

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 540**

51 Int. Cl.:

C07D 471/18 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2015 PCT/US2015/013647**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15116882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2015 E 15705427 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 3099688**

54 Título: **Inhibidores de factor XIa macrocíclicos condensados con heterociclos**

30 Prioridad:

31.01.2014 US 201461933948 P

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

20.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DILGER, ANDREW, K.;
CORTE, JAMES, R.;
DE LUCCA, INDAWATI;
FANG, TIANAN;
YANG, WU;
WANG, YUFENG;
PABBISSETTY, KUMAR BALASHANMUGA;
EWING, WILLIAM, R.;
ZHU, YEHENG;
WEXLER, RUTH, R.;
PINTO, DONALD, J.P.;
ORWAT, MICHAEL, J. y
SMITH II, LEON, M.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 655 540 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

Inhibidores de factor XIa macrocíclicos condensados con heterociclos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos macrocíclicos, que son inhibidores del factor XIa o inhibidores duales del factor XIa y de la calicreína plasmática, a composiciones que los contienen y a métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinal asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados a pesar de que hay disponibles anticoagulantes tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH) y pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral, warfarina, inhibe la maduración postraduccional de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina y ha demostrado ser eficaz en la trombosis tanto venosa como arterial. Sin embargo, su uso se ve limitado debido a su escaso índice terapéutico, a la lenta aparición de su efecto terapéutico, a numerosas interacciones con la dieta y farmacológicas y a la necesidad de supervisión y ajuste de la dosis. Por lo tanto, ha cobrado especial importancia el descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes para la prevención y tratamiento de una gran variedad de trastornos tromboembólicos.

Una estrategia es inhibir la generación de trombina usando como diana la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* por la unión del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa al factor IX (FIX) y al factor X (FX), lo que da lugar a la producción de factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de la protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de inactivarse esta vía mediante el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Después, se propaga adicionalmente el proceso de coagulación mediante 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 fuerte incremento de trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que polimeriza formando el armazón estructural de un coágulo de sangre y activa a 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 desempeña un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y por lo tanto, es una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

Una forma alternativa de iniciar la coagulación es operativa, cuando se expone la sangre a superficies artificiales. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción por la superficie del factor XII da lugar a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de este modo la activación a moléculas de factor XII proteolíticas activas (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene una serie de proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI.

La precalicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa similar a tripsina y está presente en el plasma a razón de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene un 58 % de homología con el factor XI. Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel clave en una serie de trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de serpina C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de C1 esterasa padecen angioedema hereditario (HAE), que da como resultado un hinchamiento intermitente en la cara, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática, que escinde al cininógeno de alto peso molecular, liberando bradiquinina y causando un aumento de la permeabilidad vascular. El tratamiento con un inhibidor de proteína grande de la calicreína plasmática ha demostrado ser eficaz para tratar el HAE, impidiendo la liberación de bradiquinina, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular (Lehmann, "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", *Expert Opin. Biol. Ther.*, 8:1187-1199 (2008)).

El sistema de calicreína-cinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente, se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinales en ratas diabéticas (Clermont, A. et al., "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats", *Diabetes*, 60:1590-1598 (2011)). Además, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática, ASP-440, mejoró las anomalías tanto de permeabilidad vascular retinal como de flujo sanguíneo retinal en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de calicreína plasmática debería ser útil como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular asociada con la retinopatía diabética y con el edema macular diabético. Otras complicaciones de la diabetes, tales como hemorragias cerebrales, nefropatía, cardiomiopatía y neuropatía, todas las cuales están asociadas con la calicreína plasmática, también pueden considerarse como dianas para un inhibidor de la calicreína plasmática.

Hasta la fecha, no ha sido aprobado para uso médico ningún inhibidor sintético de molécula pequeña de la calicreína plasmática. Los inhibidores de molécula grande de la calicreína plasmática presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como ya ha sido comunicado para Ecallantide. Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de compuestos que inhiban la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que sean disponibles por vía oral. Además, las moléculas en la técnica conocida presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar e ionizable. Es de sobra conocido que dichas funcionalidades pueden ser limitantes para la permeabilidad intestinal y por lo tanto para la disponibilidad por vía oral.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos macrocíclicos, sus estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos del factor XIa o inhibidores duales del factor XIa y de la calicreína plasmática.

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de la permeabilidad vascular retinal asociada con la retinopatía diabética y con el edema macular diabético.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

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

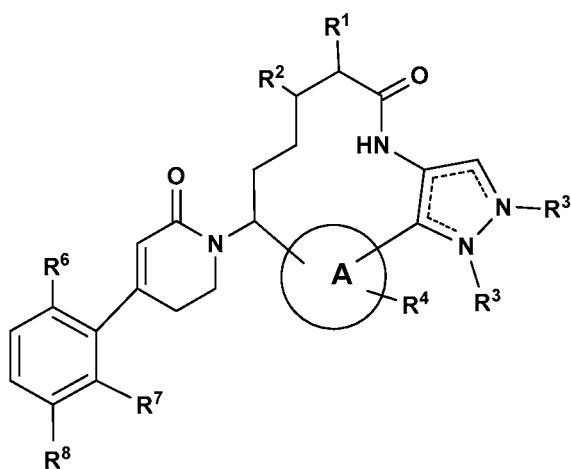
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agente o agentes distintos.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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

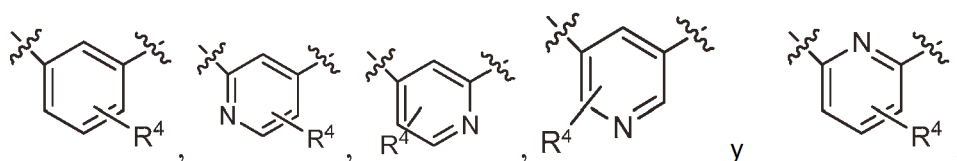


(Ia)

o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

--- es un enlace opcional;

el anillo A se selecciona independientemente entre



R¹ se selecciona independientemente entre H, F, OH y alquilo C₁₋₄; R² se selecciona independientemente entre H, F y OH;

5 R³ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-C(O)OR⁵, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno y heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con R¹; siempre que esté presente únicamente un grupo R³ en el anillo;

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

R⁵ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

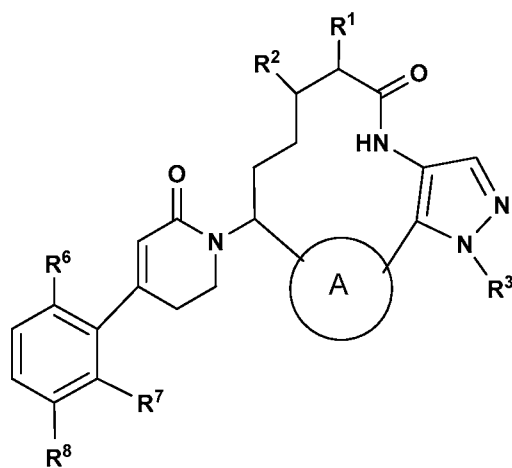
R⁶ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH₃, CH₃, C(O)CH₃, CHF₂, CCH₃F₂, CF₃, OCHF₂, NHC(O)alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclo de 5 miembros sustituido con R⁹;

R⁷ se selecciona independientemente entre H y F;

R⁸ se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH₃;

15 R⁹ se selecciona independientemente entre H, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo y halógeno; y n, en cada caso, es un número entero seleccionado entre 1 y 2.

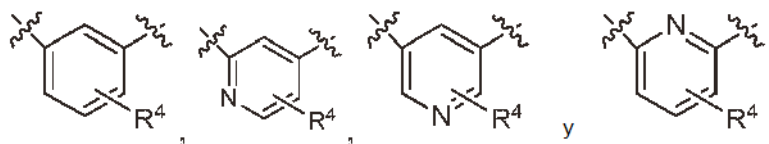
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIa):



(IIa)

o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

25 el anillo A se selecciona independientemente entre



30 R¹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₃;

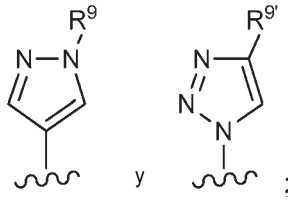
R² se selecciona independientemente entre H y F;

R³ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-C(O)OR⁵ y cicloalquilo C₃₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno; R⁴ se selecciona independientemente entre H y F;

R⁵ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

35 R⁶ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF₃, C(O)CH₃, CHF₂, CCH₃F₂, CF₃, OCHF₂,

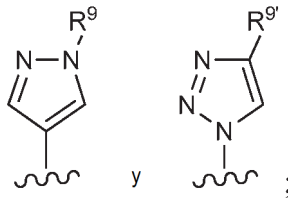
R⁷ se selecciona independientemente entre H y F;



- 5 R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH_3 ;
 R^9 se selecciona independientemente entre H, CHF_2 y CF_3 ;
 $R^{9'}$ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF_2 y CF_3 ; y n, en cada caso, es un número entero seleccionado entre 1 y 2.

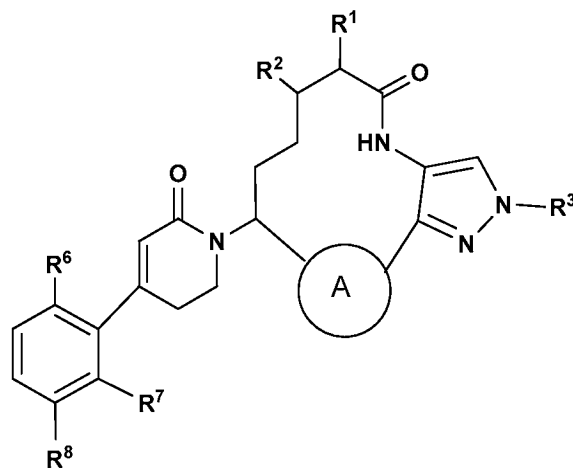
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIa) o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

- 10 R^1 se selecciona independientemente entre H, CH_3 y $CH(CH_3)_2$;
 R^2 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, CH_3 , CD_3 ,
 CH_2CH_3 , $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, ciclopropilo opcionalmente
 15 sustituido con F y ciclobutilo;
 R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $C(O)CH_3$, CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , $OCHF_2$.



- 20 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH_3 ;
 R^9 se selecciona independientemente entre H, CHF_2 y CF_3 ; y $R^{9'}$ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF_2 y CF_3 .

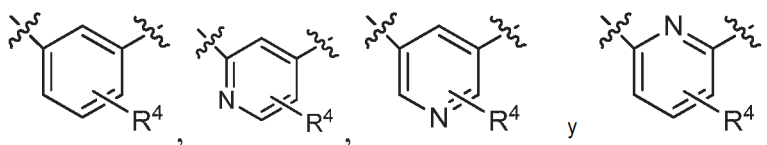
25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIIa):



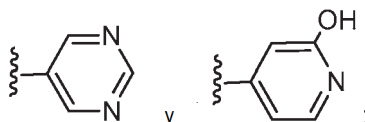
(IIIa)

o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

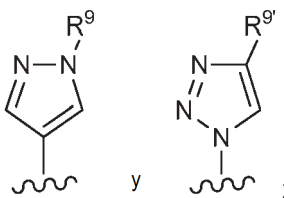
- 30 el anillo A se selecciona independientemente entre



- 5 R^1 se selecciona independientemente entre H, CH_3 y $CH(CH_3)_2$;
 R^2 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$,



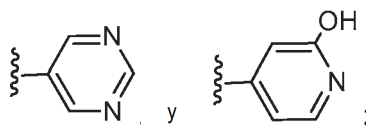
- 10 R^4 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $C(O)CH_3$, CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , $OCHF_2$,



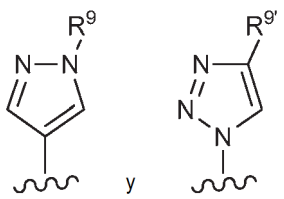
- 15 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH_3 ;
 R^9 se selecciona independientemente entre H, CHF_2 y CF_3 ; y R^9 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF_2 y CF_3 .

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ia), o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

- 25 R^3 se selecciona independientemente entre H, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , CHF_2 , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OC(CH_3)_3$, $CH_2C(O)OH$, $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, ciclopropilo opcionalmente sustituido con F y ciclobutilo,



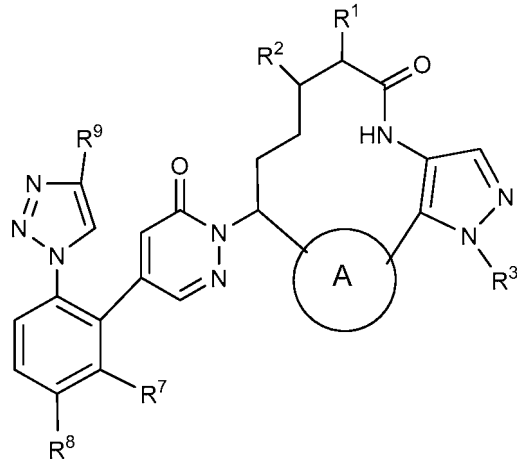
- R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $C(O)CH_3$, CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , $OCHF_2$,



- 30 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^8 es Cl;
 R^9 se selecciona independientemente entre H, CHF_2 y CF_3 ; y
 R^9 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF_2 y CF_3 ; y

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

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

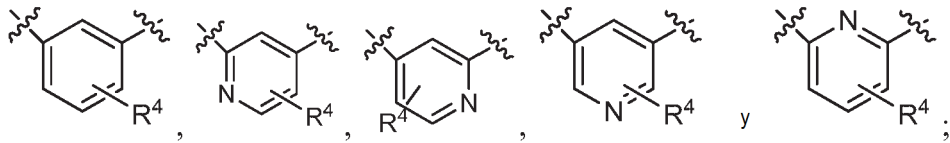


5

o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente entre

10

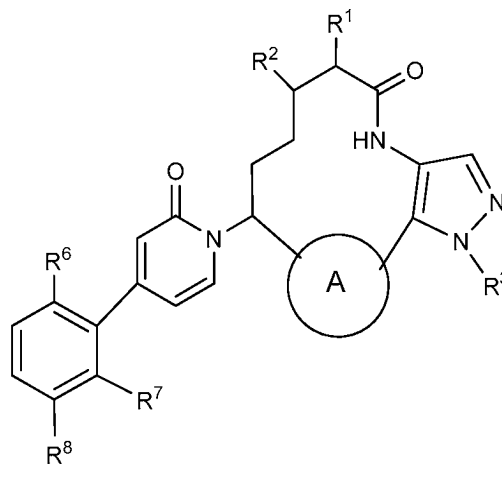


- R¹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₃;
- R² se selecciona independientemente entre H y F;
- R³ se selecciona independientemente entre H, CD₃, CHF₂ y CH₃;
- R⁴ se selecciona independientemente entre H y halógeno;
- R⁷ se selecciona independientemente entre H y F;
- R⁸ se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH₃; y
- R⁹ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN y CF₃.

15

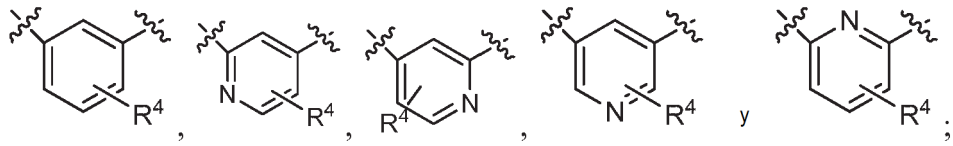
20

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

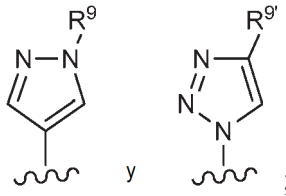


25 o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente entre



- 5 R^1 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ;
 R^2 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, CD_3 , CHF_2 y CH_3 ;
 R^4 se selecciona independientemente entre H y halógeno;
 R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $C(O)CH_3$, CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , $OCHF_2$,



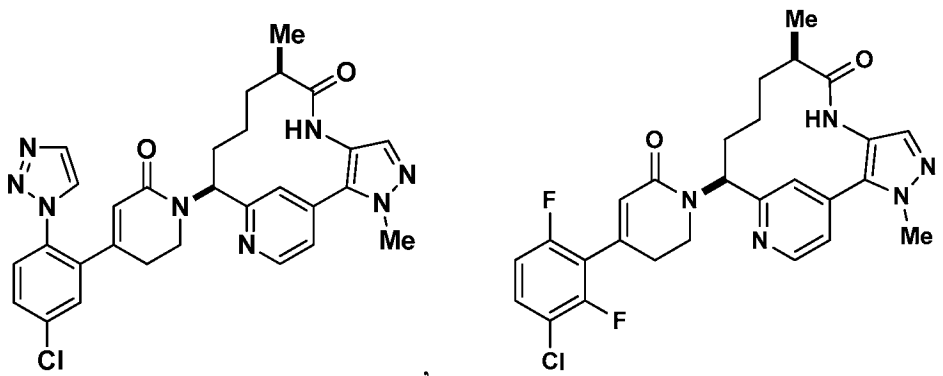
- 10 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH_3 ;
 R^9 se selecciona independientemente entre H, CHF_2 y CF_3 ; y R^{9i} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF_2 y CF_3 .
- 15

