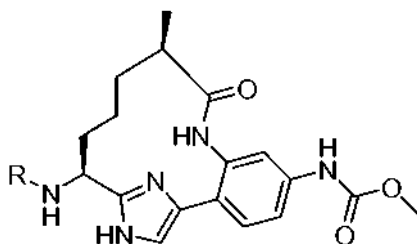
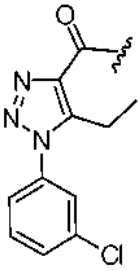
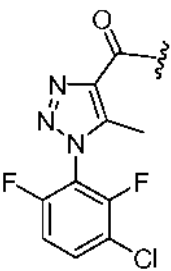
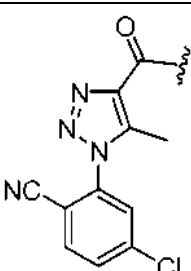
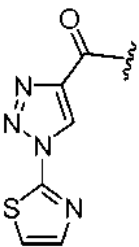
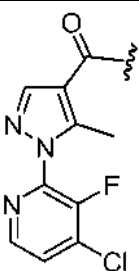
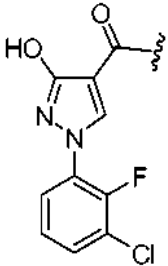
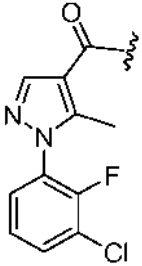
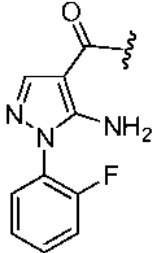


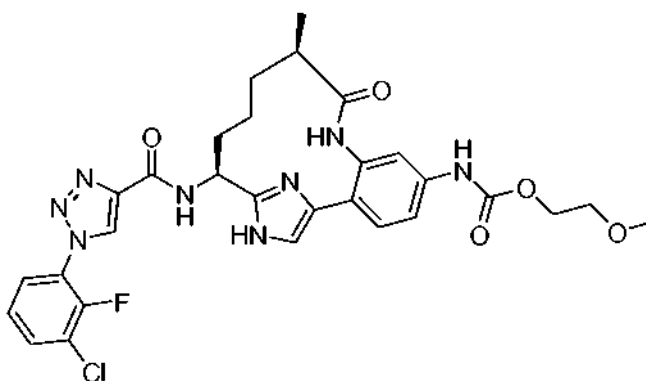
Tabla 11

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	M+H	TR, min Método A
206	Homoquiral		591,3	6,49
207	Homoquiral		612,9	5,99
208	Homoquiral		601,9	6,25
209	Homoquiral		536,1	5,02
210	Homoquiral		595,2	4,29

212	Homoquiral		596,0	6,45
213	Homoquiral		594,2	5,75
214	Homoquiral		561,2	5,08

Ejemplo 215

5 N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0,2⁷]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de 2-metoxietilo, sal TFA



10 215A. Éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 34A, reemplazando el Intermedio 16 con el Intermedio 18; seguido de la etapa 34B. MS (ESI) m/z : 467,1 (M+2+H)⁺.

15 215B. Éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución enfriada (0 °C) de 215A (15 g, 32,2 mmol) en THF (77 ml) se le añadió *N,N*-diciclohexilmetilamina (7,52 ml, 35,5 mmol) seguido de la adición gota a gota de SEM-C1 (6,29 ml, 35,5 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se dejó calentar lentamente a ta. Después de 18 h, la suspensión de color amarillo se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 12,24 g (64 %) de 215B en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 595,1 (M+H)⁺ y 597,2 (M+2+H)⁺.

20 215C. Éster metílico del ácido {3-amino-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: Un vial de pared gruesa que contenía 215B (2 g, 3,36 mmol),

yoduro de cobre (I) (0,128 g, 0,672 mmol), L-prolina (0,155 g, 1,343 mmol) y carbonato potásico (1,392 g, 10,07 mmol) en DMSO (6,72 ml) se puso al vacío y se rellenó con argón tres veces. Después, se añadió hidróxido de amonio ac. al 28 % (0,607 ml, 4,37 mmol). El vial se cerró herméticamente con un tapón a rosca revestido de Teflon y la reacción se calentó a 85 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 1,05 g (58,8 %) de 215C en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 532,5 (M+H)⁺.

215D. N-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (0 °C) transparente de color amarillo de 215C (4,83 g, 9,08 mmol) en acetato de etilo (91 ml) se le añadieron el Intermedio 45 (1,0 g, 9,99 mmol) y base de Hunig (6,34 ml, 36,3 mmol). Después, Se añadió gota a gota anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T₃P) (50 % en EtOAc) (13,38 ml, 22,70 mmol) durante 20 min. y la reacción se agitó a 0 °C. Después de 3 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color naranja. La purificación por cromatografía de fase normal dio 215D (4,53 g, 81 %) en forma de una espuma de color blanco. La RMN de protón indicó una mezcla de diastereómeros 3:1. MS (ESI) m/z : 614,4 (M+H)⁺.

215E. N-[(10R,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero A) y

215F. N-[(10S,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B): A una solución de 215D (4,40 g, 7,17 mmol) en diclorometano (717 ml) se le añadió pTsOH mono-hidrato (1,523 g, 7,89 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 min. Después, el matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. Después, una solución de color burdeos de catalizador Grubbs de 2^a generación (2,440 g, 2,87 mmol) en 20 ml de DCM (desgasificado con argón) se añadió gota a gota mediante una jeringa durante 35 a 40 min. Después de 21,5 h, la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar una espuma de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 215E, Diastereómero A (1,71 g, 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino y una mezcla de 215E, Diastereómero A y 215F, Diastereómero B (1,4 g). MS (ESI) m/z : 586,3 (M+H)⁺.

215G. N-[(10R,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: Una solución de color pardo oscuro de 215E (1,71 g, 2,92 mmol) en EtOAc (97 ml) se desgasificó con argón durante 30 minutos. Después, se añadió óxido de platino (IV) (0,066 g, 0,292 mmol) y se burbujeó gas hidrógeno de un globo a través de la mezcla de reacción durante varios minutos. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 24 h, se añadió una cantidad adicional de óxido de platino (IV) (0,192 g, 0,876 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 21 h, la reacción se detuvo. El recipiente se purgó con vacío/argón tres veces, después se añadió CELITE®, y la reacción se filtró aclarando con EtOAc. El filtrado transparente de color amarillo pardo resultante se concentró para dar un sólido de color blanquecino que pesaba 1,66 g. La recristalización en metanol (30 ml) dio 215G (0,575 g, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 588,4 (M+H)⁺.

215H. N-[(10R,14S)-5-amino-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero A), 2

TFA y 215I. N-[(10S,14S)-5-amino-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B), 2 TFA: Un tubo cerrado herméticamente que contenía una suspensión de color blanco de 215G (0,100 g, 0,170 mmol) en MeOH (2,84 ml) y NaOH 1,0 M (1,021 ml, 1,021 mmol) se calentó a 75 °C. Después de 2,5 h, se añadió más cantidad de MeOH (5,6 ml) y NaOH 1,0 M (1,021 ml, 1,021 mmol) y la reacción se calentó a 75 °C. Después de 16,5 h, se añadió más cantidad de NaOH 1,0 M (2 ml) y la reacción se calentó a 75 °C. Después de 21 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. La reacción se neutralizó con HCl 1,0 N y se concentró. El sólido se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color blanco que pesaba 0,107 g. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 215H (Diastereómero A) (0,082 g, rendimiento del 63,6 %) y 215I (Diastereómero B) (0,025 g, 19 %). MS (ESI) m/z : 530,4 (M+H)⁺.

215J. N-[(10R,14S)-5-[(2-metoxietoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (0 °C), transparente, de color ligeramente amarillo de 215H (0,082 g, 0,108 mmol) en diclorometano (1,082 ml) y piridina (0,026 ml, 0,325 mmol) se le añadió cloroformiato de 2-metoxietilo (0,013 ml, 0,114 mmol). Después de 1,5 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 215J (0,062 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 632,4 (M+H)⁺. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

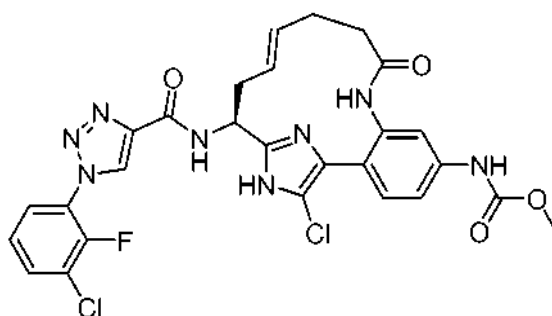
215K. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2,10^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de 2-metoxietilo, 2 HCl: Un tubo cerrado herméticamente que contenía una solución transparente de color ligeramente amarillo de 215J (0,062 g, 0,098 mmol) en HCl 4,0 M en dioxano (2,453 ml, 9,81 mmol) se calentó a 75 °C. Después de 1 h, la suspensión resultante se concentró para dar 215K (0,057 g,

122 %) en forma de un sólido opaco de color amarillo. MS (ESI) m/z : 402,1 (M+H)⁺. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Ejemplo 215. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de 2-metoxietilo, sal TFA: El Ejemplo 215 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, reemplazando 2M con 215K y reemplazando el Intermedio 11 con el Intermedio 1. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,84 (ddd, $J = 8,1, 6,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (ddd, $J = 8,3, 6,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 5,41 (dd, $J = 10,3, 6,7$ Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 10 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,78 - 0,65 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 625,1 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 4,92 min (Método D).

Ejemplo 216

15 N-[(12E,15S)-18-cloro-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



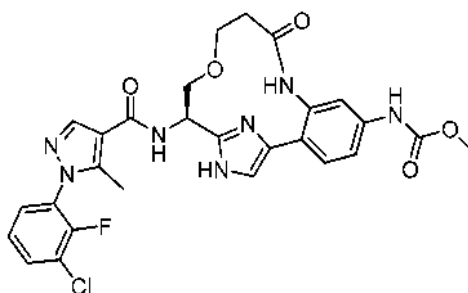
20 216A. N-[(12E,15S)-18-cloro-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo: Una suspensión de color blanco de 57F (2,56 g, 4,37 mmol) y NCS (0,700 g, 5,24 mmol) en CHCl₃ (18,36 ml) y ACN (18,36 ml) se calentó a 65 °C. Después de 10 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre DCM y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color pardo. Los isómeros de E y Z-alqueno se separaron por cromatografía de fase inversa. Las fracciones que contenían el isómero E-alqueno se combinaron, se neutralizaron con una solución saturada de NaHCO₃, y después se concentraron para dar un sólido. El sólido se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (1,15 g, 42 %) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) m/z : 620,1 (M+H)⁺.