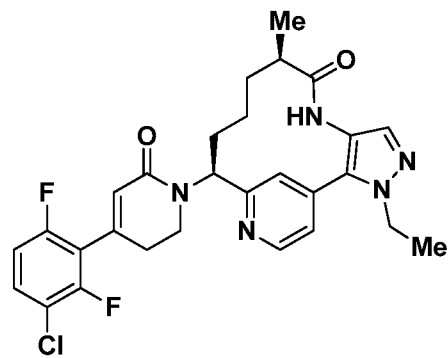
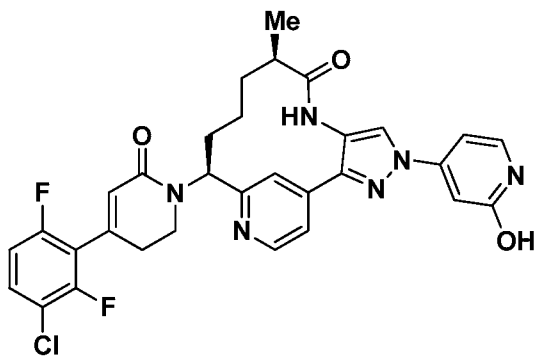
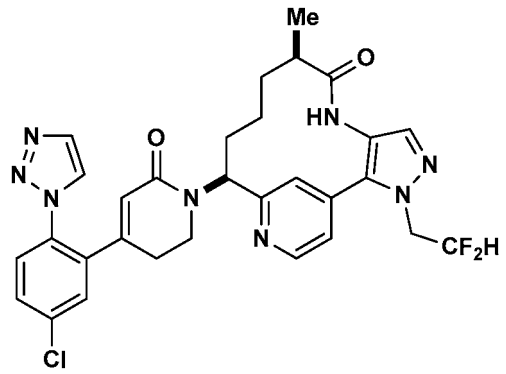
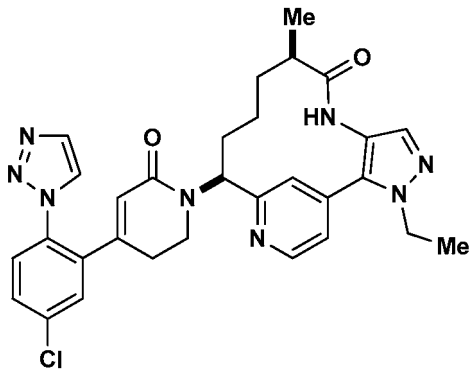
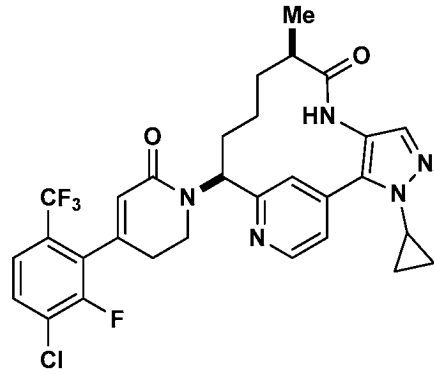
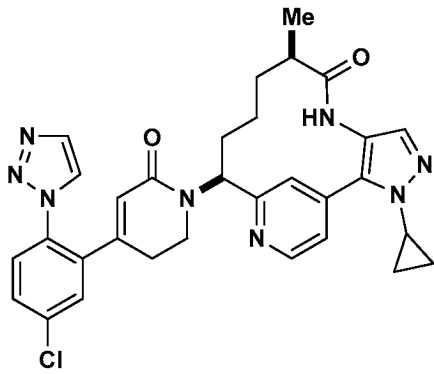
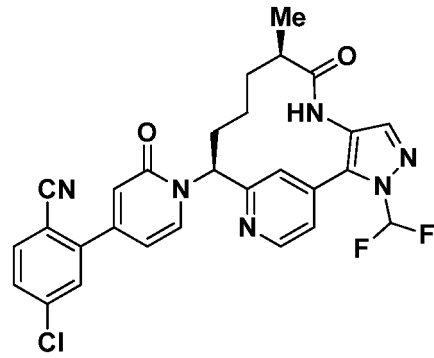
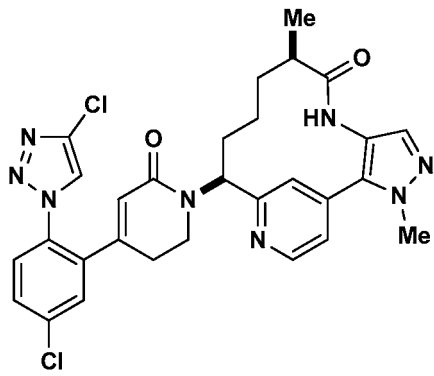
En otra realización, R^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, OH y alquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en H y F.

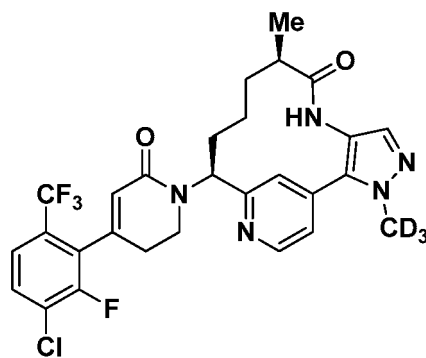
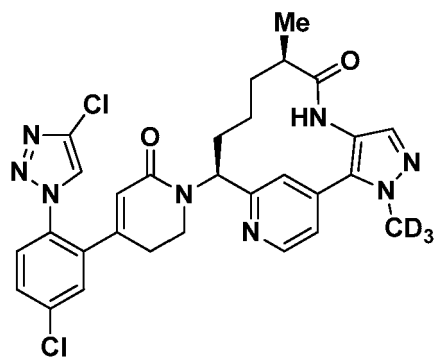
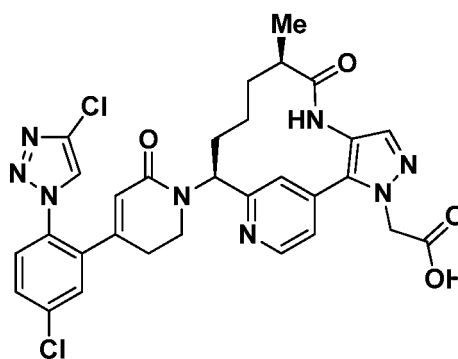
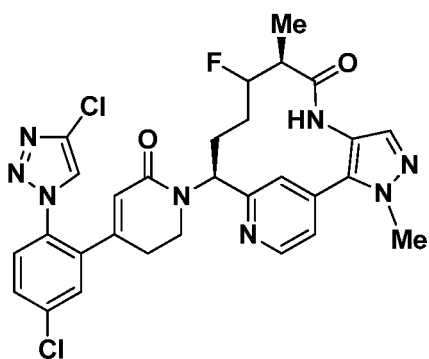
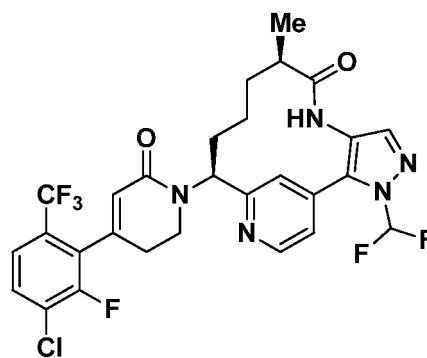
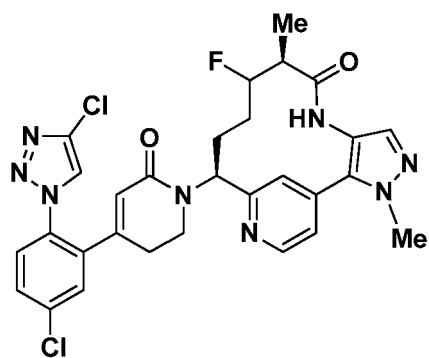
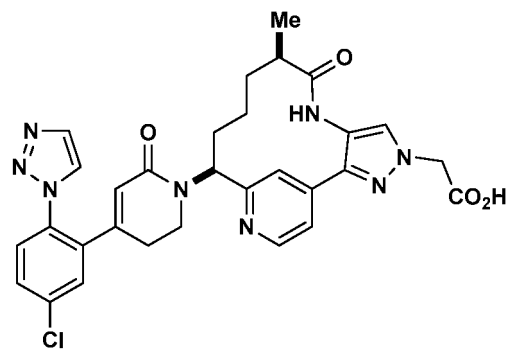
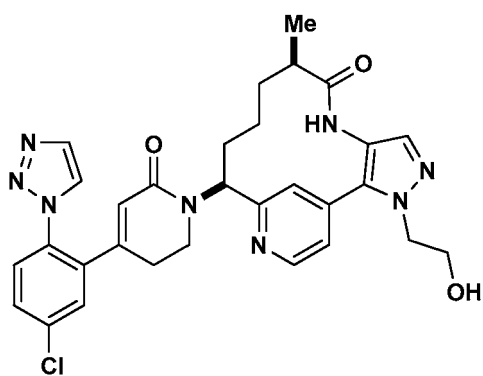
- 20 En otra realización, R^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y metilo, etilo e isopropilo; R^2 es H o F.

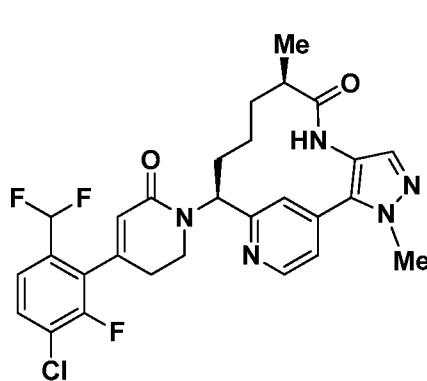
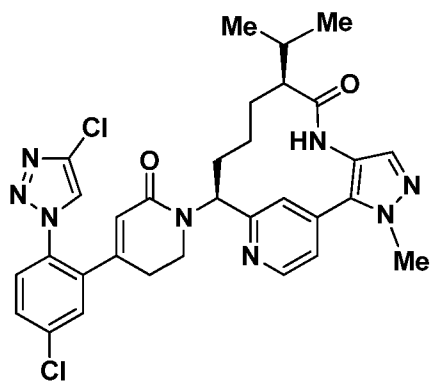
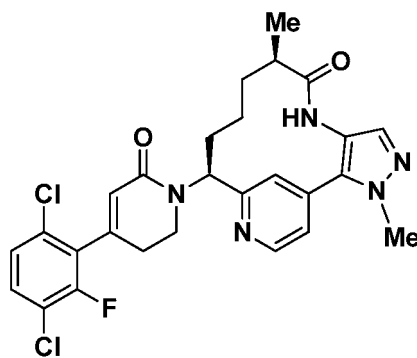
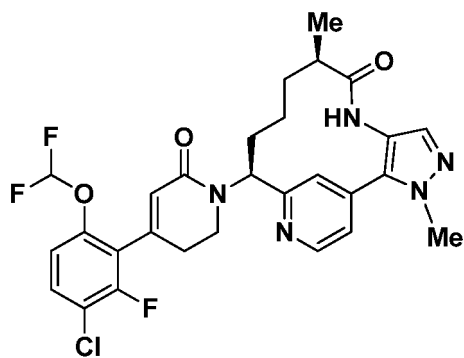
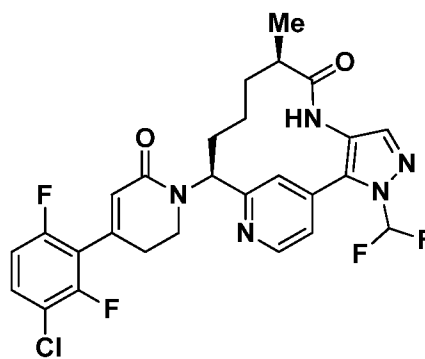
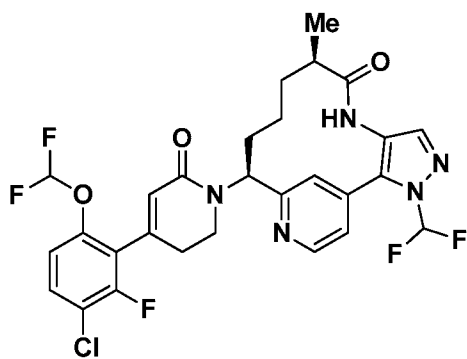
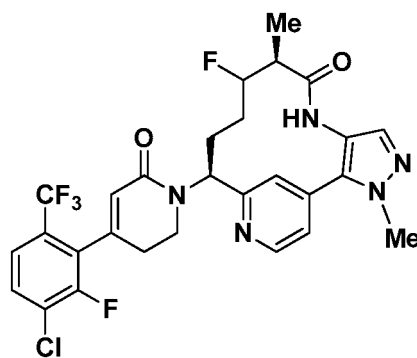
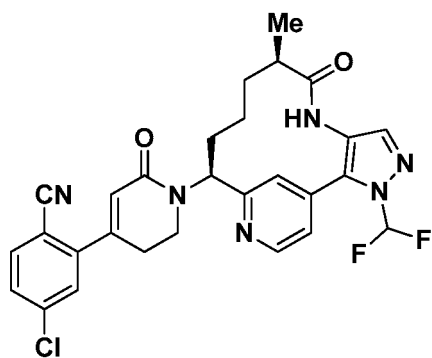
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de la lista de compuestos ilustrados en la presente solicitud.

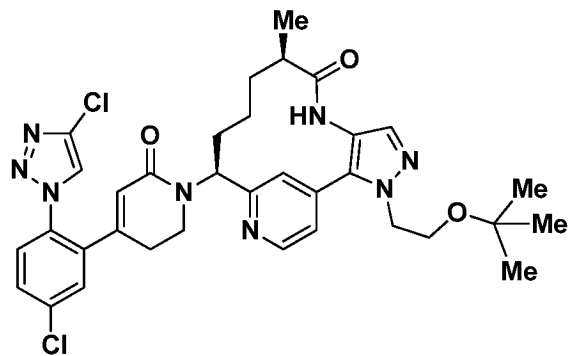
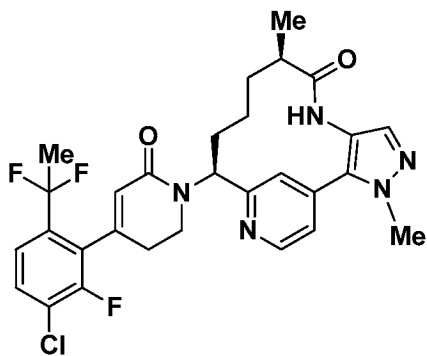
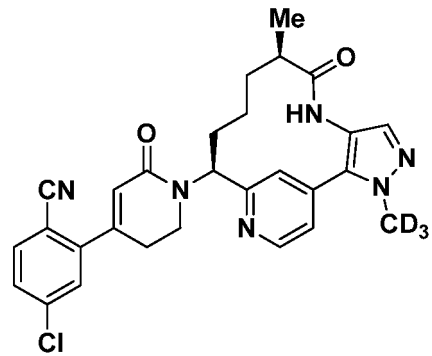
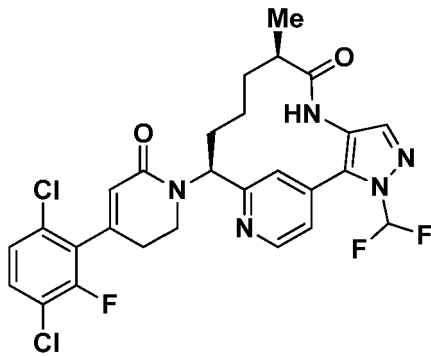
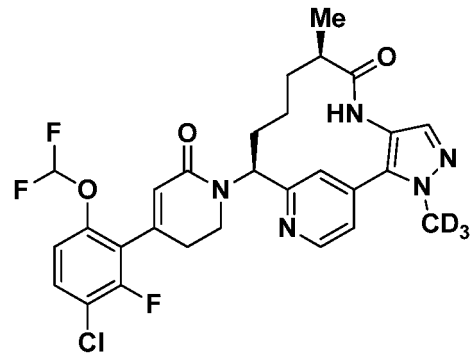
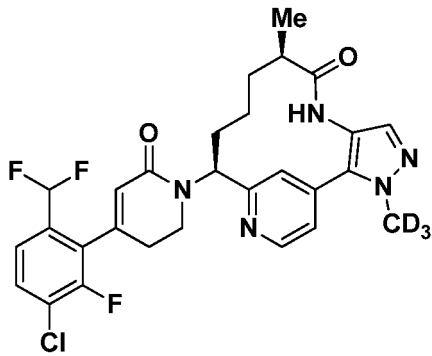
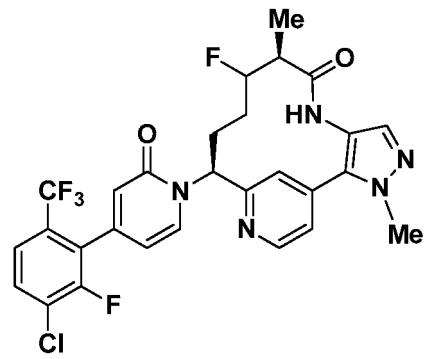
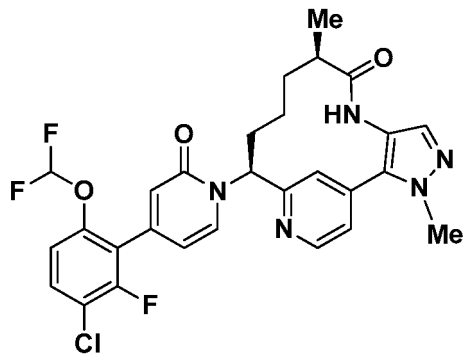
- 25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre

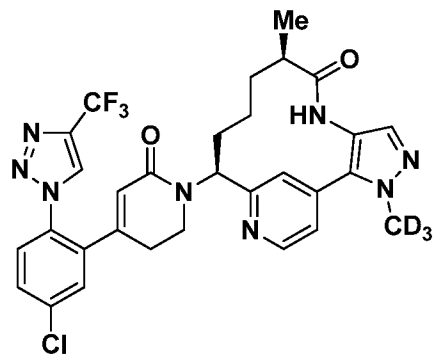
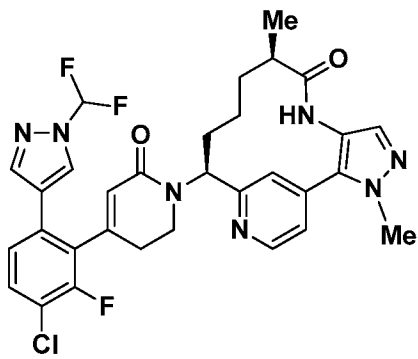
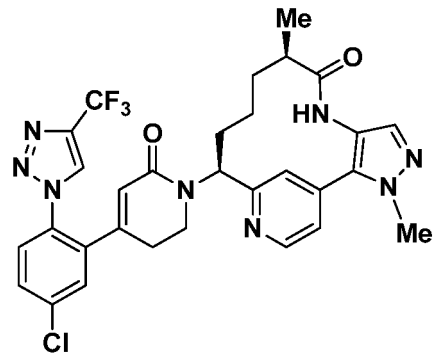
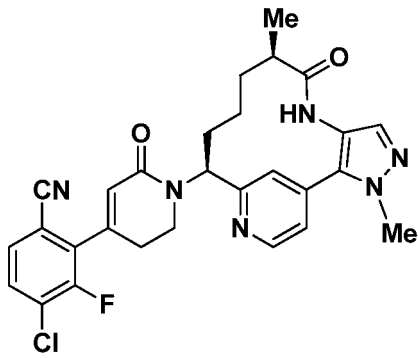
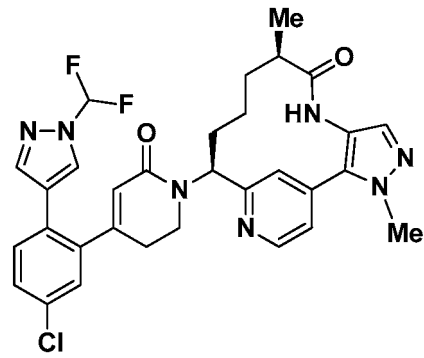
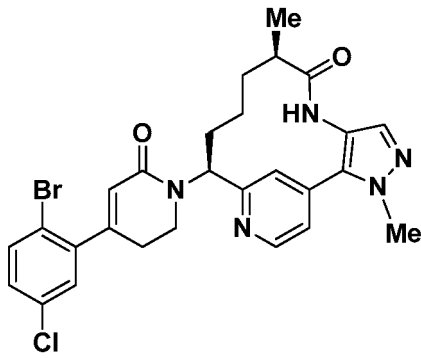
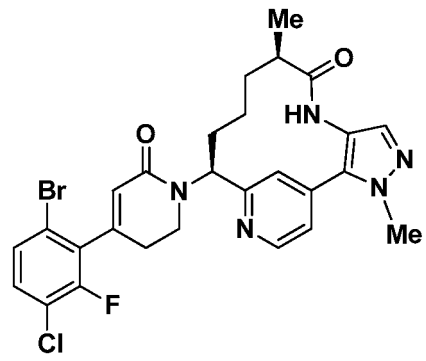
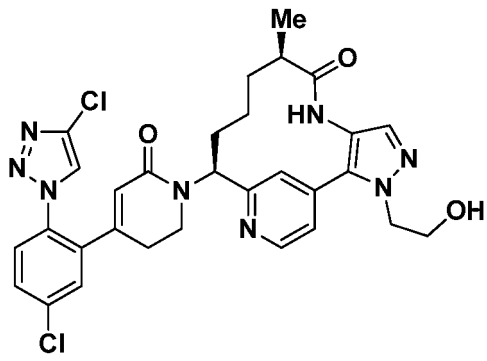


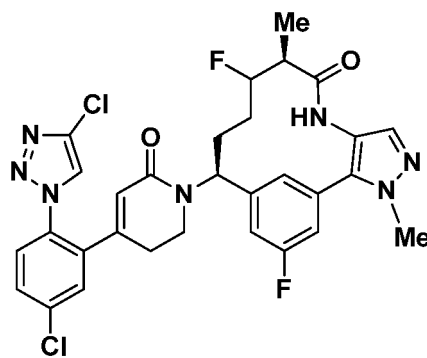
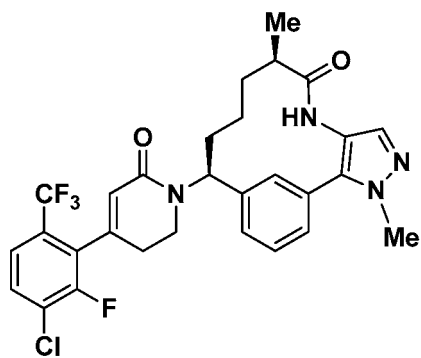
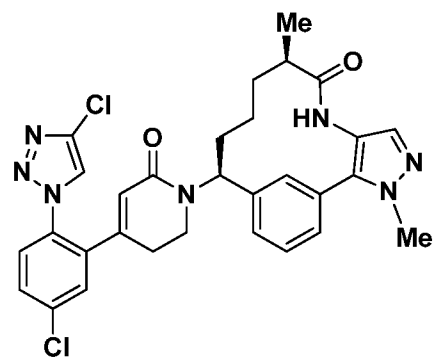
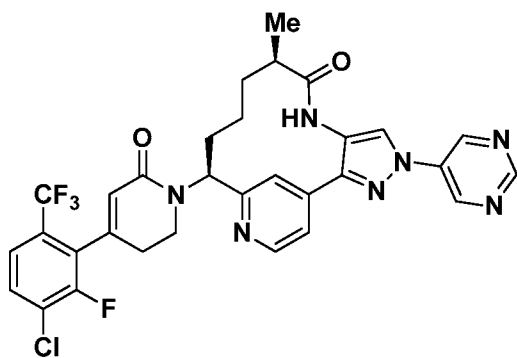
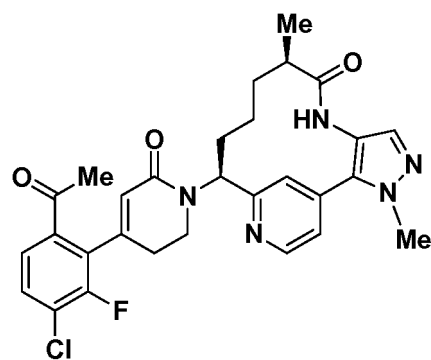
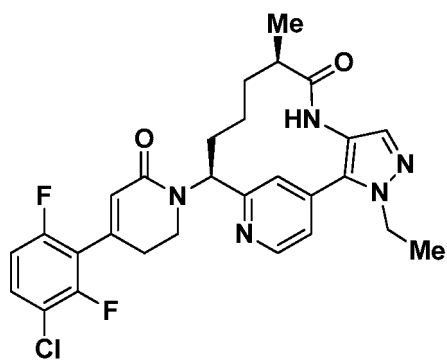
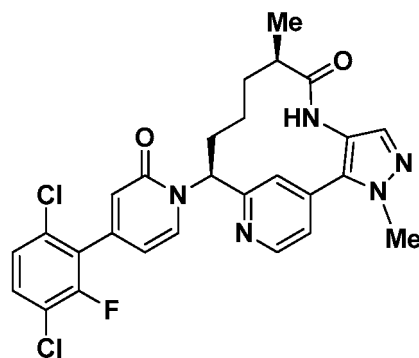
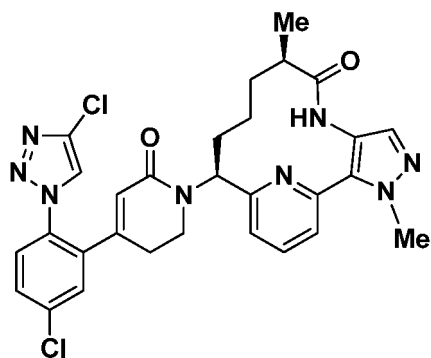


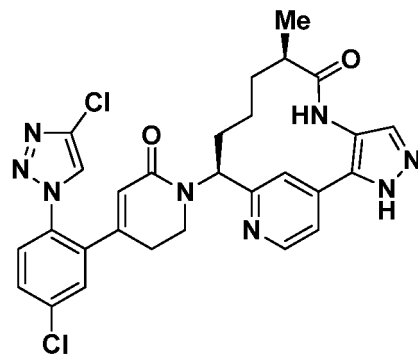
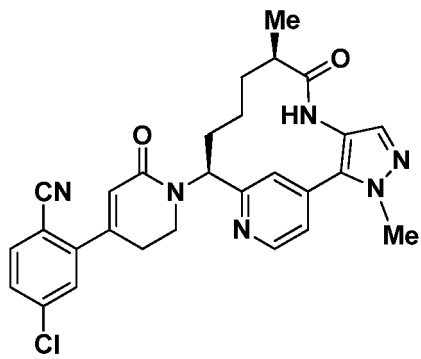
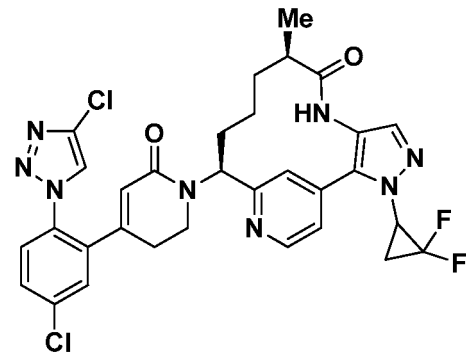
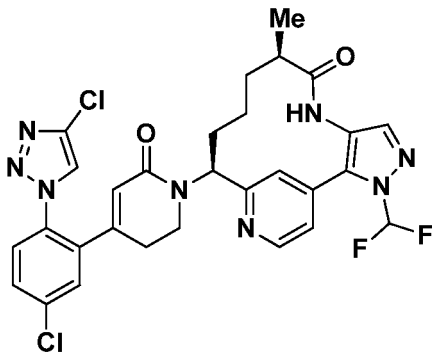
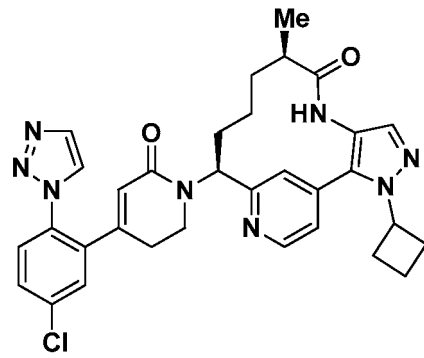
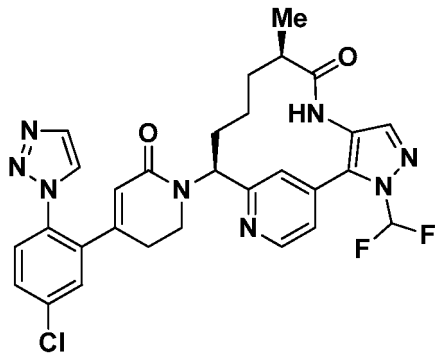
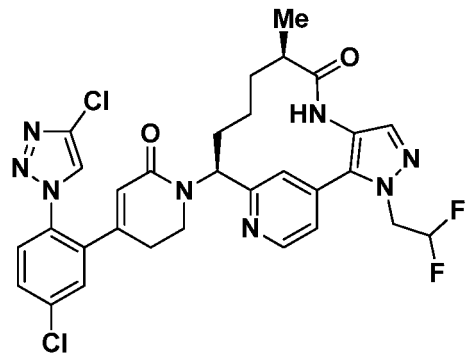
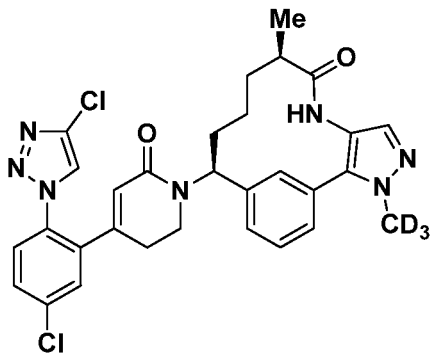


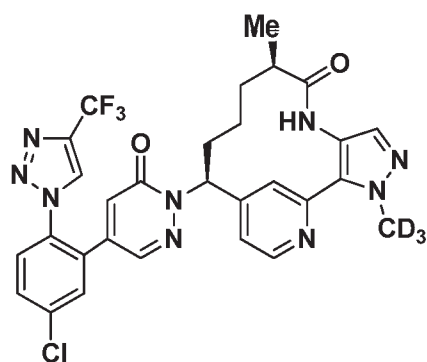
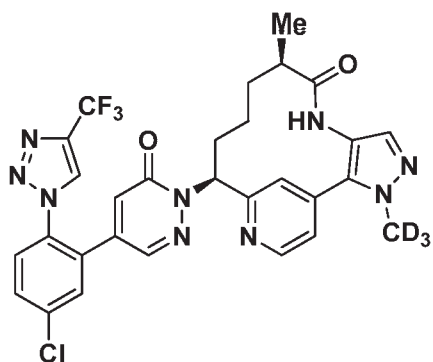
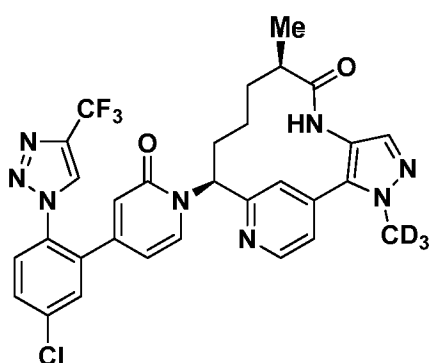
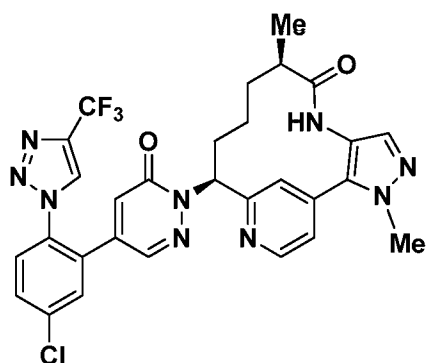
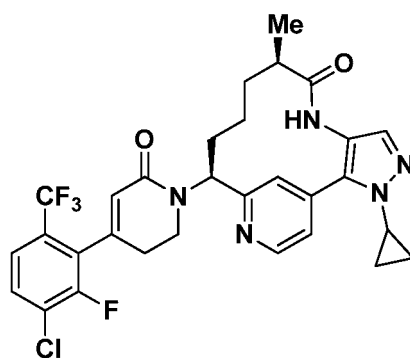
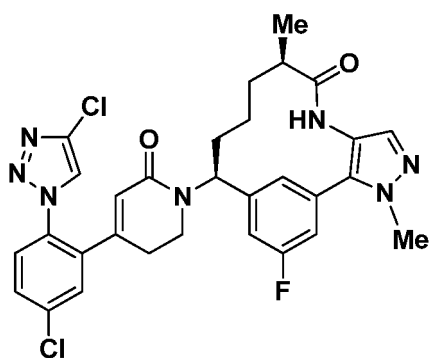












5 o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

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

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

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además

agente o agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un agente anti-plaquetas o una combinación de los mismos. Preferentemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina o una combinación de los mismos.

5 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

25 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre un inhibidor del factor Xa, tal como apixabán, rivaroxabán, betrixabán, edoxabán, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, tal como dabigatrán, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfipirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofibán, eptifibatida, abciximab, melagatrán, desulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina o una combinación de los mismos.

35 El trastorno tromboembólico incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Los ejemplos de trastornos tromboembólicos incluyen, pero sin limitación, angina inestable, 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, embolismo arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.

45 En otra realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de la presente invención 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 inflamatorio. Los ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, septicemia, síndrome del malestar respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

50 En otra realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

55 La enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática incluye, pero sin limitación, deterioro de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatías, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de malestar respiratorio en adultos, coagulación intravascular diseminada y cirugía de derivación cardiopulmonar.

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

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

III. QUÍMICA

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos de los mismos donde existan dichos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermedios fabricados de los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por 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 están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

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

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula central 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 hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquileno C₀", se pretende indicar un enlace directo. "Alquilo" también incluye deuteroalquilo tal como CD₃.

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 ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. Alcoxi también incluye deuteroalquiloxi tal como OCD₃. De manera similar, "alquiltío" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado, sustituido 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 hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

El término "carbonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.

El término "ciano", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.

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

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

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

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a OH.

- 15 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Se pretende que "cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" incluya grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

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

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

- 55 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, tetrahydrofuranilo, 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.

- 65 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo 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 donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

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 dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan 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 restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el enlace doble formen parte (es decir, estén dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, tal como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

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

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

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se lista un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den 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 una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación que resulte excesivo, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental se modifica produciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se

encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

Además, los compuestos pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo es un profármaco, tal como se divulga en el presente documento. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Capítulo 5: "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y

e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres hidrolizables en condiciones fisiológicas que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para producir compuestos carboxi en sí mismos. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce preferentemente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres hidrolizables en condiciones fisiológicas de compuestos carboxi incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

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

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran 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. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como ²H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Dichos compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su 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 con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye uniones de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporen una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para

hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "RBF" para matraz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "RCM" para metátesis de cierre de anillo, "sat" o "sat." para saturado, "SFC" para cromatografía de fluidos supercríticos, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HREM" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

	Me	metilo
	Et	etilo
15	Pr	propilo
	i-Pr	isopropilo
	Bu	butilo
	i-Bu	isobutilo
	t-Bu	<i>terc</i> -butilo
20	Ph	fenilo
	Bn	bencilo
	Boc o BOC	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
	AcOH o HOAc	ácido acético
25	AlCl ₃	cloruro de aluminio
	AIBN	azobisisobutironitrilo
	BBr ₃	tribromuro de boro
	acuoso	ac.
	BCl ₃	tricloruro de boro
30	BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
	reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
	reactivo Burgess	1-metoxi- <i>N</i> -trietilamoniosulfonil-metanimidato
	Cbz	carbobenciloxi
	DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
35	CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
	CDCl ₃	deutero-cloroformo
	CHCl ₃	cloroformo
	mCPBA o m-CPBA	ácido metacloroperbenzoico
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
40	Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
	Cy ₂ NMe	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilciclohexanamina
	CuI	yoduro de cobre (I)
	CuSO ₄	sulfato de cobre (II)
45	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	1,2-dicloroetano
	DEA	dietilamina
	Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
	DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
50	DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ADNc	ADN complementario
55	Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
	DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
60	(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> , <i>SS</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
65	EtOH	etanol
	GMF	filtro de microfibras 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)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
5	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
	Hex	hexano
	HOBT o HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
10	IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
	InCl ₃	cloruro de indio (III)
	reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, 2 M
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	K ₂ HPO ₄	fosfato potásico dibásico
15	K ₃ PO ₄	fosfato potásico tribásico
	KOAc	acetato potásico
	K ₃ PO ₄	fosfato potásico
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LG	grupo saliente
20	LiOH	hidróxido de litio
	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
	NaCl	cloruro sódico
25	NaH	hidruro sódico
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
	NaOH	hidróxido sódico
	Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
30	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
35	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NH ₄ COOH	formiato amónico
	NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
	OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
40	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II)
	Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
	PG	grupo protector
45	POCl ₃	oxicloruro de fósforo
	<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
	PS	poliestireno
	ta	temperatura ambiente
	SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
50	SiO ₂	óxido de silicio
	SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
	TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBN	nitrito de <i>t</i> -butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
55	THF	tetrahidrofurano
	TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
	T3P®	anhídrido de ácido propanofosfónico
	TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
	pTsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico

60

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica, que se describen en más detalle en la sección VI.