25 216B. N-[(12E,15S)-15-amino-18-cloro-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 216A (0,24 g, 0,387 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la neutralización de las fracciones con NaHCO₃ saturado y la concentración, un sólido. El sólido se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (0,095 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 520,1 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 216. N-[(12E,15S)-18-cloro-15-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-9-oxo-8,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,12,16(19)-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 216 se hizo de la misma manera que el Ejemplo 57 usando 216B y el Intermedio 1. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,52 (s a, 1H), 8,84 (dd, $J = 17,0, 2,2$ Hz, 2H), 7,75 (td, $J = 7,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 5,27 (dd, $J = 10,7, 6,3$ Hz, 1H), 4,51 - 4,20 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,51 - 2,33 (m, 1H), 2,30 - 1,92 (m, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,45 - 1,07 (m, 2H), 0,93 (s, 1H) ppm. MS (ESI) m/z : 613,0 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 8,53 min (Método A).

Ejemplo 218

50 N-[(14R)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-12-oxa-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA



218A. N-[(1R)-1-(4-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-(benciloxi)etil]carbamato de *tert*-butilo: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento de la bibliografía (documento WO 11/100401, Ejemplo 10, reemplazando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con ácido (S)-3-(benciloxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico. Sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 612,5 (M+H)⁺.

218B. N-[(1R)-2-(benciloxi)-10-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(trifluoroacetamido)fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo: A una solución de 218A (2,035 g, 3,33 mmol) en DCM (107 ml) a 0 °C se le añadió piridina (0,404 ml, 4,99 mmol), seguido de TFAA (0,611 ml, 4,32 mmol). Después de 30 min, la reacción se detuvo y se lavó con NaHCO₃ saturado HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (2,3 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó el siguiente etapa sin purificación adicional.

218C. N-[(1R)-2-hidroxi-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(trifluoroacetamido)fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo: A la solución de 218B (2,07 g, 2,92 mmol) en EtOH (58,5 ml) se le añadió TFA (0,338 ml, 4,39 mmol). La reacción se agitó a ta durante 5 min, después se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,311 g, 0,292 mmol). Se burbujeó hidrógeno durante unos minutos, y después la reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 24 h. La reacción se filtró a través de un filtró GMF de 45 µm, aclarando con MeOH. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado (1,61 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 618,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,04 - 0,92 (m, 2H), 0,02 (s, 9H) ppm.

218D. 3-[(2R)-2-[[2-(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-2-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(trifluoroacetamido)fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)etoxi]propanoato de bencilo, sal TFA: A la solución de 218C (0,054 g, 0,074 mmol), acrilato de bencilo (0,575 ml, 3,69 mmol) en THF (0,922 ml) a ta se le añadió hidróxido de benciltrimetilamonio (0,087 ml, 0,221 mmol) (40 % en peso en agua). La reacción se agitó a ta durante 3 días, después se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el producto deseado (0,013 g, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 780,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,26 (s a, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 5,57-5,44 (m, 2H), 5,20 - 5,15 (m, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 2H), 3,88 - 3,73 (m, 7H), 3,64 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,04 - 0,90 (m, 2H), 0,01 (s, 9H) ppm.

218E. Ácido 3-[(2R)-2-(4-{2-Amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[2-(*tert*-butoxi)carbonil]amino]etoxi]propanoico, 2 sal TFA: A la solución de 218D (0,013 g, 0,015 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,1 ml, 0,100 mmol). La reacción se agitó a 75 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 7 h, la reacción se enfrió a ta y después se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el producto deseado (0,008 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 594,4 (M+H)⁺.

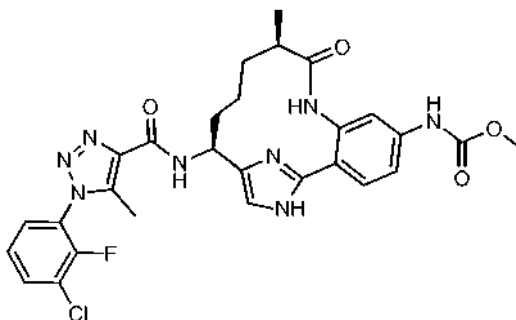
218F. N-[(14R)-5-[(metoxicarbonil)amino]-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-12-oxa-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, sal TFA: A la solución de 218E (0,008 g, 9,73 µmol) en DMF (9,73 ml) se le añadieron BOP (0,015 g, 0,034 mmol), DMAP (4,16 mg, 0,034 mmol), y DIPEA (8,50 µl, 0,049 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h y después se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el producto deseado (0,005 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 576,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 3,99 (dt, J = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 5H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 10,2, 3,0 Hz, 1H), 2,71 (ddd, J = 14,5, 11,2, 3,7 Hz, 1H), 2,35 (dt, J = 14,3, 2,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,13 - 0,96 (m, 2H), 0,06 (s, 9H) ppm. 218G. N-[(14R)-14-amino-9-oxo-12-oxa-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, 2 sal HCl: La solución de 218F (0,005 g, 7,25 µmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2,000 mmol) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 65 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a ta y después se concentró para dar el producto deseado (3 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 346,2 (M+H)⁺. El material se usó el siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 218. N-[(14R)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-9-oxo-12-oxa-8,16,18-

5 triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: El Ejemplo 218 (0,0021 g, rendimiento del 41 %, sólido de color blanco) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 reemplazando 2M con 218G y reemplazando el Intermedio 11 con el Intermedio 25. MS (ESI) m/z : 582,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,30 (s, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 7,2, 4,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 5H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,55 (ddd, J = 14,4, 6,3, 3,2 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 0,8 Hz, 3H) ppm. TR de HPLC analítica = 5,54 min (Método A).

10 Ejemplo 223

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



15 223A. N-(1-diazo-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo: A una solución enfriada (-40 °C) de ácido 2-((*t*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (15 g, 69,7 mmol) en THF (250 ml) se le añadió N-metilmorfolina (9,19 ml, 84 mmol) seguido de la adición gota a gota de clorofornio de isobutilo (10,98 ml, 84 mmol). La reacción se agitó a -40 °C durante 20 min, después de lo cual se filtró para retirar las sales. El filtrado se añadió a una solución de diazometano (4,39 g, 105 mmol) en Et₂O (500 ml) [generado a partir de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina]. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 3 h y después la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, la reacción se purgó con nitrógeno durante 30 min para retirar el exceso de diazometano. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 100 ml), agua (2 x 50 ml), una solución de salmuera (1 x 80 ml), se secó por Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo (16 g). La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el producto deseado (12,5 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,66 - 5,83 (m, 1H), 5,48 (s a, 1H), 5,19 (dd, J = 3,21, 1,79 Hz, 1H), 5,03 - 5,16 (m, 2H), 4,24 (s a, 1H), 2,35 - 2,62 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

20 223B. N-(1-bromo-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de *tert*-butilo: A una suspensión enfriada (-15 °C) de 223A (15 g, 62,7 mmol) en éter dietílico (500 ml) se le añadió gota a gota HBr (~47 % en agua) (18,11 ml, 157 mmol). Después de 15 min, la reacción se dejó calentar lentamente a 0 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y la reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), una solución saturada de NaHCO₃ (1 x 80 ml), una solución de salmuera (1 x 80 ml), se secó por Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (17 g, 93 %) en forma de un líquido de color amarillo viscoso que solidificó en el refrigerador. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,62 - 5,76 (m, 1H), 5,12 - 5,21 (m, 2H), 5,08 (s a, 1H), 4,57 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 3,99 - 4,12 (m, 2H), 2,38 - 2,67 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

25 223C. N-[1-(1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: Un tubo a presión que contenía una solución de 223B (28 g, 96 mmol), acetato de formamida (19,95 g, 192 mmol) y K₂CO₃ (53,0 g, 383 mmol) en DMF (200 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (500 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron por Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (25,5 g, 84 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. Éste se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) m/z : 238,2 (M+H)⁺.

30 223D. N-[1-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: A una solución enfriada (0 °C) de 223C (25,5 g, 107 mmol) en THF (260 ml) se le añadió hidruro sódico (4,73 g, 118 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a ta. Después de 30 min, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota SEM-C1 (19,06 ml, 107 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido gomoso de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio el producto deseado (11,5 g, 70 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. MS (ESI) m/z : 368,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,71 (dd, J = 17,13, 10,13 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,99 - 5,10 (m, 3H), 4,73 (dd, J = 13,88, 6,38 Hz, 1H), 3,43 - 3,48 (m, 2H), 2,55 - 2,63 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,86 - 0,91 (m, 2H), 0,02 - 0,03 (m, 9H).