IV. BIOLOGÍA

Aunque la coagulación de la sangre es esencial para regular la hemostasia de un organismo, también está implicada en muchas afecciones patológicas. En la trombosis, puede formarse un coágulo de sangre o trombo y obstruir localmente la circulación sanguínea, provocando isquemia y daño orgánico. Como alternativa, en un proceso conocido como embolismo, el coágulo puede desprenderse y posteriormente quedar atrapado en un vaso distante, donde provoca isquemia y daño orgánico. Las enfermedades que surgen a causa de la formación patológica de trombos se citan colectivamente como trastornos tromboembólicos e incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, fibrilación auricular, trombosis en la cavidad del corazón, ictus isquémico, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio y embolismo pulmonar. Además, la trombosis se produce en superficies artificiales en contacto con la sangre, incluyendo catéteres, endoprótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y membranas para hemodiálisis.

Algunas afecciones contribuyen al riesgo de desarrollar trombosis. Por ejemplo, alteraciones de la pared venosa, cambios en el flujo de sangre y alteraciones en la composición del compartimento vascular. Estos factores de riesgo se conocen comúnmente como la tríada de Virchow. (Colman, R.W. et al., eds., Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, Quinta Edición, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)).

Normalmente se administran agentes antitrombóticos a pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la tríada de Virchow para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en el caso de una cirugía ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y rodilla), normalmente se administra un agente antitrombótico antes de un procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico contrarresta el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones del flujo vascular (estasia), la potencial lesión quirúrgica de la pared vascular, así como cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo de uso de un agente antitrombótico para la prevención primaria es la administración de aspirina, un inhibidor de la activación de las plaquetas, en pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo bien conocidos en esta situación incluyen la edad, género 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, se administran anticoagulantes a los pacientes con mutaciones en el factor V (también conocido como factor V Leiden) y factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo) para prevenir la reaparición de la trombosis venosa. Otro ejemplo implica la prevención secundaria de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con historial de infarto agudo de miocardio o de síndrome coronario agudo. En una situación clínica, puede usarse una combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas) para prevenir un segundo evento trombótico.

También se administran agentes antitrombóticos para tratar la patología (es decir, deteniendo su desarrollo) después de que haya comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda son tratados con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. Con el tiempo, estos agentes también provocan la regresión de la patología debido a que se cambia el equilibrio entre factores protrombóticos y las vías de anticoagulación/fibrinolíticas en favor de estas últimas. Los ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio agudo o de síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento adicional de oclusiones vasculares y en última instancia, provocando una regresión de las oclusiones trombóticas.

Por 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 sanguínea o anticoagulantes son "agentes cruciales para la prevención y el tratamiento de trastornos trombóticos" (Hirsh, J. et al., Blood, 105:453-463 (2005)).

Una forma alternativa de iniciar la coagulación es operativa, cuando se expone la sangre a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular con "circulación extracorpórea", injerto de vasos, septicemia bacteriana), sobre superficies celulares, receptores celulares, restos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción por la superficie del factor XII da lugar a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de este modo la activación a moléculas de factor XII proteolíticas activas (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene una serie de proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática en su forma activa también activa al factor XII, lo que ocasiona una amplificación de la activación por contacto. Como alternativa, la serina proteasa proilicarboxipeptidasa puede activar a la calicreína plasmática en complejo con el cininógeno de elevado peso molecular en un complejo multiproteína formado sobre 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 responsable en parte de la regulación de la trombosis y la inflamación y está mediada, al menos en parte, por las vías fibrinolíticas, de complemento, de cininógeno/cinina y por otras vías humorales y celulares (véase para una revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pág. 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 por contacto para las enfermedades tromboembólicas está soportada por el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII. Más específicamente, los ratones con deficiencia del factor XII estaban protegidos frente a la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis, así como en modelos de ictus y el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII era idéntico a los ratones con deficiencia del factor XI (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre aguas abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones con deficiencia de XII y XI sugiere que el sistema de activación por contacto podría tener un papel crucial en la activación del factor XI *in vivo*.

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

Además de los mecanismos de activación por retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los restos de lisina y arginina C-terminales en la fibrina, reduciendo la capacidad de la fibrina para potenciar la activación del plasminógeno dependiente del activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA). En presencia de anticuerpos para FXIa, puede producirse más rápidamente la lisis del coágulo independientemente de la concentración de TAFI. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)). Por tanto, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y fibrinolíticos.

Se obtienen pruebas adicionales de los efectos anti-tromboembólicos del uso como diana del factor XI mediante ratones con deficiencia de factor XI. Se ha demostrado que una deficiencia completa de FXI protegió a los ratones frente a la trombosis arterial carotídea inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang *et al.*, *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Además, la deficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de deficiencia completa de proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Además, los anticuerpos con función bloqueante con reactividad cruzada con babuino para el factor XI protegió a los babuinos frente a la trombosis por derivación arteriovenosa (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)). También se han desvelado pruebas de un efecto antitrombótico para inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en la Publicación de Patente publicada de los Estados Unidos n.º 2004/0180855 A1. En conjunto, estos estudios sugieren que el uso como diana del factor XI reducirá la propensión a las enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

Las pruebas genéticas indican que el factor XI no es necesario para una homeostasia normal, lo que implica que el mecanismo del factor XI tiene un perfil de seguridad superior en comparación con los mecanismos antitrombóticos de competición. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia de factor VIII) o la hemofilia B (deficiencia de factor IX), las mutaciones en el gen del factor XI que provocan deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan como resultado una diátesis de sangrado de leve a moderada caracterizada principalmente por una hemorragia posoperatoria o postraumática, pero rara vez espontánea. El sangrado posoperatorio se produce principalmente en tejidos con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican de manera fortuita por una prolongación preoperatoria de la aPTT (sistema intrínseco) sin ningún tipo de antecedentes de sangrado.

La mayor seguridad en la inhibición de XIa como terapia anticoagulante se ve soportada además por el hecho de que los ratones con supresión génica del factor XI, que no tienen proteína de factor XI detectable, tienen un desarrollo normal y una esperanza de vida normal. No se han observado pruebas de sangrado espontáneo. La aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de un modo dependiente de la dosis del gen. Curiosamente, 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 el de ratones de tipo silvestre y hermanos de camada heterocigotos. (Galani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Galani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997)). En conjunto, estas observaciones sugieren que deberían tolerarse bien altos niveles de inhibición del factor XIa. Esto contrasta con los experimentos en los que se usan como diana genes de otros factores de coagulación, excluyendo al factor XII.

La activación *in vivo* del factor XI puede determinarse mediante la formación de complejos con inhibidor de C1 o con alfa 1 antitripsina. En un estudio con 50 pacientes con infarto agudo de miocardio (AMI), aproximadamente el 25 % de los pacientes tuvo valores en el intervalo por encima de lo normal del ELISA del complejo. Este estudio puede interpretarse como una prueba de que al menos en una subpoblación de pacientes con AMI, la activación del factor XI contribuye a la formación de trombina (Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). Un segundo estudio establece una correlación positiva entre el alcance de la arteriosclerosis coronaria y el factor XIa en complejo con alfa 1 antitripsina (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113

(1995)). En otro estudio, se asociaron los niveles de factor XI por encima del percentil 90 con un aumento del riesgo de trombosis venosa de 2,2 veces (Meijers, J.C.M. et al., N. Engl. J. Med., 342:696-701 (2000)).

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

10 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 proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de concentración sanguínea de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costes o la factibilidad de fabricación.

20 Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de los inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en modelos de conejo y rata de trombosis arterial y venosa, a dosis que preservaron la hemostasia. Wong P.C. et al., Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 32(2):129-137 (agosto de 2011); Schumacher, W.A. et al., Eur. J. Pharmacol., 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* de la aPTT por los inhibidores específicos de XIa es un buen factor de predicción de la eficacia en los presentes modelos de trombosis. Por tanto, puede usarse la prueba de la aPTT *in vitro* como subrogado para la eficacia *in vivo*. Se ha demostrado en estudios preclínicos y clínicos que el uso de FXI antisentido (ASO) es eficaz en diversos modelos de trombosis venosa y arterial, de un modo comparable a la warfarina o la enoxaparina sin aumentar el sangrado (Bueller et al., DOI: 10.1056/NEJMoa1405760 (2014)).

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

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de la enfermedad, *es decir*, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de la enfermedad, *es decir*, provocar la regresión del estado de la enfermedad.

35 Tal como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" abarca el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la ocurrencia de un estado clínico de la enfermedad. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse 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 prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica o similar.

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

50 Se pretende que con "cantidad terapéuticamente eficaz" se incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos listados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

55 El término "trombosis", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o a la presencia de un trombo (o trombos), es decir, la coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede causar una isquemia o infarto de los tejidos que reciben el suministro por ese vaso. El término "embolismo", tal como se usa en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o un material exógeno que ha sido transportado hasta su sitio de anclaje por el torrente sanguíneo. El término "tromboembolismo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con un material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde el sitio de origen hasta taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" abarca trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

65 La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, también incluye

5 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, embolismo arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero sin limitación: válvulas prostéticas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, 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 embolismo pulmonar.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, 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, embolismo arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

45 El término "ictus", tal como se usa en el presente documento, se refiere a ictus isquémico o a ictus aterotrombótico que surge a causa de una trombosis oclusiva en las arterias carótida común, carótida interna o intracerebrales.

50 Cabe destacar que la trombosis incluye la oclusión de un vaso (por ejemplo, después de una derivación) y su reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronara transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden surgir a causa de afecciones que incluyen, pero sin limitación, la ateroescclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación auricular, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas y complicaciones durante el embarazo.

55 Los trastornos tromboembólicos se asocian con frecuencia con pacientes con ateroescclerosis. Los factores de riesgo para la ateroescclerosis incluyen, pero sin limitación, pertenecer al género masculino, la edad, hipertensión, trastornos lipídicos y diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la ateroescclerosis son iguales a los factores de riesgo para las complicaciones de la ateroescclerosis, *es decir*, trastornos tromboembólicos.

60 De manera similar, la fibrilación auricular se asocia con frecuencia con los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación auricular y los posteriores trastornos tromboembólicos incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y una serie de anomalías cardíacas misceláneas así como tirotoxicosis.

65 La diabetes mellitus se asocia frecuentemente con la ateroescclerosis y con los trastornos tromboembólicos. Los

factores de riesgo para la más común, la de tipo 2, incluyen, pero sin limitación, antecedentes familiares, obesidad, inactividad física, raza/etnia, prueba de tolerancia a glucosa o glucosa en ayunas previamente alterada, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o alumbramiento de un "bebé grande", hipertensión, bajo colesterol de HDL y síndrome del ovario poliquístico.

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

10 La trombosis se ha asociado con una serie de tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, neoplasias malignas 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 de cáncer concreto en la población general (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). Por tanto, los cánceres más comunes en hombres asociados con la trombosis son los cánceres de próstata, colorrectal, de cerebro y de pulmón y en mujeres son los cánceres de mama, ovario y pulmón. La tasa de tromboembolismo venoso (VTE) observada en los pacientes con cáncer es significativa. Las diversas tasas de VTE entre diferentes tipos de tumor están muy probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer en riesgo de trombosis pueden tener cualquier o todos los factores de riesgo a continuación: (i) el estadio del cáncer (es decir, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) terapias quirúrgicas y anticáncer incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por tanto, en la práctica clínica es frecuente administrar heparina o heparina de bajo peso molecular a los pacientes que tienen tumores avanzados para prevenir los trastornos tromboembólicos. Para estas indicaciones, la FDA ha aprobado una serie de preparaciones de heparina de bajo peso molecular.

25 Principalmente, hay tres situaciones clínicas cuando se toma en consideración la prevención de la VTE en un paciente con cáncer: (i) el paciente se encuentra encamado durante periodos de tiempo prolongados; (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente tiene implantado un catéter venoso central permanente. La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes antitrombóticos eficaces en pacientes con cáncer que se someten a cirugía. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001)).

A. Ensayos *in vitro*

35 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa relevante purificada, respectivamente y un sustrato sintético adecuado. Se midió la velocidad de la hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por la serina proteasa relevante tanto en ausencia como en presencia de compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (*para*-nitroanilina), que se monitorizó espectrofotométricamente midiendo el aumento en la absorbancia a 405 nm o la liberación de AMC (amino metilcoumarina), que se monitorizó espectrofluorométricamente midiendo el aumento en la emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una reducción en la absorbancia o un cambio en la fluorescencia en presencia de inhibidor indica inhibición enzimática. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la materia. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante de inhibición, K_i .

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

50 Las determinaciones del factor VIIa se efectuaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,15 M, tampón HEPES 0,05 M que contenía PEG 8000 al 0,1 % a un pH de 7,5. Las determinaciones se efectuaron usando factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración final de ensayo 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.

60 Las determinaciones del factor IXa se efectuaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, Recludan (Berlex) 0,000001 M, base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. El Recludan se añadió para inhibir pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales de factor IXa humano. Las determinaciones se efectuaron usando factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefalfluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph¹Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M.

65 Las determinaciones de factor Xa se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se efectuaron usando factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo 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 efectuaron en tampón HEPES 0,05 M a pH 7,4 que contenía NaCl 0,145 M, KCl 0,05 M y PEG 8000 al 0,1 %. Las determinaciones se efectuaron usando factor XIIa humano purificado a una concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y el sustrato sintético SPECTROZYME® n.º 312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) a una concentración de 0,00015 M.

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

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

$$(V_{\text{máx}} * S)/(K_m + S)$$

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

para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

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

y

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

para un inhibidor competitivo
donde:

v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;

v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;

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

I es la concentración del inhibidor;

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

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

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

CI_{50} es la concentración de 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 de sustrato; y

K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

La selectividad de un compuesto puede evaluarse tomando la relación del valor de K_i para una proteasa dada con el valor de K_i para la proteasa de interés (es decir, la selectividad por FXIa frente a la proteasa P = K_i para la proteasa P / K_i para FXIa). Se considera que los compuestos con relaciones de selectividad >20 son selectivos.

Puede determinarse la eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación usando un ensayo de coagulación convencional o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmática en presencia de inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido entre el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este experimento pueden expresarse como CI1,5x o CI2x, la concentración de inhibidor necesaria para aumentar el tiempo de coagulación en 1,5 o 2 veces, respectivamente, en relación con el tiempo de coagulación en ausencia del inhibidor.

La CI1,5x o CI2x se obtiene mediante interpolación lineal a partir de gráficas de tiempo de coagulación relativo frente a la concentración de inhibidor usando una concentración de inhibidor que abarca la CI1,5x o CI2x.

Los tiempos de coagulación se determinan usando plasma humano normal citrado así como plasma obtenido de una serie de especies de animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Se diluye un compuesto en plasma comenzando con una solución madre de DMSO 10 mM. La concentración final de DMSO es menor del 2 %. Los ensayos de coagulación de plasma se efectúan en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex, Dade-
5 Behring, Illinois). De manera similar, pueden determinarse los tiempos de coagulación de especies de animales de laboratorio o seres humanos a los que se hayan dosificado los compuestos de la invención.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se determina usando ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade ACTIN® (0,05 ml) al plasma y se incuba durante un periodo adicional de 2 a 5 minutos. Se añade cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.

El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (tromboplastina C Plus o Innovin, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade tromboplastina (0,1 ml) al plasma para que se inicie 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.

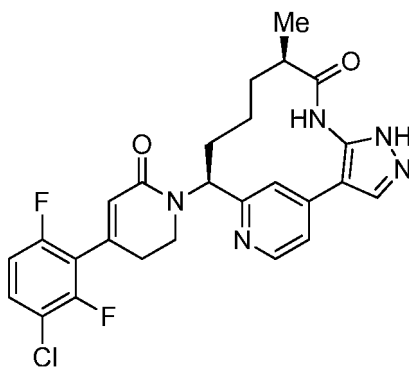
Las determinaciones de quimiotripsina se efectuaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific) al 0,1 %. Las determinaciones se efectuaron usando quimiotripsina humana purificada a una concentración final de 0,2-2 nM (Calbiochem) y el sustrato sintético S-2586 (Metoxi-Succinil-Arg-Pro-Tyr-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0005-0,005 M.

Las determinaciones de tripsina se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se efectuaron usando tripsina humana purificada (Sigma) a una concentración final de ensayo de 0,1-1 nM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0005-0,005 M.

Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de factor XIa descrito anteriormente y se observó que tenían actividad inhibitora del factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibitora de factor XIa (valores de K_i) de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM).

Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de calicreína plasmática descrito anteriormente, teniendo algunos ejemplos actividad inhibitora tanto del factor XIa como de la calicreína plasmática. Para aquellos ejemplos en los que la actividad inhibitora de la calicreína plasmática se observó como (valores de K_i) de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM), se comunica la actividad inhibitora.

Los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibitora de FXIa inesperada en comparación con los compuestos de fórmula (X) en el documento WO 2014/022767 A1, en donde el anillo B es un pirazol conectado a través de sus átomos de carbono al macrociclo. Por ejemplo, el documento WO 2014/022767 divulga el ejemplo 221 en la página 319 con la siguiente estructura química



y con un valor de K_i para el factor XIa $> 416,70 \text{ nM}$ (tabla 1, página 84). Por el contrario, los valores de K_i para el factor XIa de los compuestos de la presente invención mostrados al final de cada ejemplo son menores de 20 nM. Estos datos ilustran que los compuestos de la invención en el presente documento, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas (Ia), (IIa), (IIIa), (IV) y (V) son sorprendentemente ventajosos para inhibir al factor XIa.

50 B. Ensayos *in vivo*

Puede determinarse la eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos usando modelos de trombosis relevantes *in vivo*, incluyendo modelos de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo* y modelos de trombosis por derivación arteriovenosa en conejos *in vivo*.

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

Puede usarse en este estudio el modelo de ECAT de conejo, descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)). Se anestesia con ketamina a ratones New Zealand White macho (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos agentes anestésicos se administran según sea necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnético en un segmento de una arteria carótida para monitorizar el flujo sanguíneo. Se administrarán los agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento farmacológico antes de iniciar la trombosis se usa para modelar la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de formación de trombos, mientras que la dosificación después del inicio se usa para modelar la capacidad para tratar una enfermedad trombótica existente. La formación del trombo se induce mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo de la arteria carótida se mide de manera continua durante un periodo de 90 min para monitorizar la oclusión inducida por el trombo. Se calcula el flujo sanguíneo carotídeo a lo largo de 90 min mediante la regla trapezoidal. Después, se determina el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min convirtiendo el flujo carotídeo a lo largo de 90 min en el porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo total de control, que podría ser el resultado en caso de haberse mantenido el flujo sanguíneo continuo durante 90 min. Las DE_{50} (dosis que aumentó el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min al 50 % del control) de los compuestos se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de $E_{máx}$ sigmoideal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Modelo de trombosis por derivación arteriovenosa (AV) en conejos *in vivo*

Puede usarse en este estudio 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)). Se anestesia con ketamina a ratones New Zealand White macho (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos agentes anestésicos se administran según sea necesario. Se aíslan y cateterizan la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral. Se conecta un dispositivo de derivación AV relleno de suero salino entre las cánulas de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza externa de tubo Tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un filamento de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través de la derivación AV al interior de la vena femoral. La exposición del flujo de sangre a un filamento de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después, se desconecta la derivación y se pesa el filamento de seda recubierto con el trombo. Se administrarán los agentes de ensayo o vehículo (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 de trombos se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de DI_{50} (dosis que produce una inhibición del 50 % de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de $E_{máx}$ sigmoideal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Puede demostrarse el efecto antiinflamatorio de estos compuestos en un ensayo de extravasación de colorante azul de Evans usando ratones deficientes para inhibidor de C1-esterasa. En este modelo, se administra a los ratones un compuesto de la presente invención, el colorante azul de Evans se inyecta a través de la vena caudal y se determina la extravasación del colorante azul por medios espectrofotométricos a partir de extractos de tejido.

Puede evaluarse en sistemas de perfusión *in vitro* la capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, cuando se observa durante procedimientos cardiovasculares con circulación extracorpórea o mediante procedimientos quirúrgicos con circulación extracorpórea en animales más grandes, incluyendo perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, una reducción en la pérdida de plaquetas, una reducción de los complejos de plaquetas/glóbulos blancos, niveles reducidos de elastasa de neutrófilos en plasma, reducción de la activación de factores de complemento y activación y/o consumo reducido de las proteínas de activación por contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, cininógeno de alto peso molecular, inhibidores de esterasa C1).

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

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en tales formas de dosificación oral tales como

comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas de dosificación bien conocidas por aquellos expertos en la materia farmacéutica. Pueden administrarse solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y en la práctica farmacéutica convencional.

La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados 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, rellenos, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica marcada como diana. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semi-sólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición (1990).

La pauta posológica para los compuestos de la presente invención variará, obviamente, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno tromboembólico.

A modo de quía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y lo más preferentemente de 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 la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, por vía intramuscular o subcutánea). Cuando se administra intra-venosa o intra-arterial, la dosis puede darse continuamente o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del ingrediente farmacéuticamente activo. En una realización, la composición farmacéutica es una formulación sólida, *por ejemplo*, una composición secada por nebulización, que puede usarse tal cual o a la cual el médico o el paciente añade disolventes y/o diluyentes antes de usarla.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la forma de dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a través de todo el régimen de dosificación.

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral pueden combinarse con cualquier vehículo oral inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina,

azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de transporte de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse 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 de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Las dispersiones sólidas también se denominan dispersiones en estado sólido. En algunas realizaciones, se formula cualquier compuesto descrito en el presente documento en forma de una dispersión secada por nebulización (SDD). Una SDD es una dispersión molecular amorfa monofásica de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida preparada disolviendo el fármaco y un polímero en un disolvente (por ejemplo, acetona, metanol o similares) y secando la solución por nebulización. El disolvente se evapora rápidamente de las microgotas, solidificando rápidamente la mezcla de polímero y fármaco, atrapando el fármaco en forma amorfa en forma de una dispersión molecular amorfa.

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

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden recubiertos de forma gastrorresistente para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

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

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

En los casos donde se combinan los compuestos de la presente invención 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 la del segundo anticoagulante 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 la presente invención pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 miligramos por unidad de dosificación y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 miligramos por unidad de dosificación.

En los casos donde los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, de manera orientativa, una dosis diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 miligramo del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a

aproximadamente 4 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.

5 En los casos donde los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, una dosis diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosis habitual del agente trombolítico cuando se administra solo puede reducirse en aproximadamente un 50-80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

10 En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que 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 que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

20 Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma de dosificación o se administren en formas separadas pero a la vez por la misma vía, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre abridores de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de los intercambiadores de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes anti-osteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptores de hormonas, contraceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la 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.

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

60 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en donde el agente terapéutico adicional es un agente anti-hipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas de receptor ETA, antagonistas duales del receptor ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskerina) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de I_{Kur}, un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores de cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de caliceína, antagonistas

del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa o un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueantes de GPIIb/IIIa, bloqueantes de GPIb/IX, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas del receptor EP3 de prostaglandina E2, antagonistas de receptor de colágeno, inhibidores de fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor del tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1 y aspirina o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un agente anti-plaquetas o una combinación de los mismos.

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

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

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

Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (ya sea heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible comercialmente, por ejemplo, LOVENOX®), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa, incluyendo hirudina y argatrobán, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA®, apixabán, rivaroxabán, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, y aquellos divulgados 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.

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

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor de ADP (adenosín difosfato), preferentemente, antagonistas de los receptores prurinérgicos P2Y₁ y P2Y₁₂, prefiriéndose especialmente P2Y₁₂. Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La ticlopidina y el clopidogrel son también compuestos preferidos ya que se sabe que cuando se usan, son menos dañinos para el tracto gastrointestinal que la aspirina. El clopidogrel es un agente aún más preferido.

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

La expresión inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), tal como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa, trombina. Al inhibir la trombina, se detienen diversos procesos mediados por la trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (esto es, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción de los contenidos granulares de las plaquetas, incluyendo serotonina) y/o la formación de fibrina. Los expertos en la materia conocen una serie de inhibidores de trombina y estos inhibidores se contemplan

para su uso en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobán, dabigatrán, AZD-0837, y aquellos divulgados en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen derivados de *N*-acetilo y peptídicos del ácido borónico, tales como derivados C-terminales de ácido α -aminoborónico de la lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, tal como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de la hirudina, citados en el presente documento como hirulogos, tales como disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), tal como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan los coágulos de sangre (trombos). Dichos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador de plasminógeno estreptocinasa anisoilado, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, tal como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador de plasminógeno estreptocinasa anisoilado, como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea n.º 028.489, cuya divulgación queda incorporada al presente documento por referencia. El término urocinasa, tal como se usa en el presente documento, pretende hacer referencia a urocinasa de cadena tanto dual como sencilla, citándose esta última también como prourocinasa.

Los ejemplos de agentes reductores del colesterol/lípidos adecuados y de terapias para el perfil lipídico para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (por ejemplo, HOE-402, inhibidores de PCSK9), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados del mismo (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados de ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores de los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) alfa, moduladores de PPAR delta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPAR gamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen múltiples funcionalidades para modular las actividades de diversas combinaciones de PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta, probucol o derivados de los mismos (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador similar aC1 de Niemann-Pick (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de la escualeno sintasa y/o inhibidores de la escualeno epoxidasa o mezclas de los mismos, inhibidores de acil coenzima A: colestiril aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores duales de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon (o inhibidores del transporte de ácidos biliares codependiente de sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos, moduladores del receptor X hepático (LXR) alfa, moduladores de LXR beta, moduladores duales de LXR alfa/beta, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (por ejemplo, éster de sitostanol usado en la margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales del HDL que activan el transporte inverso del colesterol (por ejemplo, derivados de apoAI o peptidomiméticos de apoAI).

Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con inhibidores de la guanilato ciclasa soluble, inhibidores de quimasa, inhibidores de ROMK, inhibidores de ACE, inhibidores de ATII, inhibidores de ATR, inhibidores de NEP y otros compuestos para tratar la insuficiencia cardíaca.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en pruebas o ensayos que impliquen la inhibición de la trombina, el factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica trombina, el factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican trombina, el factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. Por ejemplo, puede determinarse la presencia de trombina, factor VIIa, IXa, Xa XIa y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida mediante la adición del sustrato cromogénico relevante, por ejemplo S2366 para el factor XIa, a una serie de soluciones que contienen muestra de ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. En caso de que se observe producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, podría llegarse a la conclusión de que estaba presente el factor XIa.

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

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero no se limita a, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada 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 afirma que puede usarse la composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (tal como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenar, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para mantener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer recipiente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin otro medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información recitada se determinará habitualmente por la agencia reguladora que gobierna el área en la que ha de venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, imprimida o aplicada).

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

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante diversos 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 sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia pueda usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Además, las diversas etapas en la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse por métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de

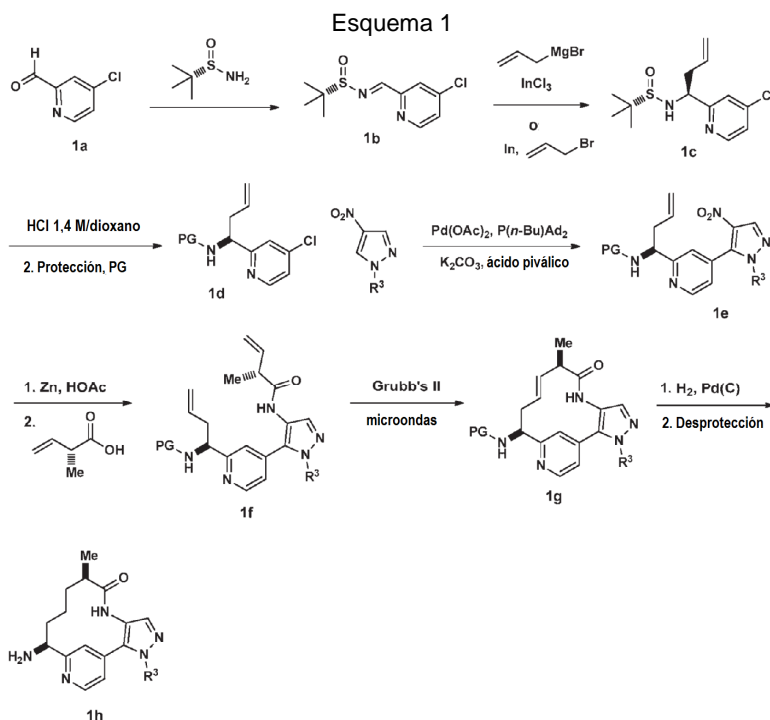
las transformaciones, proporcionando productos enantio-enriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolvente adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, Wiley-Interscience (2006)).

Los compuestos representativos de esta invención en los que el anillo A es un heterociclo de 6 miembros (por ejemplo, piridina) pueden derivarse de los intermedios **1h**, cuya síntesis se describe en el Esquema 1. La condensación del aldehído **1a** preparado de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (Synthesis, 991 (1996)), con (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida en presencia de sulfato de cobre anhidro o carbonato de cesio en un disolvente tal como DCM da la sulfinimina **1b** (Ellman, J., J. Org. Chem., 64: 1278 (1999)). Usando un procedimiento descrito por Kuduk (Tetrahedron Letters, 45:6641 (2004)), pueden añadirse reactivos Grignard sustituidos de manera adecuada, por ejemplo bromuro de alil magnesio, a la sulfinimina **1b** para dar una sulfinamida **1c**, en forma de una mezcla de diastereómeros que puede separarse en distintas etapas de la secuencia. La diastereoselectividad para la adición de bromuro de alil magnesio a la sulfinimina **1b** puede aumentarse empleando cloruro de indio (III) de acuerdo con un procedimiento modificado de Xu (Xu, M.-H., Organic Letters, 10(6):1259 (2008)). La interconversión de grupo protector puede lograrse en dos etapas para proporcionar **1d**. Esta cloropiridina puede acoplarse a 4-nitropirazoles tras calentamiento con una sal de Pd II tal como Pd(OAc)₂ en presencia de un ligando de fosfina y una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como DMF o DMA en un reactor de microondas, como se describe por Sames (Goikhman, R. et al., J. Am. Chem. Soc., 131: 3042 (2009)). La reducción Zinc/HOAc del nitropirazol seguida de amidación con un ácido carboxílico sustituido de manera apropiada proporciona **1f**. Después se lleva a cabo la macrociclación por metátesis de cierre de anillo utilizando el catalizador de rutenio Grubbs de segunda generación para producir **1g**. La hidrogenación de la olefina resultante y la escisión del grupo protector proporcionan la amina **1h**. Los compuestos de la fórmula **1h** pueden convertirse en compuestos de esta invención de acuerdo con los Esquemas 2 y 3.

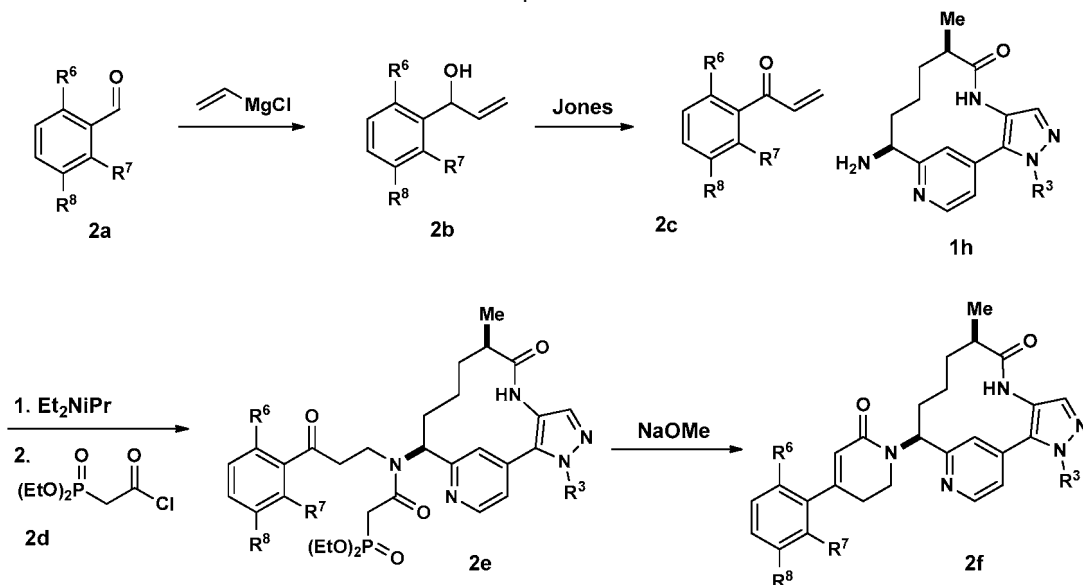
40



Los compuestos representativos de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2. Partiendo del aldehído **2a**, la adición de vinilo de Grignard (que produce alcohol alílico **2b**) seguida de oxidación, da vinil cetonas **2c**. La adición de Michael de las aminas del Esquema 1 seguida de acilación con **2d** proporciona compuestos **2e**, los cuales tras la ciclación con base proporcionan la dihidropiridona **2f**.

5

Esquema 2

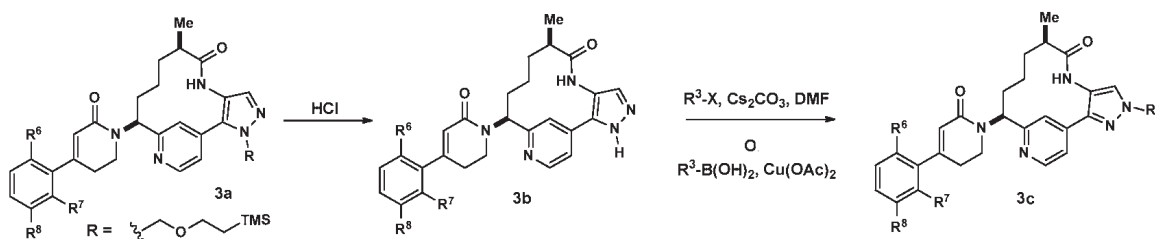


Los compuestos de esta invención que portan sustitución de pirazol regioquímica alternativa pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 3. Cuando R es un grupo protector adecuado (por ejemplo, trimetilsililetoximetilo), la desprotección de **3a** a **3b** puede ir seguida de alquilación con un haluro de alquilo en condiciones básicas o tras la reacción con un ácido borónico en presencia de sales de Cu (II) tales como Cu(OAc)₂. En la mayoría de casos, la alquilación se producirá para dar únicamente el producto mostrado en **3c**. En casos seleccionados, se forman productos del tipo mostrado en el Esquema 2 como un componente menor.

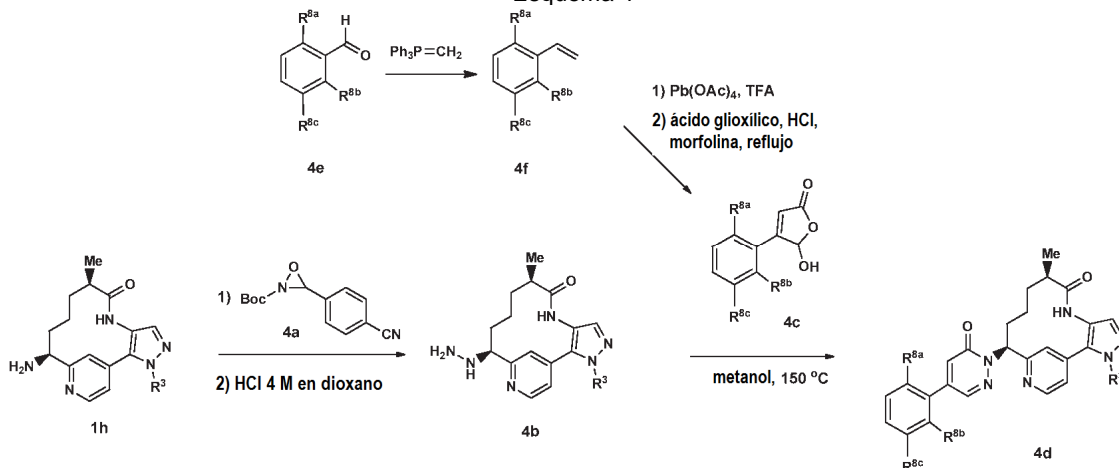
10

15

Esquema 3



Esquema 4

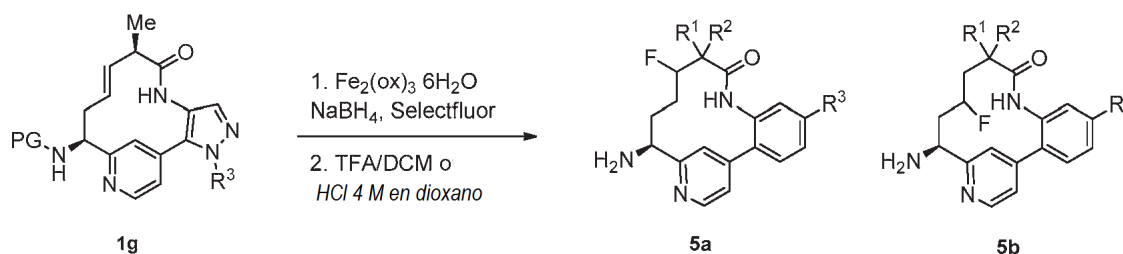


20

Los compuestos de piridazinona representativos de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4. Usando un procedimiento modificado descrito por Vidal (Chem. Eur. J., 3(10):1691 (1997)), puede hacerse reaccionar la amina **1h** con la oxaziridina **4a** para dar el derivado de hidrazina protegido con Boc. La desprotección con TFA en diclorometano o HCl 4 M en dioxano proporciona hidrazina **4b**. La condensación de la hidrazina **4b** y una hidroxifuranona sustituida de manera adecuada **4c** en metanol a temperaturas elevadas proporciona la piridazinona **4d**. Pueden prepararse derivados de hidroxifuranona sustituidos adecuados **4c** en dos etapas a partir del estireno **4f** de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por van Niel (J. Med. Chem., 48: 6004 (2005)). El estireno **4f** puede oxidarse con tetraacetato de plomo en TFA para dar el correspondiente derivado de acetaldehído seguido de condensación con ácido glioxílico en presencia de morfolina y ácido clorhídrico a elevadas temperaturas proporcionará **4c**.