35 223E. N-[1-(2-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: A una solución enfriada (-78 °C) de 223D (5,0 g, 13,60 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota *n*BuLi (1,6 M en hexanos) (25,5 ml, 40,8 mmol). Después de 2 h, se añadió N-bromosuccinimida (2,421 g, 13,60 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl saturado (30 ml). La mezcla de reacción se

extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron por Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido gomoso de color amarillo. La purificación por cromatografía de fase normal dio el producto deseado (2,0 g, 26,5 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 446,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (s, 1H), 5,63 - 5,78 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,02 - 5,14 (m, 3H), 4,64 - 4,74 (m, 1H), 3,50 - 3,57 (m, 2H), 2,58 (t, *J* = 6,61 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,89 - 0,96 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

223F. N-[(1S)-1-[2-(2-amino-4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (Enantiómero I) y 223G. N-[(1R)-1-[2-(2-amino-4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (Enantiómero II): A una solución de 223E (3 g, 6,72 mmol) y (2-(2-amino-4-nitrofenil)-5-metil-1,3,2-dioxaborinan-5-il)metilio (5,02 g, 20,16 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadieron ácido fosfórico, sal potásica (4,28 g, 20,16 mmol) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min. Después, se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,274 g, 0,336 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y después se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido gomoso de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio un sólido gomoso de color pardo. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H 250 x 21 mm (fase móvil: CO₂:80 %, disolvente:20 % (DEA al 0,5 % en Metanol)) para dar 223F (Enantiómero I, 0,42 g, 13 %) y 223G (Enantiómero II, 0,545 g, 16 %). 223F (Enantiómero I): MS (ESI) *m/z*: 503,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ con dos gotas D₂O) δ 7,56 - 7,62 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,53, 2,51 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,65 - 5,75 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,95 - 5,08 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 3,40 (t, *J* = 8,03 Hz, 2H), 2,32 - 2,49 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 0,69 - 0,77 (m, 2H), -0,14 (s, 9H). 223G (Enantiómero II): MS (ESI) *m/z*: 503,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ con dos gotas D₂O) δ 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,78, 2,26 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,66 - 5,77 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,95 - 5,09 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 3,44 (t, *J* = 8,03 Hz, 2H), 2,32 - 2,48 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,73 - 0,80 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

223H. N-[(1S)-1-(2-{2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-4-nitrofenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (0 °C) de 223F (0,650 g, 1,291 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió piridina (0,313 ml, 3,87 mmol) seguido de DMAP (0,015 g, 0,129 mmol). Después, se añadió gota a gota el Intermedio recién preparado 48 (0,383 g, 3,23 mmol) en DCM (0,5 ml). Después de 20 min, la reacción se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el producto deseado (0,740 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 586,5 (M-H). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 9,34 (t, *J* = 1,37 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,32 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,12 Hz, 1H), 5,76 - 6,04 (m, 2H), 5,36 (m, 2H), 5,04 - 5,26 (m, 4H), 4,80 (d, *J* = 6,66 Hz, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 2,64 - 2,79 (m, 1H), 2,50 - 2,61 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,9, 3H), 0,93 (t, *J* = 8,1 Hz, 3H), 0,01 (s, 9H).

223I. N-[(10R, 11E, 14S)-10-metil-5-nitro-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2,4,6,11,15-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: Un MFR secado a la llama de 3 bocas de 1 l que contenía la solución de 223H (0,42 g, 0,717 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,15 g, 0,789 mmol) en DCM (700 ml) se purgó con argón durante 1 h. Después, la reacción se calentó a reflujo. Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno][bencilidino]rutenio (IV) (0,244 g, 0,287 mmol) en DCM (6 ml). La reacción se dejó en agitación a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 80 ml), salmuera (80 ml), se secó por Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido gomoso de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el compuesto del título (0,225 g, 56 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 558,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,80 (s a, 1H), 9,33 (s a, 1H), 7,94 - 8,04 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 6,01-5,25 (m, 1H), 5,19 - 5,27 (m, 4H), 5,14 (d, *J* = 7,50 Hz, 2H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,94 - 1,01 (m, 3H), 0,00 (s, 9H).

223J. N-[(10R, 14S)-5-amino-10-metil-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: Una solución de 223I (0,210 g, 0,377 mmol) en EtOAc (20 ml) se purgó con nitrógeno y vacío. Esto se repitió 3 veces. Después, se añadió óxido de platino (IV) (0,043 g, 0,188 mmol) y la reacción se purgó con gas H₂ durante varios minutos (H₂ cargado en globo). La reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno. Después de 16 h, la reacción se diluyó con metanol (5 ml) y después se filtró a través de un lecho de CELITE®, lavando con metanol (2 x 5 ml). El filtrado se concentró para dar 223J (0,200 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 530,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,15 (s a, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,25 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 5,09 - 5,18 (m, 3H), 5,29-5,12 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 2H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 2,45-1,90 (m, 1H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (s, 2H), 0,92 - 0,98 (m, 3H), 0,01 (s, 9H).

223K. N-[(10R, 14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-17-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo: A la solución enfriada (0 °C) de 223J (0,195 g, 0,368 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió piridina (0,045 ml, 0,552 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (0,043 ml, 0,552 mmol). Después de 10 min, la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, la reacción se diluyó con DCM (30 ml) y después se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó por Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido gomoso de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el compuesto del título (0,145 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 588,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,28, 2,26 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,19 - 5,27 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 - 3,73

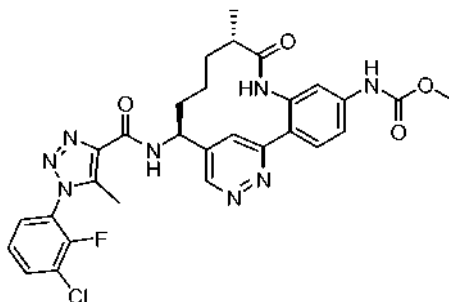
(m, 2H), 2,58 (t, $J = 6,27$ Hz, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 1,76 (dt, $J = 6,40, 3,58$ Hz, 2H), 1,52 - 1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,35 - 1,41 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H), 0,99 (dt, $J = 8,91, 6,59$ Hz, 2H), 0,05 (s, 9H).

223L. N-[(10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2(7),3,5,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución de 223K (0,030 g, 0,051 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). Después de 1 h, se añadió más cantidad de TFA (0,4 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró para dar un sólido de color blanco. Se añadió éter de petróleo (5 ml) y la mezcla se agitó. El disolvente se retiró con un gotero. Esto se repitió con éter dietílico (2 x 7 ml) y el sólido se secó a alto vacío para dar el producto deseado (0,040 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 358,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,63 (dd, $J = 8,78, 5,77$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 1,81 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,34 - 1,55 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H).

Ejemplo 223. N-[(10R,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(18),2,4,6,15-pentaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: A una solución de 223L (0,010 g, 0,028 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadieron el Intermedio 21 (0,0071 g, 0,028 mmol), EDC (0,0085 mg, 0,042 mmol), HOBT (0,0064 mg, 0,042 mmol) y base de Hunig (0,024 ml, 0,140 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró para dar un sólido gomoso. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título (2,8 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,79 - 7,79 (m, 2H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,37 (t, $J = 4,52$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,54 (d, $J = 1,00$ Hz, 3H), 2,18 - 2,25 (m, 2H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 593,0 (M+H)⁺. TR de HPLC analítica = 6,38 min.

Ejemplo 224

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



30 224A. N-[(3,6-dicloropiridazin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo: Una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (0,765 g, 5,14 mmol) en agua (25 ml) se calentó a 75 °C. Se añadieron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (1 g, 5,71 mmol) y formiato amónico (0,072 g, 1,142 mmol). Después, una solución de nitrato de plata (0,194 g, 1,142 mmol) en agua (1 ml) se añadió gota a gota durante 2 min. A la solución de color pardo oscuro resultante se le añadió gota a gota una solución de persulfato de amonio (5,21 g, 22,83 mmol) en agua (30 ml) durante 25 min.

35 Se formó un precipitado de color púrpura. La mezcla de reacción se agitó durante 40 min más, y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se basificó con amoniaco ac., manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el producto deseado (0,3 g, 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 278,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (s, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

40 224B. N-[1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo: A una solución enfriada (-78 °C) de 224A (2 g, 7,19 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió TMEDA (3,2 ml, 21,20 mmol). A la solución de color verde claro resultante se le añadió gota a gota *n*-butil litio (1,6 M en hexano) (25,2 ml, 40,3 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a -40 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota bromuro de alilo (2,7 ml, 31,2 mmol). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con la adición de cloruro de amonio saturado (25 ml) y la reacción se calentó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N (15 ml), bicarbonato sódico saturado (15 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio el producto deseado (0,93 g, 41 %) en forma de un sólido de color ante. MS (ESI) m/z : 318,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,76 - 7,76 (m, 1H), 5,85 - 5,86 (m, 1H), 5,17 (d, $J = 1,00$ Hz, 2H), 4,88 - 4,88 (m, 1H), 2,55 - 2,57 (m, 1H), 2,41 - 2,43 (m, 1H), 1,42 - 1,44 (m, 9H).

45 224C. N-[(1S)-1-[6-(2-amino-4-nitrofenil)-3-cloropiridazin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (Enantiómero I) y 224D. N-[(1R)-1-[6-(2-amino-4-nitrofenil)-3-cloropiridazin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (Enantiómero II): Una mezcla de 224B (0,5 g, 1,571 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (1 ml) se desgasificó usando gas nitrógeno. Después, se añadieron 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitroanilina (0,452 g, 1,807 mmol) y carbonato sódico (0,500 g, 4,71 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10

55

min. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,082 g, 0,071 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio el producto deseado (0,2 g, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral usando CHIRALCEL® OJ-H para dar 224C (Enantiómero I) en forma de un sólido de color amarillo pálido y 224D (Enantiómero II) en forma de un sólido de color amarillo pálido. 224C (Enantiómero I): (ESI) *m/z*: 420,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,11 (s, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,73, 2,31 Hz, 1H), 5,83 - 5,95 (m, 1H), 5,14 - 5,20 (m, 2H), 5,01 (s a, 1H), 2,41 - 2,71 (m, 2H), 1,39 - 1,49 (m, 9H). [α]_D²⁰ = -62 (c 0,1, MeOH). 224D (Enantiómero II): MS (ESI) *m/z*: 420,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,11 (s, 1H), 7,74 - 7,76 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,69, 2,36 Hz, 1H), 5,81 - 5,95 (m, 1H), 5,14 - 5,20 (m, 2H), 4,96 - 5,06 (m, 1H), 2,14 - 2,43 (m, 2H), 1,39 - 1,50 (m, 9H). [α]_D²⁰ = 78,4 (c 0,1, MeOH).

224E. N-[(1S)-1-{3-cloro-6-[2-(2-metilbut-3-enamido)-4-nitrofenil]piridazin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: A una solución enfriada (0 °C) de 224C (0,1 g, 0,238 mmol) en diclorometano (1 ml) y piridina (0,058 ml, 0,715 mmol) se le añadió el Intermedio 48 (0,031 g, 0,262 mmol). La reacción se dejó calentar a ta. Después de 35 min, la reacción se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el producto deseado (0,1 g, 84 %) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 502,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63-10,64 (d, *J* = 6,03 Hz, 1H), 8,93-8,95 (m, 1H), 8,17 - 8,19 (m, 2H), 7,92 - 7,93 (m, 1H), 7,70 - 7,71 (m, 1H), 5,87 - 5,91 (m, 2H), 5,13 - 5,20 (m, 4H), 4,99 - 5,11 (m, 1H), 3,19 - 3,22 (m, 1H), 2,51 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,49 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,36 - 1,51 (m, 9H), 1,27 (d, *J* = 6,73 Hz, 3 H).

224F. N-[(1S)-1-{6-[4-amino-2-(2-metilbut-3-enamido)fenil]-3-cloropiridazin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: Una mezcla de 224E (0,24 g, 0,478 mmol) en ácido acético (5 ml) y agua (1,667 ml) se calentó a 70 °C en atmósfera de N₂. Después, se añadió hierro en polvo fino (0,134 g, 2,391 mmol). Después de 30 min, la reacción se enfrió a ta y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se neutralizó con una solución al 10 % de NaOH. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) y se secó para dar el producto deseado (0,19 g, 84 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 502,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61-11,63 (d, *J* = 7,21 Hz, 1H), 8,07-8,32 (m, 1H), 7,65 - 7,69 (m, 2H), 7,46 - 7,48 (m, 1H), 6,46 - 6,48 (m, 1H), 5,80 - 5,88 (m, 4H), 5,20 - 5,24 (m, 1H), 5,12 - 5,14 (m, 3H), 4,99 - 5,10 (m, 1H), 3,19 - 3,22 (m, 1H), 2,51 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,49 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (m, 3H).

224G. N-[(1S)-1-(3-cloro-6-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(2-metilbut-3-enamido)fenil]piridazin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo: A una solución enfriada (-60 °C) de 224F (0,06 g, 0,127 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió piridina (0,011 ml, 0,140 mmol). Después, se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (9,85 µl, 0,127 mmol) en DCM. Después de 30 min, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio el producto deseado (0,021 g, 31 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. MS (ESI) *m/z*: 530,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83-10,84 (d, *J* = 7,21 Hz, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 - 7,71 (m, 1H), 7,61 - 7,63 (dd, *J* = 8,28, 6,90 Hz, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 5,77 - 5,92 (m, 2H), 5,12 - 5,20 (m, 4H), 4,92 - 5,10 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,14 - 3,18 (m, 1H), 2,45 - 2,50 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (d, *J* = 7,03 Hz, 3 H).

224H. N-[(11E, 14S)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-16-cloro-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo: Una solución de 224G (0,1 g, 0,189 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se desgasificó con argón durante 25 min. Después, se añadió Grubbs II (0,064 g, 0,075 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C en condiciones de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 224H (0,02 g, 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 501,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1 H), 7,9 - 8,01 (m, 2 H), 7,79 - 7,85 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,34 - 7,4 (m, 2 H), 5,82-5,93 (m, 1 H), 5,68 - 5,79 (m, 1 H), 4,94-5,06 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 2,38-0,63 (m, 2 H), 1,30 (s, 9 H), 0,90-0,97 (m, 3H).

224I. N-[(10S,14S)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: Una mezcla de 224H (0,025 g, 0,050 mmol) y formiato amónico (0,001 mg, 0,025 mmol) en metanol (10 ml) se purgó con N₂ durante 10 min. Después, se añadió Pd/C (0,042 g, 0,398 mmol) a la reacción. Después de 16 h, la reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El material en bruto se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) y se secó para dar el producto deseado (0,019 g, 81 %) en forma de un sólido de color negro. MS (ESI) *m/z*: 470,2 (M+H)⁺.

224J. N-[(10S,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo: A una solución enfriada (0 °C) de 224I (0,027 g, 0,058 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,250 ml, 3,24 mmol). La reacción se dejó calentar a ta. Después de 2 h, la reacción se concentró. El material en bruto se lavó con éter dietílico (2 x 3 ml), acetato de etilo (2 x 5 ml), DCM (5 x 15 ml) y se secó para dar el producto deseado (0,018 g, 52 %) en forma de un sólido de color rojizo pardo. MS (ESI) *m/z*: 370,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 224. N-[(10S,14S)-14-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amido]-10-metil-9-oxo-8,17,18-triazatriciclo[13,3,1,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, sal TFA: A una solución de 224J (0,018 g, 0,049 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron el Intermedio 21 (0,012 g, 0,049 mmol), HOBT (0,011 g,

- 0,073 mmol), EDC (0,014 g, 0,073 mmol), y DIPEA (0,043 ml, 0,244 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró para dar un sólido gomoso. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el producto deseado (3,5 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 9,35 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 9,23 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,95 (ddd, $J = 8,28, 6,90, 1,63$ Hz, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,60 (m, 2 H), 7,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 4,99 - 5,11 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,26 (dd, $J = 15,56, 7,53$ Hz, 1 H), 1,89 - 2,04 (m, 2 H), 1,63 - 1,75 (m, 1 H), 1,46 - 1,57 (m, 1H), 1,30 - 1,43 (m, 2 H), 1,13 (d, $J = 7,03$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 607,2 (M+H) $^+$. TR de HPLC analítica = 8,40 min (Método A).
- 10 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 12 se fabricaron usando ácidos de acoplamiento con aminas. Los ácidos usados son como se indica en la tabla a continuación en la sección de Intermedios. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 34 como BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU o T₃P. La desprotección Boc y SEM se consiguió cuando fue necesario.

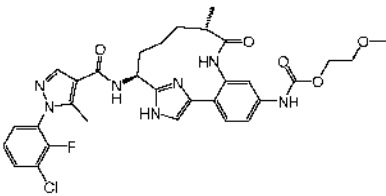
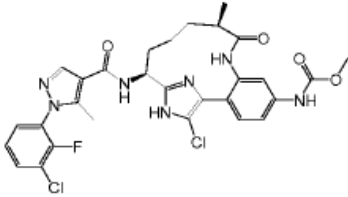
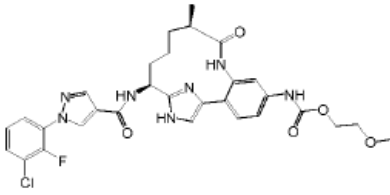
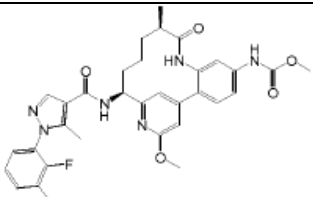
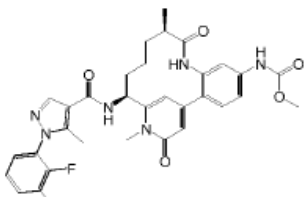
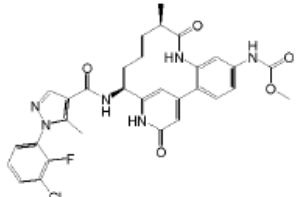
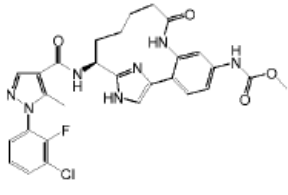
15

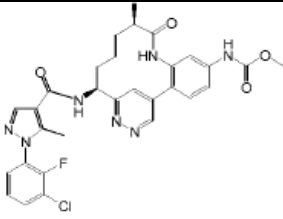
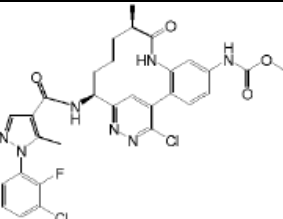
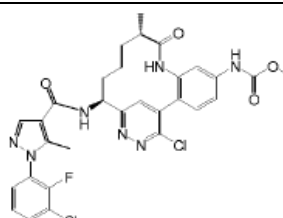
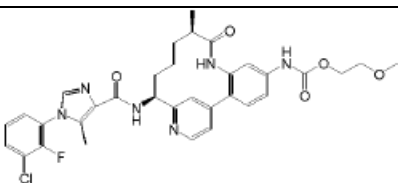
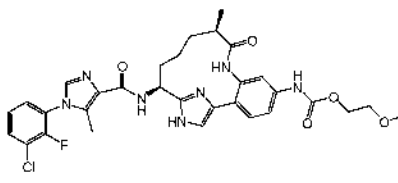
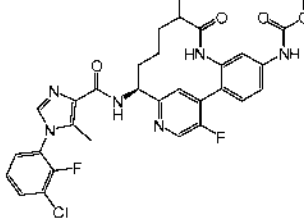
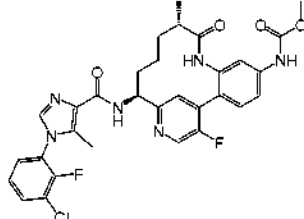
Tabla 12

Ejemplo n.º	Estereoquímica	Estructura	M+H	TR, min Método
225	Homoquiral		581,2	4,63 D
226	Homoquiral		635,6	8,42 A
227	Homoquiral		635,6	8,22 A
228	Homoquiral		621,6	7,10 A
229	Homoquiral		608,3	6,00 A

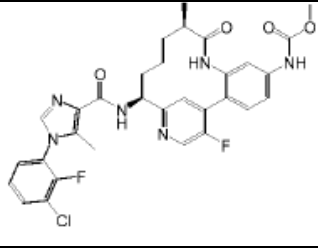
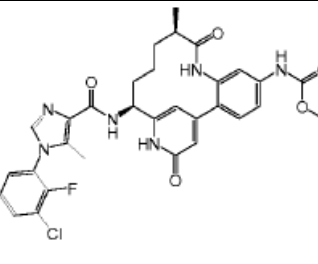
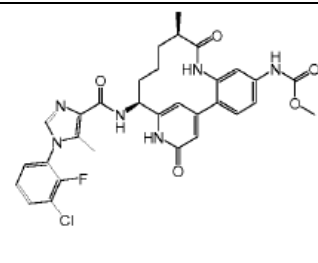
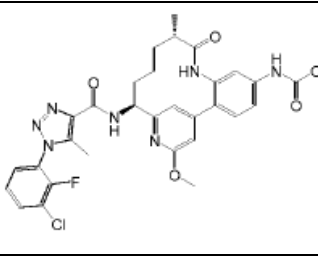
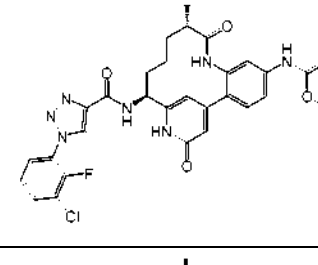
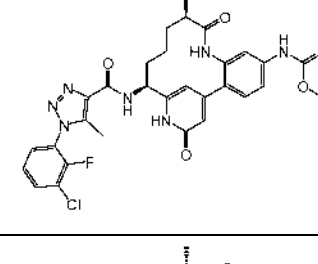
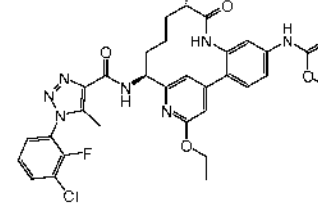
230	Homoquiral		606,3	6,13 A
232	Homoquiral		623,0	8,15 A
233	Homoquiral		623,0	8,02 A
234	Homoquiral		591,0	5,91 A
235	Homoquiral		622,9	8,66 A
236	Homoquiral		622,9	8,79 A
237	Homoquiral		638,3	5,95 A