Los intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en los que R² es -F pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5. La olefina **1g** puede someterse a hidrofluoración, produciendo hasta cuatro fluoruros de alquilo isoméricos. Después de la separación de los isómeros, la desprotección del grupo protector de amina se logra mediante la acción de TFA o HCl, como se ha mostrado previamente en el Esquema 1. El intermedio **5a** puede transformarse en compuestos de esta invención de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 2.

Esquema 5

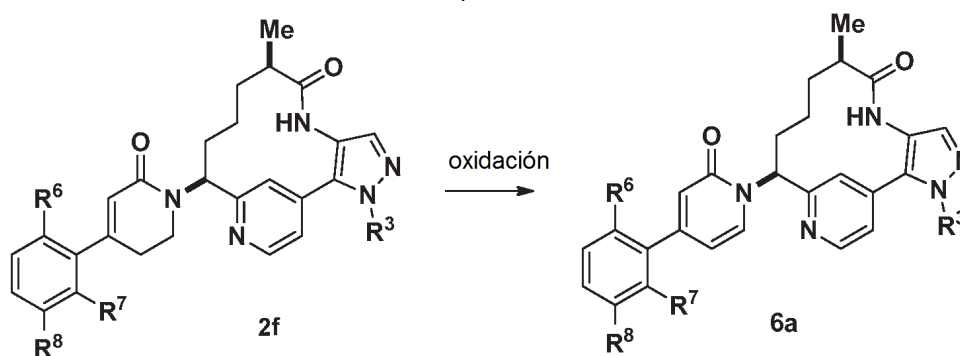


Los intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en los que R² es -F pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5. La olefina **1g** puede someterse a hidrofluoración, produciendo hasta cuatro fluoruros de alquilo isoméricos. Después de la separación de los isómeros, la desprotección del grupo protector de amina se logra mediante la acción de TFA o HCl, como se ha mostrado previamente en el Esquema 1. El intermedio **5a** puede transformarse en compuestos de esta invención de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 2.

Los compuestos de esta invención con piridona conectada al macrociclo (**6a**) pueden sintetizarse mediante oxidación de los compuestos **2f** con diversas condiciones de oxidación tales como CuI en DMSO o hidroperóxido de cumeno / catalizador de Pealman, como se muestra en el Esquema 6.

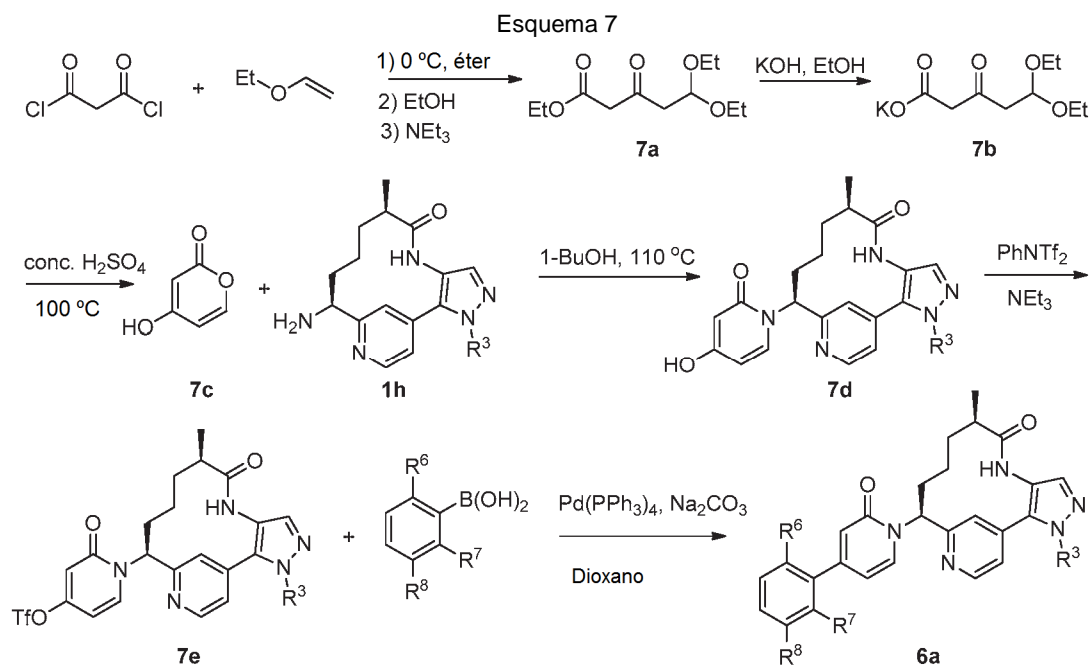
30

Esquema 6



Como alternativa, pueden sintetizarse compuestos (**6a**) de esta invención con piridona conectada al macrociclo como se muestra en el Esquema 7. El tratamiento de 1-etoxiprop-1-eno con dicloruro de malonilo seguido de inactivación con etanol proporciona el compuesto **7a**, que puede hidrolizarse a **7b** con KOH/EtOH. **7b** puede someterse a H₂SO₄ concentrado a alta temperatura para proporcionar **7c**, que puede reaccionar con **1h** para dar **7d**. **7d** puede convertirse en su triflato **7e**, y tras el acoplamiento de Suzuki con diversos ácidos borónicos, pueden prepararse compuestos **6a** de esta invención.

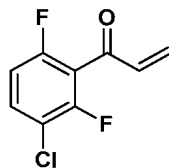
40



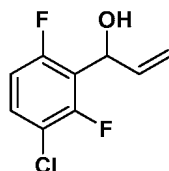
Intermedio 1

5

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



10 1A. Preparación de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol



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

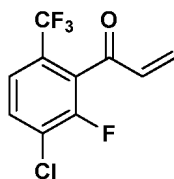
1B. Preparación de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona

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

30

Intermedio 2

Preparación de 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



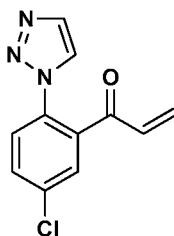
5

Se preparó 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al usado para la preparación del Intermedio 1 reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído con 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (ddd, $J=8,0, 7,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=8,5, 0,6$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J=17,6, 10,7$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 6,01 (dd, $J=17,7, 0,7$ Hz, 1H).

10

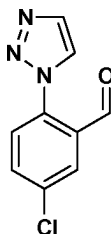
Intermedio 3

Preparación de 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona



15

3A. Preparación de 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído



20

Un vial con septo sellado con tapón se cargó con 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,0 g, 6,31 mmol), 1H-1,2,3-triazol (3,0 g, 43,4 mmol) y Cs_2CO_3 (2,260 g, 6,94 mmol). La solución espesa se calentó a 90 °C durante 1 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo una mezcla del producto deseado y material de partida de triazol sin reaccionar. Después de la adición de ~5-10 ml de agua, el producto precipitó. La filtración y secado al vacío proporcionó 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído en forma de un sólido de color blanco (0,52 g, 40 %). EM(IEN) m/z : 208,3 (M+H) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (s, 1H), 8,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J=8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,3$ Hz, 1H).

25

30 3B. Preparación de 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona

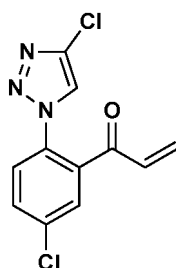
Se preparó 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al usado para la preparación del Intermedio 1 usando 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído. EM(IEN) m/z : 234,3 (M+H) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 6,25 (dd, $J=17,6, 10,7$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J=17,3, 0,6$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J=10,7, 0,6$ Hz, 1H).

35

Intermedio 4

Preparación de 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona

40



4A. Preparación de 2-azido-5-clorobenzaldehído

- 5 Se agitó una solución de 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,38 g, 8,70 mmol) y NaN_3 (0,58 g, 8,92 mmol) en DMF (4 ml) a 55 °C durante 8 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y agua y se acidificó después con HCl 1 N hasta pH 4. La capa orgánica se lavó con agua (3x) seguido de salmuera (3x), después se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Las capas orgánicas se concentraron después para producir 1,47 g de 2-azido-5-clorobenzaldehído (93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 10,30 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

4B. Preparación de 5-cloro-2-(4-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído

- 15 Se calentó una solución de 2-azido-5-clorobenzaldehído (386 mg, 2,126 mmol) y tributilestanilacetileno (0,646 ml, 2,126 mmol) en tolueno (5 ml) a 100 °C durante 5 h y después se enfrió a ta. Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente usando cromatografía de fase normal para producir 495 mg de 5-cloro-2-(4-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (43 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM(IEN) m/z : 498,1 (M+H) $^+$.

20 4C. Preparación de 5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído

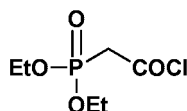
- A una solución de 5-cloro-2-(4-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (459 mg, 0,924 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió NCS (185 mg, 1,386 mmol) y la reacción se calentó después a 60 °C durante 15 h. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente usando cromatografía de fase normal para producir 117 mg de 5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (52 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) m/z : 242,0 (M+H, pico de isótopo de cloro)+.

4D. Preparación de 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona

- 30 Se preparó 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al usado para la preparación del Intermedio 1 reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído con 5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído. EM(IEN) m/z : 268,3 (M+H) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 17,6, 10,6$ Hz, 1H), 5,98 - 5,79 (m, 2H).

35 Intermedio 5

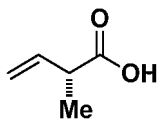
Preparación de (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo



- 40 A una solución de ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,1 ml, 0,622 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió $(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ 2 M en DCM (0,6 ml, 1,24 mmol), seguido de una gota de DMF. La reacción se agitó a ta durante 2,5 h y se concentró al vacío para producir (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4,24 (dc, $J = 8,4, 7,1$ Hz, 4H), 3,55 - 3,47 (d, $J = 21,46$ Hz, 2H), 1,42 - 1,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

45 Intermedio 6

Preparación de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico



6A. Preparación de (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona

5 A la solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (5,59 g, 55,9 mmol) y NMM (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) gota a gota. 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 le añadió nBuLi 2,5 M en hexano (20,49 ml, 51,2 mmol) gota a gota. 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

10 h, después el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). 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 (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (6,59 g, 55 %) en forma de un aceite incoloro. EM(IEN) *m/z*: 282,1 (M+Na)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,19 (m, 5H), 6,03 - 5,93 (m, 1H),

15 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. También se obtuvo el otro diastereómero, (R)-4-bencil-3-((S)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (4,6 g, 38 %), en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 260,1 (M+H)⁺.

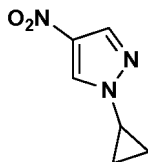
20 6B. Preparación de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico

A una solución transparente incolora de (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil) oxazolidin-2-ona (6,05 g, 23,33 mmol) en THF (146 ml) a 0 °C se le añadió CHCl₃ (3x). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. hasta pH~3 y después se extrajo con EtOAc (3x). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄,

25 se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (2,15 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s. a., 1H), 5,94 (ddd, *J* = 17,4, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 7

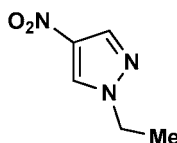
30

Preparación de 1-ciclopropil-4-nitro-1*H*-pirazol

35 Se añadió DCE (66 ml) a 4-nitro-1*H*-pirazol (1,5 g, 13,3 mmol), ácido ciclopropilborónico (2,28 g, 26,5 mmol), 2,2'-bipiridina (2,1 g, 13,3 mmol) y Na₂CO₃ (2,81 g, 26,5 mmol) en un RBF de 250 ml. Se purgó con Ar (3x). Se añadió Cu(OAc)₂ (2,41 g, 13,3 mmol) seguido de purgado con Ar. La reacción se calentó después en atmósfera de Ar durante 6 h. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de CELITE® y se concentró. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 1-ciclopropil-4-nitro-1*H*-pirazol (0,965 g, 47,5 %) en

40 forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 8

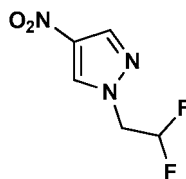
45 Preparación de 1-etil-4-nitro-1*H*-pirazol

Se preparó 1-etil-4-nitro-1*H*-pirazol de la misma manera a la usada para la preparación de 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol descrita en el Ejemplo 1D, sustituyendo EtI por MeI.

50

Intermedio 9

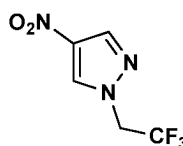
Preparación de 1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1*H*-pirazol



5 Se preparó 1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1*H*-pirazol de la misma manera a la usada para la preparación de 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol descrita en el Ejemplo 1D sustituyendo trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil por Mel. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,34 - 5,97 (m, 1H), 4,52 (td, *J*=13,5, 4,1 Hz, 2H).

Intermedio 10

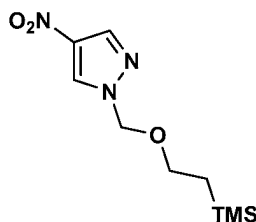
10 Preparación de 4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol



15 Se preparó 4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol de la misma manera a la usada para la preparación de 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol descrita en el Ejemplo 1D reemplazando 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano por Mel. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 4,77 (c, *J*=8,1 Hz, 2H).

Intermedio 11

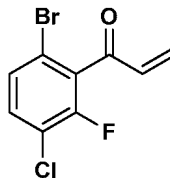
20 Preparación de 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol



25 Se preparó 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol de la misma manera a la usada para la preparación de 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol descrita en el Ejemplo 1D sustituyendo SEM-Cl por Mel. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,63 (dd, *J*=8,9, 7,8 Hz, 3H), 0,98 - 0,90 (m, 3H), 0,02--0,02 (m, 10H).

Intermedio 12

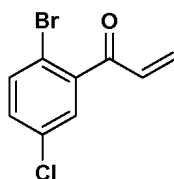
30 Preparación de 1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona



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

Intermedio 13

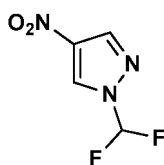
40 Preparación de 1-(2-bromo-5-clorofenil)prop-2-en-1-ona



5 Se preparó el Intermedio 13 a partir de 2-bromo-5-clorobenzaldehído usando los métodos descritos para la síntesis del Intermedio 1 a partir de 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído para producir 1-(2-bromo-5-clorofenil)prop-2-en-1-ona (1,4 g, 97 %) en forma de un aceite transparente incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (dd, *J*=8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 2H), 7,19 - 7,06 (m, 1H), 6,61 - 6,48 (m, 2H).

Intermedio 14

10 Preparación de 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol

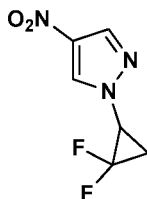


15 Se suspendió Cs₂CO₃ (14,41 g, 44,2 mmol) en una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (5,00 g, 44,2 mmol) y DMF (40 ml). Después de calentar hasta 120 °C durante 5 min, se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio sólido (13,48 g, 88 mmol) en 10 partes iguales durante 20 min. La reacción se completó después de 10 min más de calentamiento. La mezcla se añadió a un embudo de decantación que contenía 100 ml de agua y se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc proporcionó 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol (6,99 g, 42,9 mmol, rendimiento del 97 %)

20 en forma de un aceite transparente incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 - 7,05 (t, *J* = 60 Hz, 1H).

Intermedio 15

25 Preparación de 1-(2,2-difluorociclopropil)-4-nitro-1*H*-pirazol



30 15A. Preparación de 4-nitro-1-vinil-1*H*-pirazol

Se añadió 4-nitro-1*H*-pirazol (1 g, 8,84 mmol) y BTEAC (0,20 g, 0,884 mmol) a un vial que contenía DCE (5 ml) y NaOH ac. al 50 % (3,5 g, 44,2 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. La reacción se filtró, el filtrado se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal (gradiente de hexanos-EtOAc). Se aisló 4-nitro-1-vinil-1*H*-pirazol (0,87 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,02 (dd, *J*=15,6, 8,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J*=15,5, 1,9 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J*=8,8, 2,0 Hz, 1H).

35

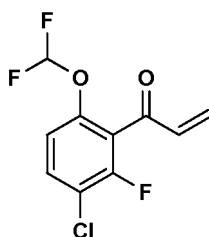
15B. Preparación de 1-(2,2-difluorociclopropil)-4-nitro-1*H*-pirazol

40 Se vertió lentamente (durante 20 min) 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de trimetilsililo (0,57 ml, 2,88 mmol) en una mezcla de 4-nitro-1-vinil-1*H*-pirazol (0,2 g, 1,44 mmol) y NaF (6 mg, 0,144 mmol) en benzoato de metilo (1 ml), y la solución se calentó a 105 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se completó. La mezcla se enfrió a ta y se sometió directamente a cromatografía de fase normal (gradiente de hexanos-EtOAc) para producir 1-(2,2-difluorociclopropil)-4-nitro-1*H*-pirazol (0,084 g, rendimiento del 30,9 %) en forma de un sólido cristalino de color

45 amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,18 (dddd, *J*=10,4, 8,4, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 2,40 - 2,10 (m, 2H).