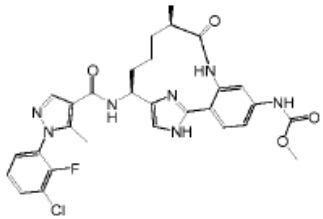
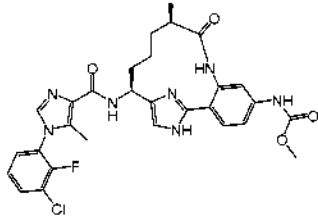
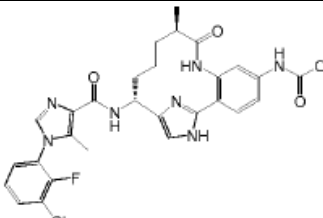
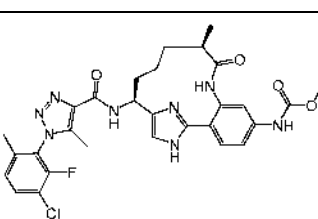
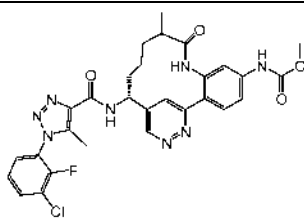
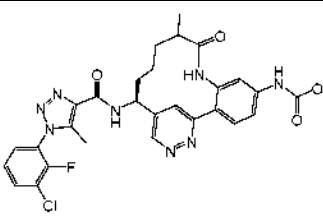
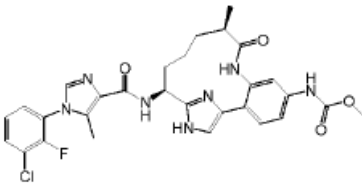
ES 2 635 088 T3

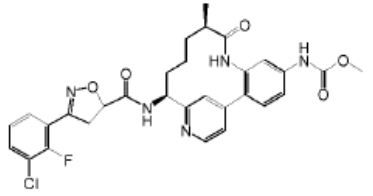
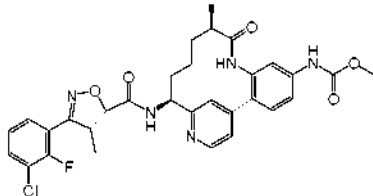
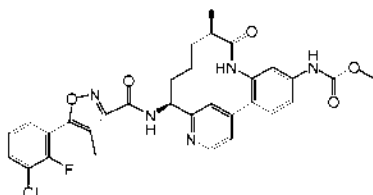
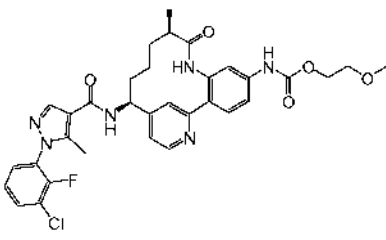
238	Homoquiral		638,3	6,00 A
239	Homoquiral		628,2	7,54 A
240	Homoquiral		624,3	6,70 A
241	Homoquiral		634,9	6,85 A
242	Homoquiral		635,0	6,25 B
243	Homoquiral		621,1	4,99 A
245	Homoquiral		579,9	5,24 A

246	Homoquiral		606,3	8,15 A
247	Homoquiral		640,2	9,86 A
248	Homoquiral		640,3	9,70 A
251	Homoquiral		649,3	5,20 D
252	Homoquiral		638,1	5,06 E
253	Mezcla diastereomérica		623,2	7,50 A
254	Homoquiral		623,1	7,50 A

ES 2 635 088 T3

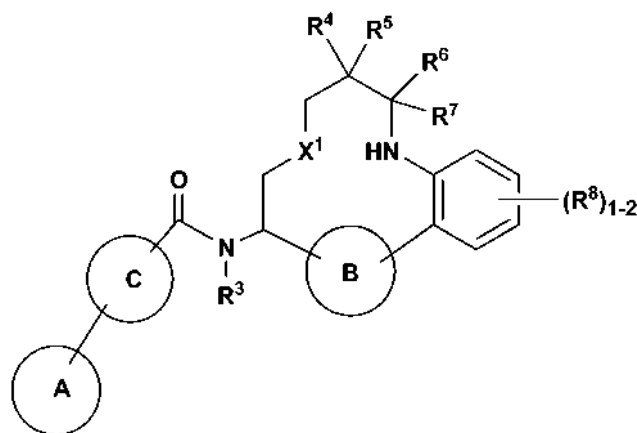
255	Homoquiral		623,1	7,50 A
256	Homoquiral		621,0	4,91 A
257	Homoquiral		635,1	5,19 A
258	Homoquiral		635,9	7,25 A
259	Homoquiral		622,0	6,20 B
260	Homoquiral		622,0	6,22 B
261	Homoquiral		650,2	3,59 B

262	Homoquiral		594,2	5,75 A
263	Homoquiral		593,8	6,31 A
264	Homoquiral		592,0	6,24 A
265	Homoquiral		609,4	6,96 A
266	Homoquiral		605,0	8,47 A
267	Homoquiral		605,0	8,40 A
277	Homoquiral		594,1	5,02 D

278	Mezcla diastereomérica		594,2	5,94 6,05 D
279	Homoquiral		606,2	9,27 A
280	Homoquiral		606,1	7,19 A
281	Homoquiral			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

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

el anillo A se selecciona de arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NH, N(alquilo C₁₋₄), S(O)_p, y O, en donde dichos arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹;

el anillo B es un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NH, S(O)_p, y O, en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con R¹⁰;

el anillo C es un heterociclo de 4 a 5 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁹, S(O)_p, y O, en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con R²;

X¹ se selecciona entre alquilenilo C₁₋₄ y alquenileno C₂₋₄; opcionalmente uno o más de los átomos de carbono de dichos alquilenilo y alquenileno pueden reemplazarse por O, S(O)_p, NH y N(alquilo C₁₋₄);

R¹, independientemente en cada caso, se selecciona de H, halógeno, NO₂, alquilo C₁₋₆, OH, OMe y CN;

R² se selecciona de H, =O, OH, NH₂, CF₃, halógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH;

R³ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;

como alternativa, R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos directa o indirectamente, forman un anillo en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con =O;

R⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, hidroxilo y cicloalquilo C₃₋₆;

R⁵ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona de H, halógeno, C(O)OH y C(O)O(alquilo C₁₋₄);

R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄ y CF₃;

como alternativa, R⁶ y R⁷ juntos son =O;

R⁸, independientemente en cada caso, se selecciona de H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, CN, OH, O-alquilo

C₁₋₄; CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄),

NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₄),

NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₁₋₂OH, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -

NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄)N[heterociclo de 5 a 6 miembros], -

NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CONH₂;

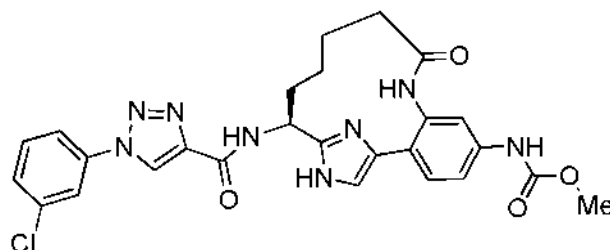
R⁹ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;

R¹⁰, independientemente en cada caso, se selecciona de H, halógeno, CN, =O, OH, NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi

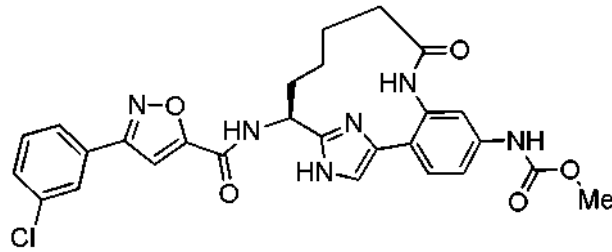
C₁₋₄, CF₃, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄) y CONH; y

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

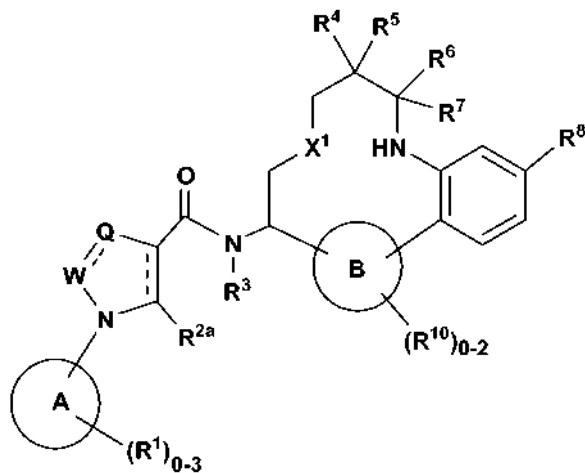
con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos



y



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



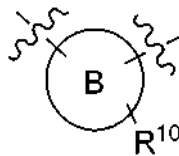
(II)

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

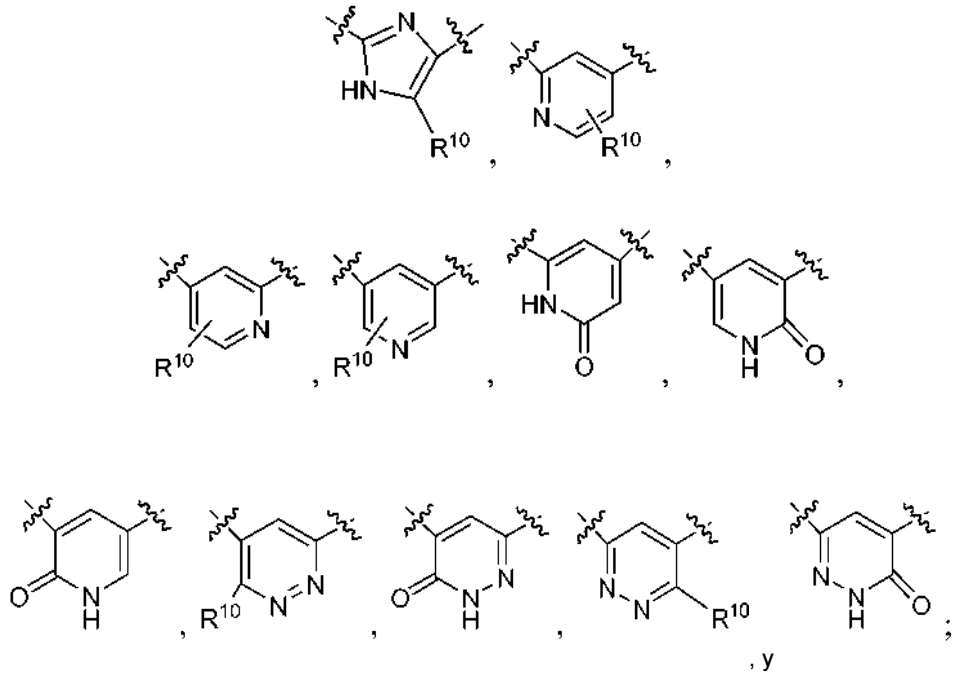
- 10 el anillo A se selecciona de arilo y un heterociclo de 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, NH y N(alquilo C₁₋₄);
 el anillo B se selecciona de imidazol, piridina, piridona y piridazina;
 X¹ se selecciona de CH₂ y CH=CH;
 15 cada uno de W y Q se selecciona independientemente de N, NR⁹, CR² y CHR²; y
 R^{2a} se selecciona de H, NH₂ y alquilo C₁₋₄.

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

- 20 el anillo A se selecciona de fenilo y piperidina;



- 25 se selecciona independientemente de

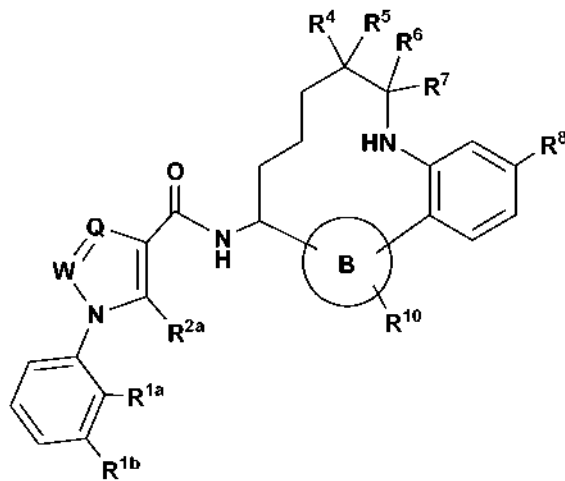


5

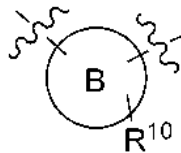
y
 R^{10} se selecciona de H, halógeno y CN.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula (III):

10

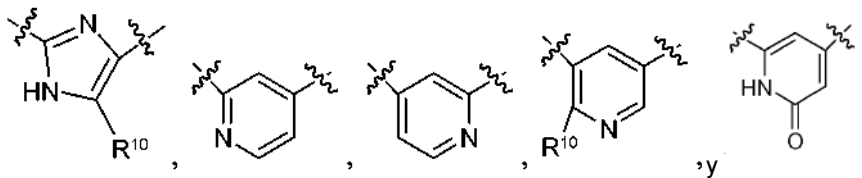


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en la que:



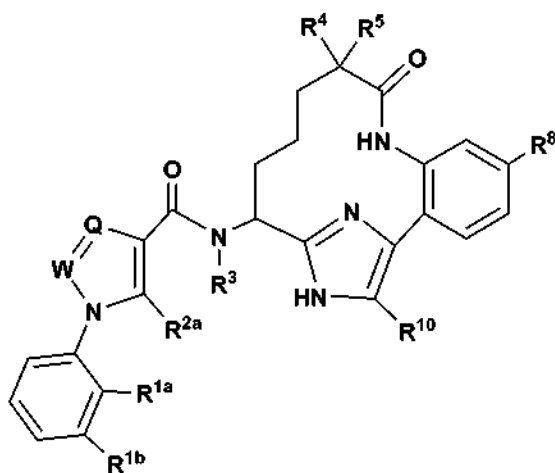
15

se selecciona independientemente de



cada uno de W y Q se selecciona independientemente de N y CR²;
 cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente de H y halógeno;
 R², independientemente en cada caso, se selecciona de H y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH;
 R^{2a} se selecciona de H, NH₂ y Me;
 5 R⁴ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;
 R⁵ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;
 R⁶ se selecciona independientemente de H, C(O)OH y C(O)O(alquilo C₁₋₄);
 R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, y CF₃;
 como alternativa, R⁶ y R⁷ juntos son =O; y
 10 R¹⁰ se selecciona de H, halógeno y CN.

5. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene la Fórmula (IV):

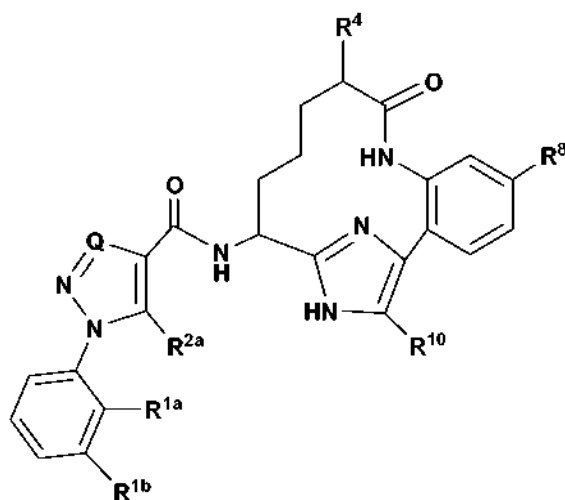


(IV)

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

cada uno de W y Q se selecciona independientemente de N y CH;
 cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente de H, F y Cl;
 20 R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo;
 R⁵ es H;
 R⁶ es NHC(O)O-alquilo C₁₋₄; y
 R¹⁰ se selecciona entre H y CN.

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



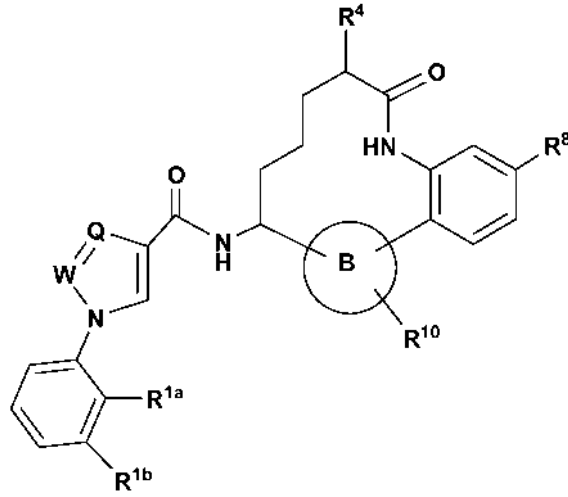
(V)

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

30 R^{1a} se selecciona de H y F;
 R^{1b} es Cl; y

R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo e isopropilo.

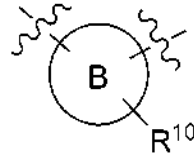
7. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene la Fórmula (VI):



(VI)

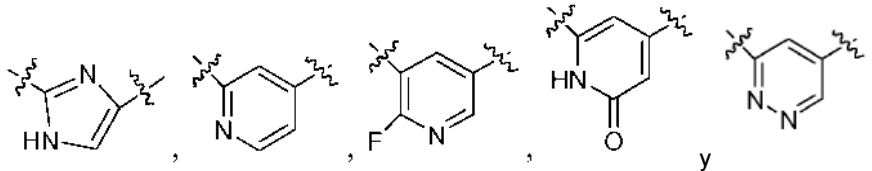
5

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



10

se selecciona independientemente de



15

W se selecciona de N y CH;

Q se selecciona de N y CH;

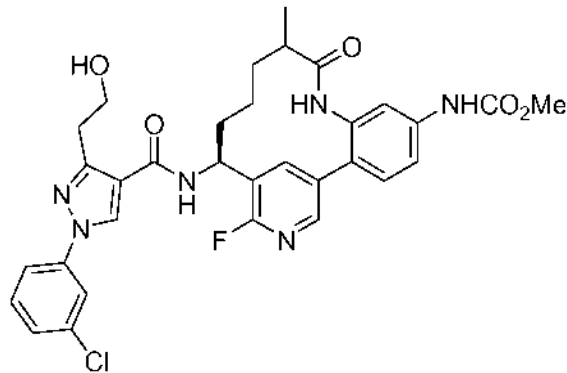
cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente de F y Cl;

R⁴ se selecciona de H, metilo y etilo; y

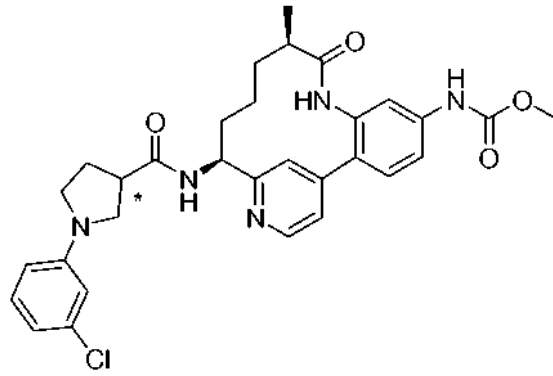
R⁸ es NHC(O)OMe.