Intermedio 16

50 Preparación de 1-(3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona



16A. Preparación de 3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzaldehído

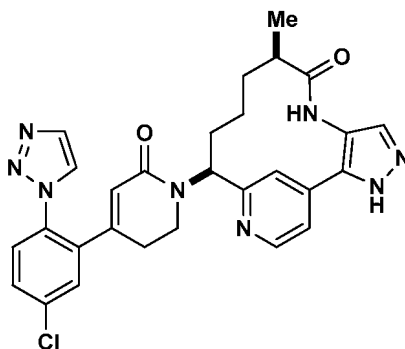
- 5 A una solución de 1-cloro-4-(difluorometoxi)-2-fluorobenceno (400 mg, 2,04 mmol) en THF (8 ml) a -78 °C se le añadió LDA en THF/heptano/etilbenceno (1,4 ml, 2,4 mmol) gota a gota. Después de continuar agitando a la misma temperatura durante 20 min, se añadió DMF (0,2 ml, 2,44 mmol) en una porción y la agitación se continuó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió HOAc (0,47 ml, 8,14 mmol) seguido de agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo después con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para producir 3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzaldehído (120 mg, 21 %) en forma de un aceite incoloro transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=8,9, 8,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,9, 1,2 Hz, 1H), 6,87 - 6,39 (t, *J* = 72 Hz, 1H).

16B. Preparación de 1-(3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona

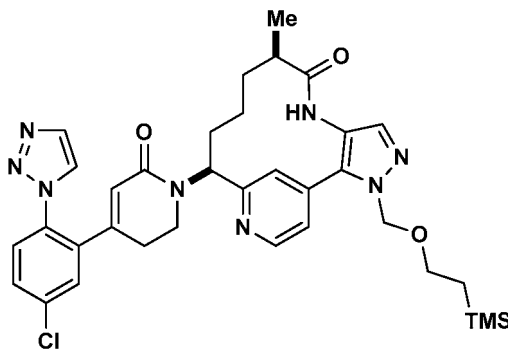
- 15 Se preparó 1-(3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona a partir de 3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzaldehído usando los métodos descritos para la síntesis del Intermedio 1 a partir de 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído para producir 3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzaldehído (0,04 g, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite transparente incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, *J*=8,9, 8,1 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 6,63 - 6,30 (t, *J* = 73 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,10 (d, *J*=17,6 Hz, 1H).

Intermedio 17

- 25 Preparación de 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 30 17A. Preparación de 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 35 Se preparó 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo

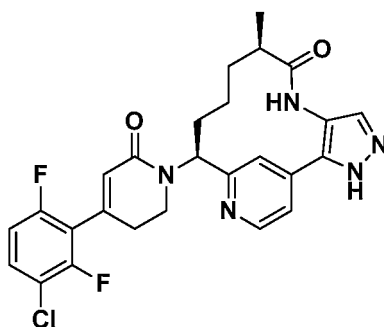
con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol con 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol, Intermedio 11.

17B. Preparación de 13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se trató inmediatamente con HCl para producir 13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,69 - 8,64 (m, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 5,87 - 5,82 (m, 1H), 5,56 - 5,50 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 3H), 2,10 - 1,93 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 3H). EM(IEN) *m/z*: 543,6 (M+H)⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 4,71 min, pureza = >99,5 %.

Intermedio 18

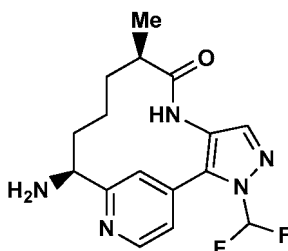
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Se preparó (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de una manera similar a 13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, Intermedio 17, sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona para producir (0,5 mg, 11 %) EM(IEN) *m/z*: 512,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,68 - 8,59 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 1H), 6,19 - 6,09 (m, 1H), 5,75 - 5,61 (m, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 2H), 2,82 - 2,59 (m, 3H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,45 - 1,26 (m, 2H), 1,25 - 1,18 (m, 2H), 1,14 (d, *J*=6,9 Hz, 5H). HPLC analítica (Método A): TR = 5,67 min, pureza = 100 %.

Intermedio 19

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



19A. Preparación de 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol

Se suspendió Cs₂CO₃ (14,41 g, 44,2 mmol) en una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (5,00 g, 44,2 mmol) y DMF (40 ml). Después de calentar hasta 120 °C durante 5 min, se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio sólido (13,48 g, 88 mmol) en 10 partes iguales durante 20 min. La reacción se completó después de 10 min más de calentamiento. La mezcla se añadió a un embudo de decantación que contenía 100 ml de agua y se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc proporcionó 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol (6,99 g, 42,9 mmol, rendimiento del 97

%) en forma de un aceite transparente incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 - 7,05 (t, J = 60 Hz, 1H).

19B. Preparación de (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A un RBF de 500 ml purgado con N₂, se le añadió (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 1C, (10 g, 35,4 mmol), 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol, Intermedio 14, (6,34 g, 38,9 mmol) y dioxano (100 ml). La solución se burbujeó con N₂ durante 5 min y se añadieron Pd(OAc)₂ (0,40 g, 1,7 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (1,27 g, 3,5 mmol), K₂CO₃ (14,7 g, 106 mmol) y PvOH (1,08 g, 10,61 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 min. Después se calentó a 100 °C durante 3 h. Se añadió agua (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo después con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc proporcionó (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (12,91 g, 31,5 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite ligeramente amarillo. EM(IEN) *m/z*: 410,4 [M-H]⁺. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,80 (dd, J=5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,27 - 6,91 (t, J=58 Hz, 1H), 5,79 - 5,63 (m, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 2H), 4,92 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,46 (s. a., 9H).

19C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A un RBF de 100 ml de 3 bocas se le añadió una solución de (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,78 g, 1,90 mmol) en MeOH (12 ml) y una solución de NH₄Cl (1,02 g, 19 mmol) en agua (3 ml). A la solución se le añadió Fe (0,53 g, 9,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. Se añadió agua (50 ml). Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE® y se aclaró con MeOH (200 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH proporcionó (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,585 g, 1,54 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite. EM(IEN) *m/z*: 380,1 [M-H]⁺. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,70 (dd, J=5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,28 - 6,97 (t, J=58 Hz, 1H), 5,80 - 5,66 (m, 1H), 5,65 - 5,53 (m, 1H), 5,13 - 5,03 (m, 2H), 4,87 (s a, 1H), 3,22 (s a, 2H), 2,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 9H).

19D. Preparación de ((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

A un RBF de 250 ml de 3 bocas purgado con N₂ se le añadió una solución de (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (5 g, 13,18 mmol) y EtOAc (50 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se le añadieron ácido (R)-2-metilbut-3-enico, Intermedio 6, (1,72 g, 17,13 mmol), piridina (4,26 ml, 52,7 mmol) y T3P® (23,54 ml, 39,5 mmol). Se retiró el baño de refrigeración y la solución se dejó calentar hasta ta y después se agitó durante un periodo de 20 h. Se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc dio ((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metil-but-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (5,69 g, 12,33 mmol, rendimiento del 94 %). EM(IEN) *m/z*: 462,2 [M-H]⁺. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,75 (dd, J=5,0, 0,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,32 (t, J=59 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,97 - 5,85 (m, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,56 - 5,44 (m, 1H), 5,28 - 5,19 (m, 2H), 5,12 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 1,48 - 1,43 (s, 9H), 1,33 (d, J=6,8 Hz, 3H).

19E. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A un RBF de 2 l de 3 bocas purgado con N₂ se le añadió una solución de ((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (3 g, 6,50 mmol) en EtOAc (1300 ml). La solución se burbujeó con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador Grubbs de segunda generación (1,38 g, 1,63 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a ta, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH para producir *N*-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (2,13 g, 4,91 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color tostado. EM(IEN) *m/z*: 434,4 [M-H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,27 (t, J=58 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,49 - 6,39 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,80 (s a, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,51 (s, 9H),

1,19 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

19F. Preparación de *N*-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

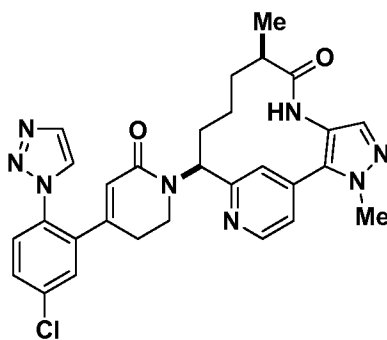
5 Se añadió Pd sobre carbono (0,60 g, 0,570 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr de 250 ml que contenía una solución de *N*-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,46 g, 5,68 mmol) en EtOH (100 ml). El matraz se purgó con N₂ y se presurizó a 379,21 kpa (55 psi) de H₂ dejándolo en agitación durante 18 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para producir *N*-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,17 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color tostado. EM(IEN) m/z : 436,3 [M-H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,96 (t, $J=58$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,62 (s a, 1H), 1,88 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,77 - 1,59 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 9H), 1,15 (d, $J = 18,2$ Hz, 2H), 0,83 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

19G. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

20 Se añadió HCl 4 N en dioxano (3,88 ml, 15,5 mmol) a una solución de *N*-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,25 g, 5,2 mmol) en MeOH (10 ml). La reacción se dejó en agitación a ta durante 2 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió NH₃ 7 N en MeOH (13,3 ml, 93,0 mmol). Después de 5 min, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (80 ml) y se filtró el sólido que se formó. El filtrado se concentró para producir (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,3 g, 3,88 mmol, rendimiento del 75 %). EM(IEN) m/z : 336,3 [M-H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,94 (t, $J=58$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J=10,2, 5,1$ Hz, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 1H), 0,85 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

30 Ejemplo 1

Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



35

1A. Preparación de (S,E)-*N*-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfenamida

40 A una solución de S(-)-*t*-butil-sulfenamida (0,856 g, 7,06 mmol) en DCM (14,13 ml) se le añadió secuencialmente CuSO₄ (2,481 g, 15,54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído (1,0 g, 7,06 mmol). 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 transparente de color pardo. La concentración dio un aceite de color pardo que pesaba 1,85 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1,31 g de (S,E)-*N*-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfenamida en forma de un aceite transparente de color amarillo. EM(IEN) m/z : 245,0 (M+H)⁺.

45

1B. Preparación de (S)-*N*-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfenamida

50 A una mezcla enfriada (0-5 °C) de InCl₃ (13,56 g, 61,3 mmol) en THF (170 ml) se le añadió gota a gota durante 30 min una solución de bromuro de alilmagnesio 1 M en Et₂O (62 ml, 61,3 mmol). La reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h a ta, se añadió una solución de (S,E)-*N*-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfenamida (10 g, 40,9 mmol) en EtOH (170 ml). Después de 2-3 h, la reacción se concentró al vacío a 50-55 °C. El material en bruto se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar (S)-*N*-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfenamida (13,5 g, 106 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM(IEN) m/z : 287,2 (M+H)⁺.

55

1C. Preparación de 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió (S)-*N*-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (75 g, 261 mmol) en MeOH (1500 ml). Se añadió HCl ac. 6 N (750 ml, 4,5 mol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (2 l), se lavó con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se basificó con NaHCO₃ sat, se extrajo en EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío a 50-55 °C para dar el producto en bruto (43 g, 90 %). EM(IEN) *m/z*: 183,2 (M+H)⁺. El producto en bruto (42 g, 230 mmol) se disolvió en DCM (420 ml) y se añadió Et₃N (32,1 ml, 230 mmol) seguido de adición gota a gota de BOC₂O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h. La reacción se diluyó con exceso de DCM (1 l), se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó después usando cromatografía sobre gel de sílice para dar 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (61 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM(IEN) *m/z*: 283,2 (M+H)⁺.

1D. Preparación de 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol

A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (2,5 g, 22,11 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (0,973 g, 24,32 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 5 min. A esta suspensión se le añadió después Mel (1,382 ml, 22,11 mmol) y se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró, seguido de purificación usando cromatografía de fase normal para producir 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol en forma de un sólido de color blanco (1,9 g, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

1E. Preparación de (1-(4-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A un vial a presión se le añadió 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (3,0 g, 10,61 mmol), 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol, (1,348 g, 10,61 mmol), di(adamant-1-il)(butil)fosfina (1,141 g, 3,18 mmol), ácido piválico (0,369 ml, 3,18 mmol) y K₂CO₃ (4,40 g, 31,8 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió después DMF (21 ml) y el vial se purgó con Ar (3x). A esta mezcla se le añadió después Pd(OAc)₂ (0,476 g, 2,122 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se repartió entre LiCl ac. al 10 % (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó después usando cromatografía de fase normal para producir 1,2 g de (1-(4-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (29 %) en forma de un aceite de color pardo. EM(IEN) *m/z*: 374,4 (M+H)⁺.

1F. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Una solución de (1-(4-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,2 g, 3,21 mmol) en MeOH (10 ml) y AcOH (1 ml) se calentó en un baño de aceite a 60 °C. A la solución transparente anterior se le añadió Zn lentamente (0,420 g, 6,43 mmol) y se dejó en agitación a la misma temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró después a través de CELITE® y se concentró para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó después usando cromatografía de fase normal para producir 0,88 g de (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (76 %) en forma de un aceite de color pardo pálido. EM(IEN) *m/z*: 344,4 (M+H)⁺.

1G. Preparación de ((S)-1-(4-(1-metil-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico, Intermedio 6, (385 mg, 3,84 mmol), (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (880 mg, 2,56 mmol) y piridina (0,620 ml, 7,69 mmol) en EtOAc (40 ml) a -10 °C en Ar se le añadió T3P® (50 % en peso en EtOAc) (3,05 ml, 5,12 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C y se dejó calentar gradualmente hasta ta. La mezcla de reacción se dejó después en agitación a ta durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc seguido de lavado con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, se purificó el producto en bruto usando cromatografía de fase normal para producir 0,6 g de ((S)-1-(4-(1-metil-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (52 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM(IEN) *m/z*: 426,5 (M+H)⁺.

1H. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Una solución de ((S)-1-(4-(1-metil-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1,410 mmol) en DCE (18 ml) se purgó burbujando Ar dentro de la mezcla de reacción. Después se añadió catalizador Grubbs de segunda generación (480 mg, 0,564 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar y se evacuó de nuevo (3x). Después, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un vial para microondas durante

30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal para producir 118 mg de *N*-[(9R,10E,13 S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (20 %) en forma de un aceite de color pardo. EM(IEN) *m/z* 398,5 (M+H)⁺.

5 11. Preparación de *N*-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

10 A una solución desgasificada de *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (118 mg, 0,297 mmol) en EtOH (12 ml) se le añadió Pd sobre carbono (31,6 mg, 0,030 mmol) y la mezcla de reacción se agitó después en H₂ a 379,21 Kpa (55 psi) durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró después a través de CELITE® y se concentró para producir *N*-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (92 mg, 72 %) en forma de un aceite de color pardo. EM(IEN) *m/z* 400,4 (M+H)⁺.

15 1J. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

20 A una solución de *N*-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (92 mg, 0,230 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml, 12,00 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 86 mg de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona en forma de un sólido de color amarillo. EM(IEN) *m/z*: 300,4 (M+H)⁺.

25 1K. Preparación de (9R,13S)-13-({3-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-oxopropil}amino)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4, 14,16-pentaen-8-ona

30 A una solución de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (34 mg, 0,091 mmol) y 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona (21,34 mg, 0,091 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIEA (16 µl, 0,092 mmol). Después, la reacción se agitó a ta durante 15 min. Al finalizar los 15 min, la mezcla de reacción en bruto se usó en la siguiente etapa. EM(IEN) *m/z*: 533,4 (M+H)⁺.

35 1L. Preparación de [(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamoil)metil]fosfonato de [(3-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-oxopropilo)

A la mezcla de reacción en bruto, (9R,13S)-13-({3-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-oxopropil}amino)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (49 mg, 0,092 mmol) a 0 °C se le añadió (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (276 µl, 0,276 mmol) y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a ta y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó después usando 0,2 ml de H₂O seguido de purificación usando HPLC de fase inversa. Después se concentraron las fracciones deseadas usando un BIOTAGE® V10 para dar 43 mg de [(3-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-oxopropil}){(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamoil)metil]fosfonato en forma de un aceite transparente. EM(IEN) *m/z*: 711,4 (M+H)⁺.

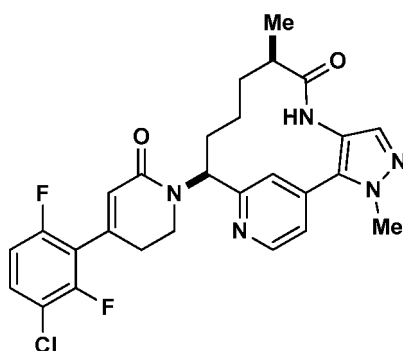
45 1M. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de [(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamoil)metil]fosfonato de [(3-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-oxopropilo) (43 mg, 0,060 mmol) en MeOH (1,5 ml) a 0 °C se le añadió NaOMe (52,3 mg, 0,242 mmol). El baño de hielo se retiró y se continuó agitando a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó después con HCl 1 N (0,05 ml) y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó después usando HPLC de fase inversa para proporcionar 21 mg de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,76 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 5,39 (dd, *J*=12,5, 3,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,42 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,07 - 1,02 (m, 3H). EM(IEN) *m/z*: 557,4 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 5,82 min, pureza = >95 %; Ki de factor XIa = 1,8 nM, Ki de caliceína plasmática = 24 nM.

60 Ejemplo 2

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

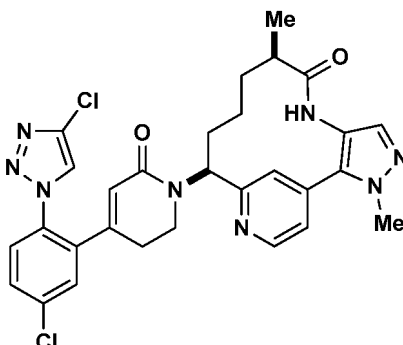
65



5 Se preparó (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,10 (td, J=9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,56 (dd, J=12,5, 3,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,70 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,21 (s, 2H), 1,10 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM(IEN) m/z: 526,4 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,97 min, pureza = >95 %; Ki de factor Xla = 10 nM, Ki de caliceína plasmática = 30 nM.