20

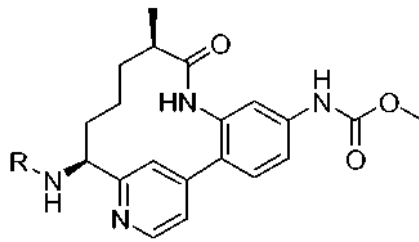
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



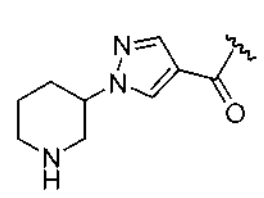
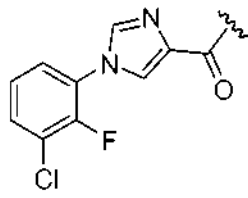
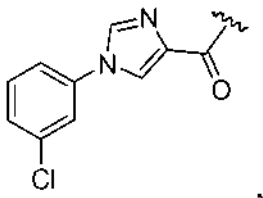
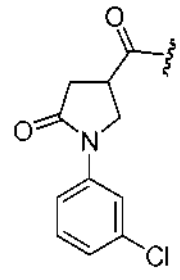
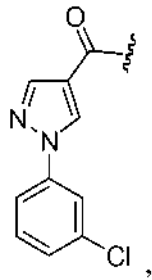
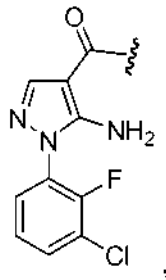
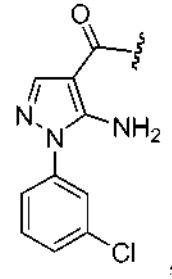
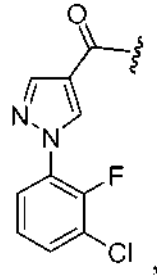
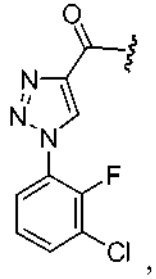
;

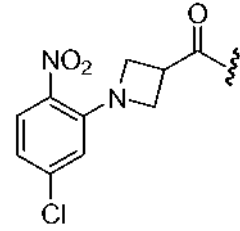
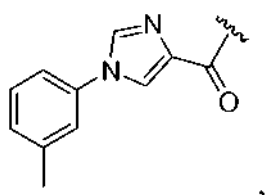
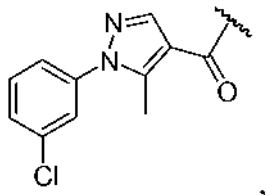
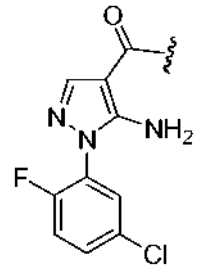
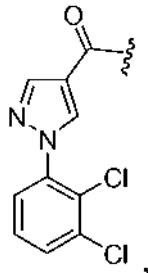
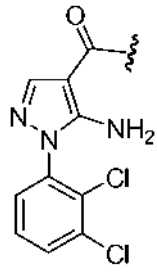


;

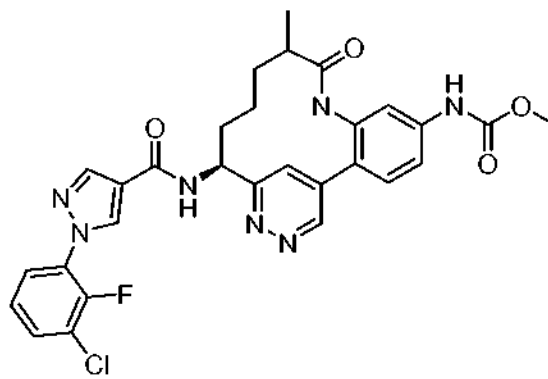
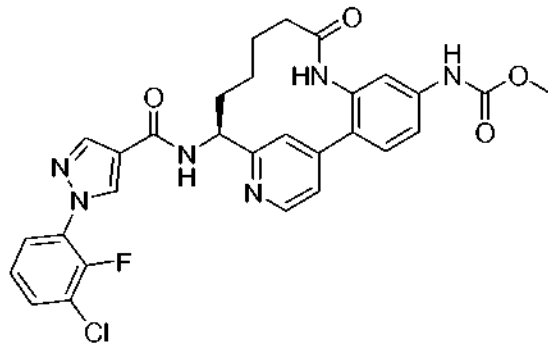
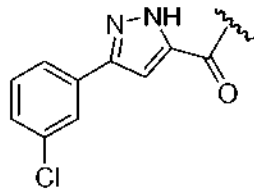


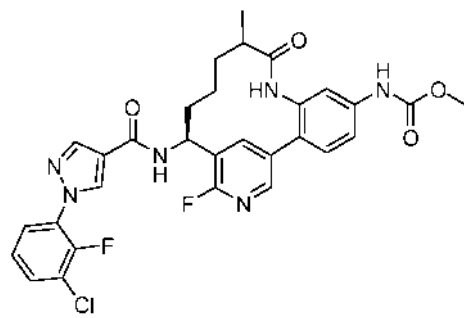
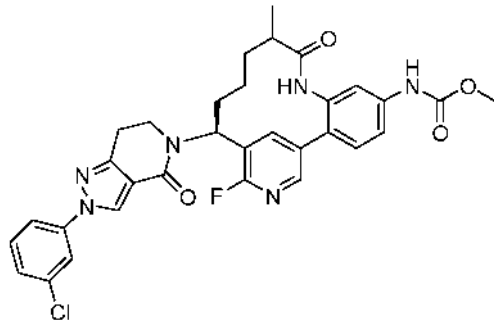
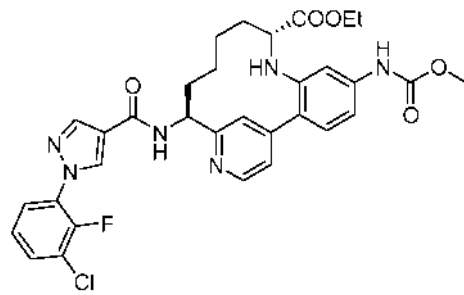
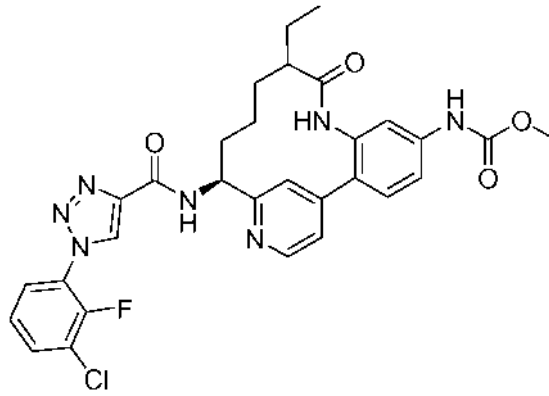
en donde R es

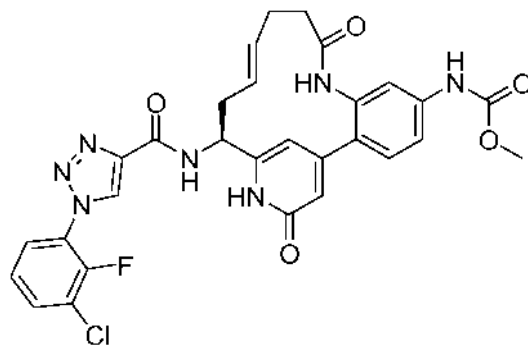
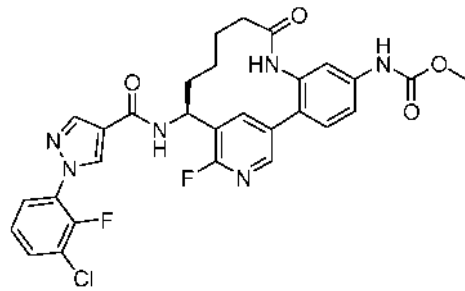
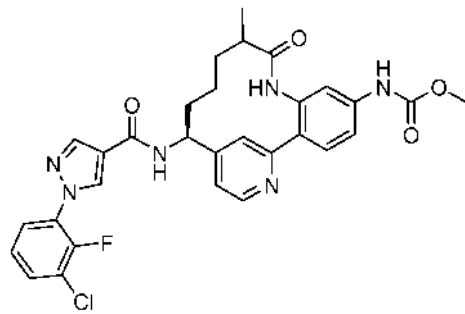
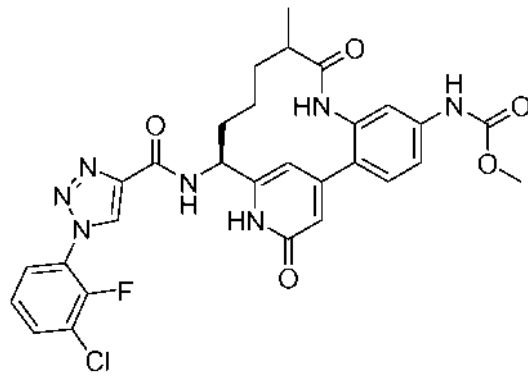


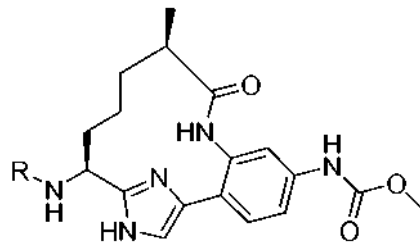
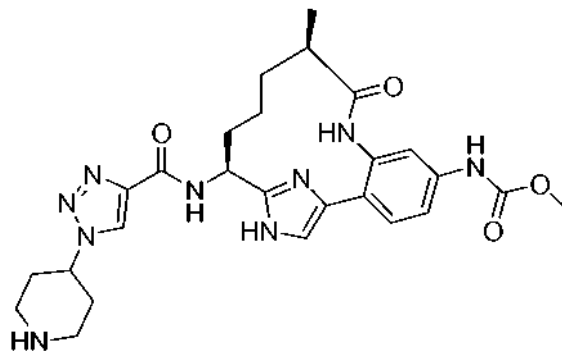


o

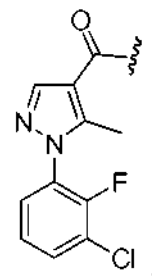
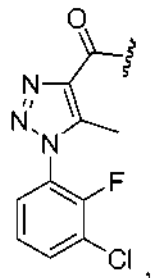
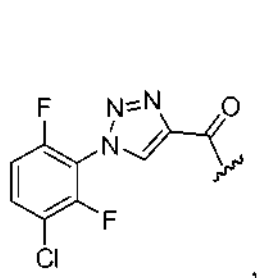
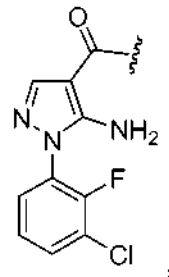
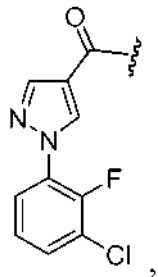
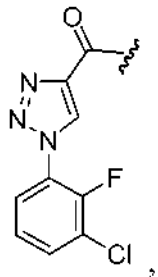




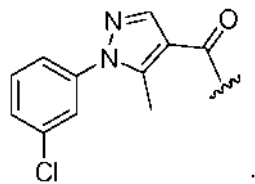


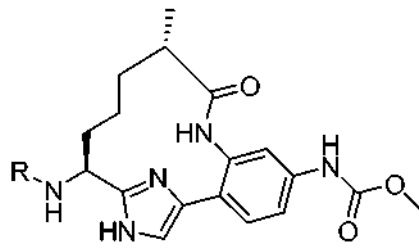


en donde R es

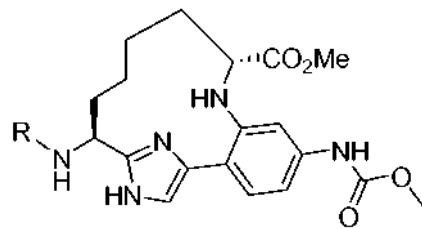
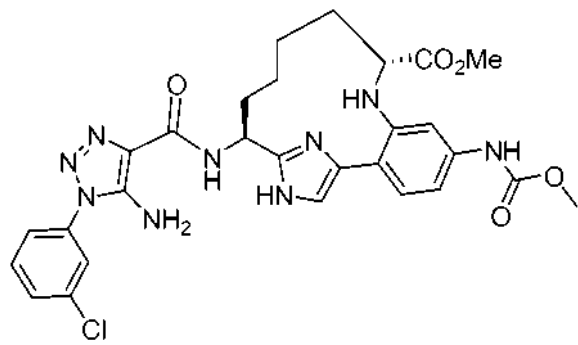
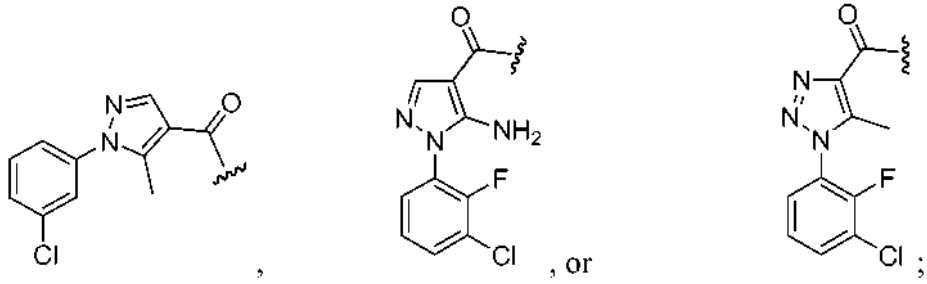


o

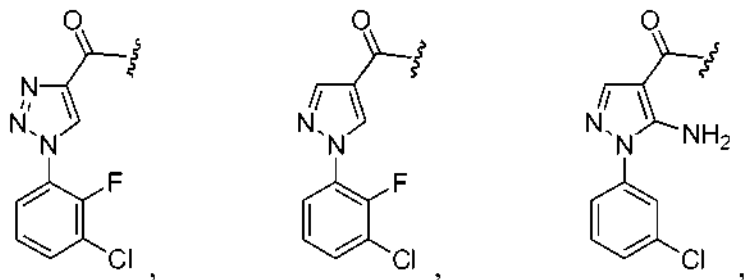


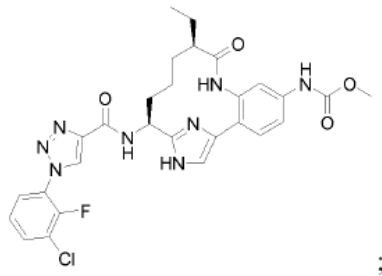
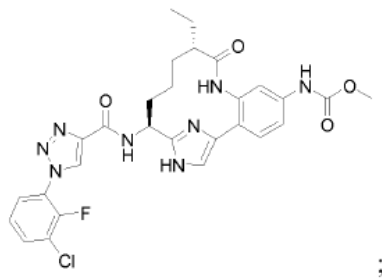
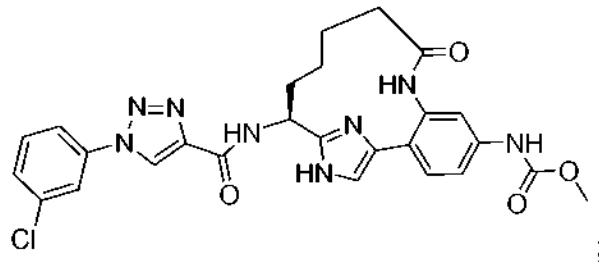
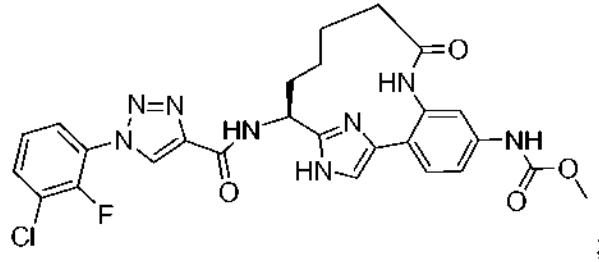
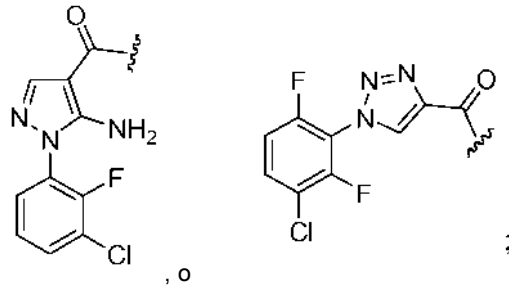


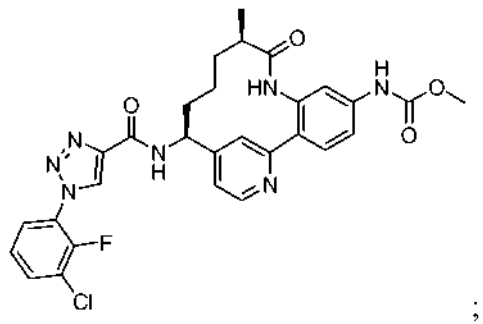
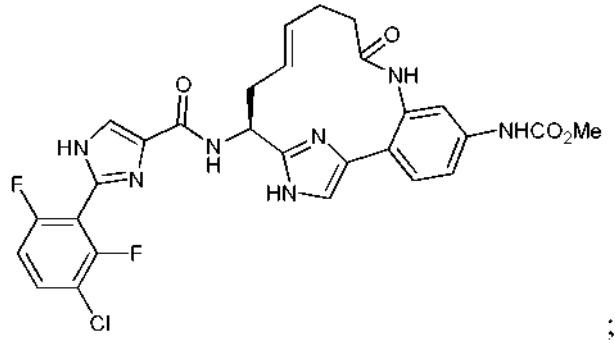
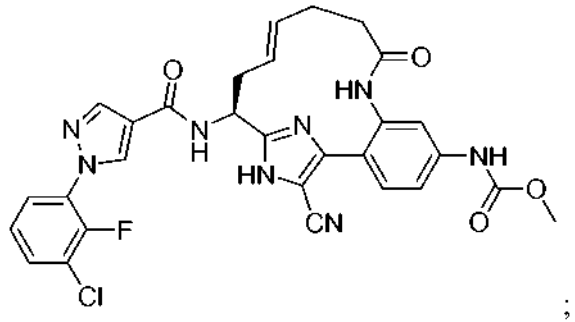
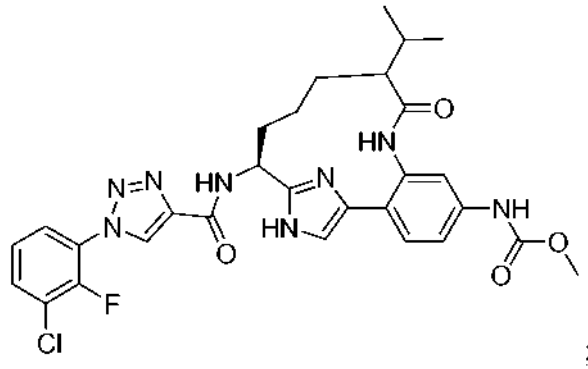
en donde R es

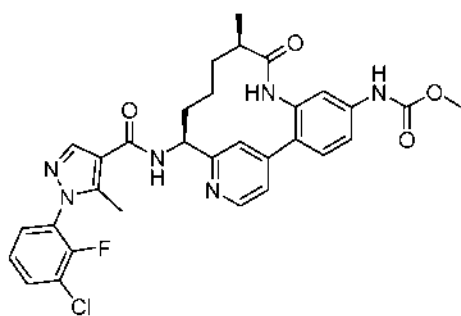
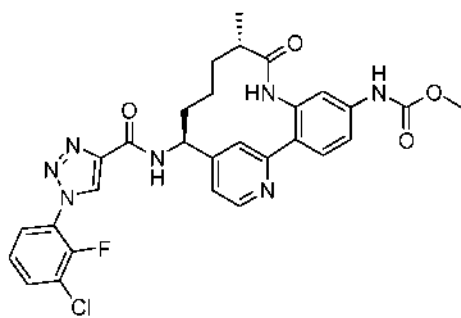


en donde R es

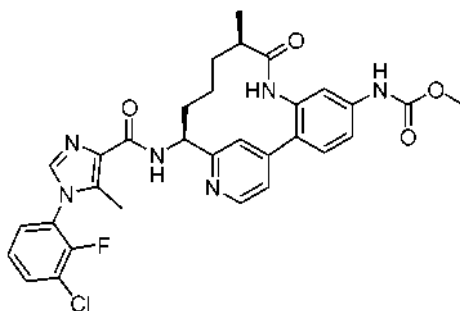








y



5

9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

10 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

11. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

12. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, 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 la circulación periférica.

13. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.