Ejemplo 3

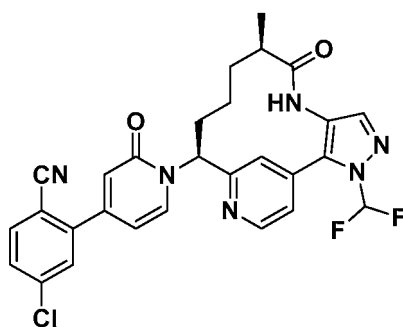
15 Preparación de (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



20 Se preparó (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, con 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 4. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,55 (dd, J=12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 2,60 (d, J=5,7 Hz, 1H), 2,26 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,18 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 1H), 1,45 - 1,31 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,6 Hz, 2H), 1,13 - 1,08 (m, 3H). EM(IEN) m/z: 591,3 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,69 min, pureza = >95 %; Ki de factor Xla = 0,12 nM, Ki de caliceína plasmática = 6 nM.

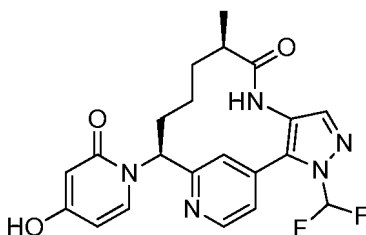
Ejemplo 4

30 Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}benzotrilo



4A. Preparación de (9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

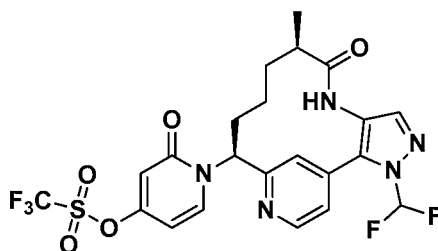
5



A una solución de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,060 g, 0,178 mmol), Intermedio 19, 4-hidroxi-2H-piran-2-ona, en un vial se le añadió nBuOH (0,8 ml) y agua (0,2 ml). El recipiente se tapó y se calentó a 110 °C durante 15 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar (9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0055 g, 7,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM(IEN) *m/z*: 430,0 (M+H).

15

4B. Preparación de trifluorometanosulfonato de 1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo



20

A un vial que contenía (9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5,5 mg, 0,013 mmol), 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (5,49 mg, 0,015 mmol) se le añadió Et₃N (5,36 µl, 0,038 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 1 h a ta, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar trifluorometanosulfonato de 1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo (1,8 mg, rendimiento del 25,03 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM(IEN) *m/z*: 562,08 (M+H).

25

4C. Preparación de trifluoroacetato de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}benzocnitrilo

30

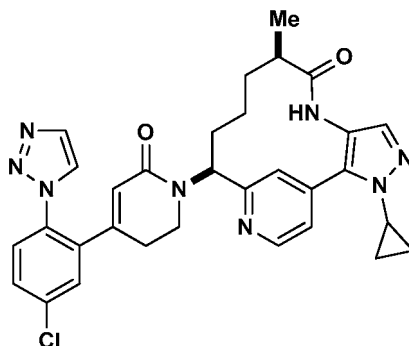
A una solución de dioxano (0,15 ml) de trifluorometanosulfonato de 1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo (1,8 mg, 3,21 µmol), ácido (5-cloro-2-cianofenil)borónico (0,698 mg, 3,85 µmol) se le añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (3,21 µl, 6,41 µmol). La solución se purgó con Ar y se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,370 mg, 0,321 µmol). La reacción se purgó con Ar durante varios minutos, después se tapó y se calentó a 100 °C durante 3 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar trifluoroacetato de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}benzocnitrilo (1,62 mg, 2,370 µmol, rendimiento del 73,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 549,4 (M+H). RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 6,9 Hz,

40

1H), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 7,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J = 13,1, 4,3$ Hz, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,70 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,70 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,66 min, pureza = >99 %; Ki de factor Xla = 3,2 nM, Ki de caliceína plasmática = 19 nM.

Ejemplo 5

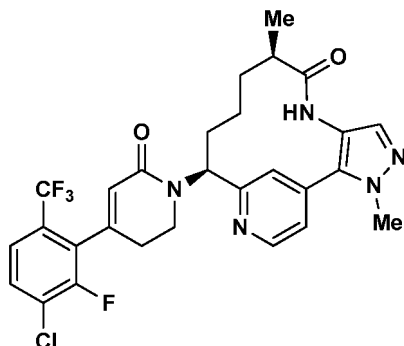
Preparación de 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-ciclopropil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Se preparó 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-ciclopropil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-metil-4-nitro-1H-pirazol, Ejemplo 1D, con 1-ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol, Intermedio 7. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 3H), 7,59 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,84 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,56 - 5,48 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,53 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 1,28 - 1,18 (m, 1H), 1,16 - 1,03 (m, 8H). EM(IEN) m/z : 583,5 (M+H)⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 6,11 min, pureza = 98 %; Ki de factor Xla = 1,4 nM, Ki de caliceína plasmática = 52 nM.

Ejemplo 6

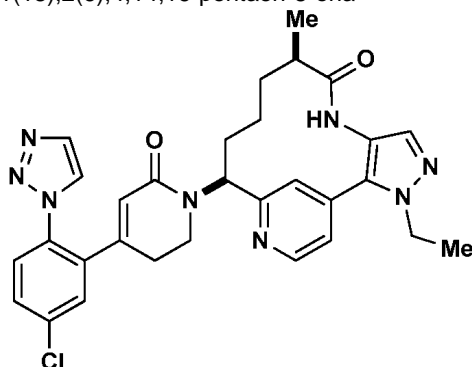
Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-trifluorometil]fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Se preparó (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-trifluorometil]fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,74 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 5,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,47 (dd, $J = 12,5, 3,7$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,65 (s a, 2H), 2,55 - 2,44 (m, 2H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,13 (s a, 2H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). EM(IEN) m/z : 576,1 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,27 min, pureza = 97 %; Ki de factor Xla = 1,7 nM, Ki de caliceína plasmática = 7 nM.

Ejemplo 7

Preparación de 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-etil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



5

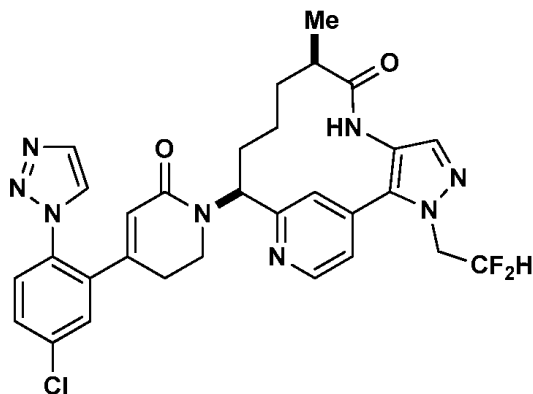
Se preparó 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-etil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-metil-4-nitro-1H-pirazol con 1-etil-4-nitro-1H-pirazol, Intermedio 8. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (dd, J=5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,48 (dd, J=12,5, 3,7 Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,0 Hz, 2H), 3,51 (dd, J=7,9, 6,2 Hz, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,30 - 2,10 (m, 3H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 1,52 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,17 (s a, 2H), 1,10 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM(IEN) m/z: 571,2 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,150 min, pureza = 97 %; Ki de factor Xla = 1,3 nM, Ki de calicreína plasmática = 41 nM.

15

Ejemplo 8

Preparación de 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2,2-difluoroetil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

20



Se preparó 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2,2-difluoroetil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-metil-4-nitro-1H-pirazol con 1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1H-pirazol, Intermedio 9. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 8,82 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (dd, J=5,5, 1,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 3H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 6,48 - 6,15 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,49 (dd, J=12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,85 - 4,72 (m, 2H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,59 (td, J=13,8, 8,3 Hz, 1H), 1,43 - 1,31 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 1H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3H). EM(IEN) m/z: 607,2 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,521 min, pureza = 97 %; Ki de factor Xla = 11 nM, Ki de calicreína plasmática = 90 nM.

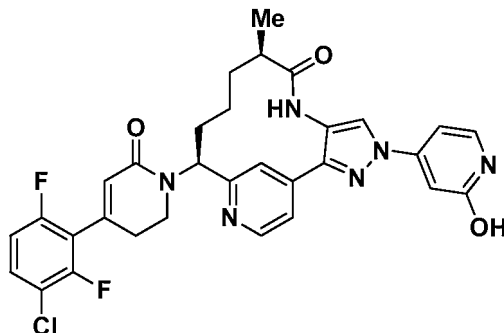
25

30

Ejemplo 9

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

5



9A. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

10

Se añadieron (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,045 g, 0,088 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,013 g, 0,088 mmol), 4-yodo-2-metoxipiridina (0,041 g, 0,176 mmol), CuI (3,4 mg, 0,018 mmol), Cs₂CO₃ (0,057 g, 0,176 mmol) y DMF (2 ml) a un vial para microondas. La mezcla se desgasificó después y se volvió a llenar con Ar (3x). Tras sellar la tapa del microondas, la reacción se calentó a 125 °C durante 30 min en el microondas. La mezcla se purificó por cromatografía de fase inversa para producir (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (5,9 mg, 11 %). EM(IEN) *m/z*: 619,4 (M+H). RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,74 - 5,62 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 2,77 - 2,61 (m, 3H), 2,20 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,64 - 1,50 (m, 1H), 1,42 - 1,27 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,85 - 0,65 (m, 1H). HPLC analítica (método C): TR = 1,64 min, pureza = 100 %.

15

20

9B. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

25

Se disolvió (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (30 mg, 0,048 mmol) en THF (2 ml), y se añadió HCl conc. (500 µl, 6,00 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 8 h. Después, la reacción se enfrió a ta y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para producir (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-4-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 32 %). EM(IEN) *m/z*: 605,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80 - 8,71 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,18 - 6,12 (m, 1H), 5,68 - 5,60 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,22 min, pureza = 96 %. Ki de factor XIa = 14 nM, Ki de caliceína plasmática = 14 nM.

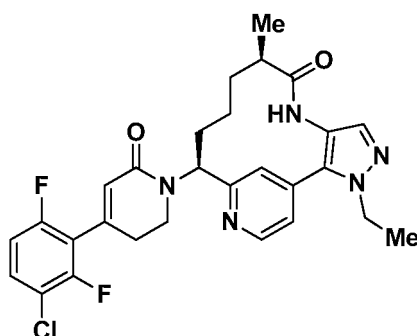
30

35

Ejemplo 10

40

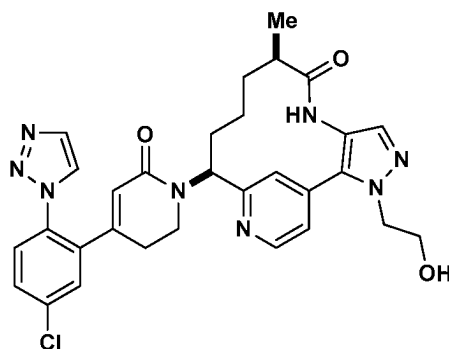
Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-etil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



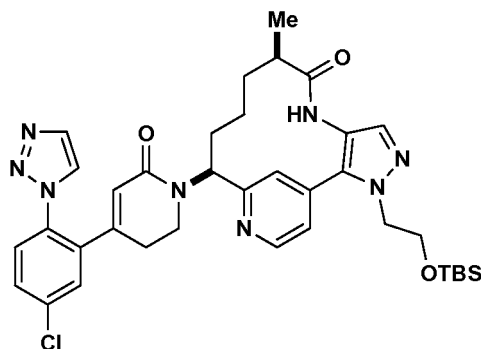
Se preparó (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-etil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 1, y sustituyendo 1-metil-4-nitro-1H-pirazol con 1-etil-4-nitro-1H-pirazol, Intermedio 8. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 8,84 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (dd, J=5,7, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (td, J=8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,12 (td, J=9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,56 (dd, J=12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,43 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 1,88 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,53 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,22 (s a, 2H), 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM(IEN) m/z: 540,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 11,04 min, pureza = 97 %. Ki de factor XIa = 14 nM, Ki de caliceína plasmática = 50 nM.

Ejemplo 11

Preparación de 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



11A. Preparación de 3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Se añadió DMF (0,7 ml) a un vial que contenía 4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol, 4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol, Intermedio 10, (0,02 g, 0,037 mmol), Cs₂CO₃ (0,024 g, 0,074 mmol) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0,026 g, 0,110 mmol). La suspensión se calentó a 75 °C durante 25 min y después se concentró a ta. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa.

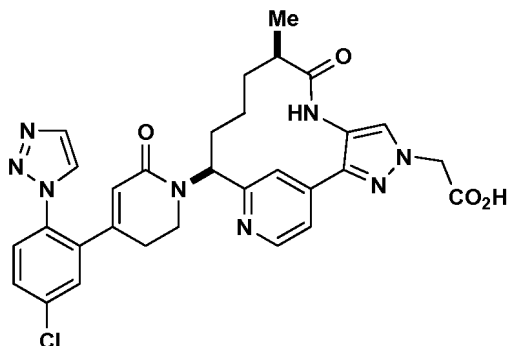
11B. Preparación de 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A 3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se le añadió MeOH (0,7 ml) y HCl conc. (0,05 ml, 0,60 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir 13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 8,22 μmol, rendimiento del 22,2 %). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,76 - 8,70 (m, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,60 (s, 3H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,59 - 5,50 (m, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 3H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 3H), 1,99 - 1,81 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 1,12 - 1,08 (m, 3H). EM(IEN) m/z: 587,5 (M+H)⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 5,33 min, pureza = 96 %, Ki de factor XIa = 5,5 nM, Ki de caliceína plasmática = 140 nM.

Ejemplo 12

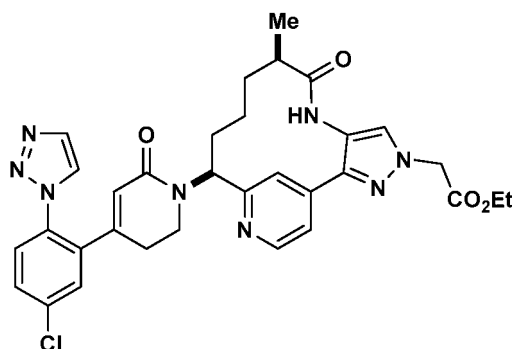
Preparación de ácido 2-(13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il)acético

5



12A. Preparación de 2-(13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il)acetato

10



Se preparó 2-(13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il)acetato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 11 sustituyendo (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano con 2-bromoacetato de etilo. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 5,89 - 5,82 (m, 1H), 5,48 - 5,38 (m, 1H), 5,17 - 5,13 (m, 2H), 4,34 - 4,23 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,32 (s, 4H), 1,26 - 1,20 (m, 3H). EM(IEN) *m/z*: 629,4 (M+H)⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 5,33 min, pureza = 96 %.

15

20

12B. Preparación de ácido 2-(13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il)acético

25

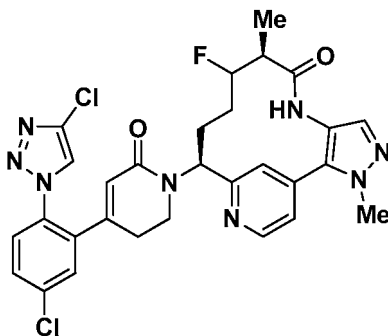
30

35

A una solución de 2-(13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il)acetato (16 mg, 0,025 mmol) en THF (1 ml) se le añadió LiOH (0,216 ml, 0,432 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por purificación por HPLC de fase inversa para proporcionar 9,5 mg de ácido 2-(13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il)acético (50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (dd, *J*=5,9, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,90 - 7,89 (m, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 3H), 5,82 (s, 1H), 5,42 (dd, *J*=11,2, 3,3 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,34 - 1,94 (m, 5H), 1,79 - 1,64 (m, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,19 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). EM(IEN) *m/z*: 601,4 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 4,99 min, pureza = >95 %; K_i de factor X_{1a} = 14 nM, K_i de caliceína plasmática = 480 nM.

Ejemplo 13

Preparación de trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, isómero A



10 13A. Preparación de *N*-[(9S,13S)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert* butilo

15 En un RBF de 250 ml, se agitó Fe₂(C₂O₄)₃·6H₂O (449 mg, 0,928 mmol) en agua (20 ml) en un baño de agua templada hasta disolución en forma de una solución transparente de color amarillo. Se añadió SELECTFLUOR® (329 mg, 0,928 mmol), seguido de adición de *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (123 mg, 0,309 mmol), que se preparó como en el Ejemplo 1, en ACN (20 ml), seguido de adición de NaBH₄ (94 mg, 2,476 mmol) en porciones y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄OH ac. al 28 %- 30 % (10 ml), se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (200 ml, 3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa, seguida de neutralización, dio *N*-[(9S,13S)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (35,4 mg, 27 %), en forma de un sólido de color blanco y en forma de una mezcla de estereoisómeros y regiodiastereómeros. EM(IEN) *m/z*: 418,1 (M+H).

25 13B1 y 13B2. Preparación de *N*-[(9S,13S)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il] carbamato de *tert*-butilo, isómero A (13B1), y *N*-[(9S,13S)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il] carbamato de *tert*-butilo, isómero B (13B2)

30 Se resolvió *N*-[(9S,13S)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (35,4 mg), una mezcla de diastereómeros, por separación quiral SFC. Columna: Lux Cellulose-4 5μ, 21 x 250 mm, 5 μ. Fase móvil: MeOH al 15 %-DEA al 0,1 % / CO₂ al 85 %, Condiciones de flujo: 45 ml/min, 150 Bar, 40 °C. La 1^a fracción de pico dio 20 mg de 13B1 en forma de un sólido de color blanco que se etiquetó como isómero individual A; y la 2^a fracción de pico se concentró para dar 10 mg de 13B2 en forma de un sólido de color blanco que se etiquetó como isómero individual B.

35 13C. Preparación de trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, isómero A

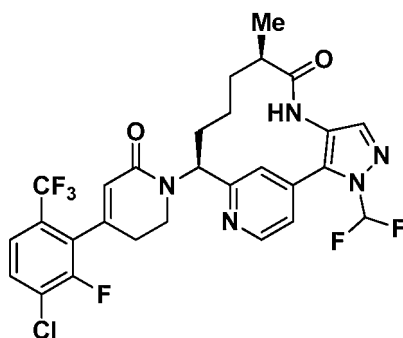
40 Se preparó trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, isómero A (0,0150 g, 61 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, usando 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona y *N*-[(9S,13S)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo. EM(IEN) *m/z*: 609,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,47 - 7,44 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,67 (dd, *J*=12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,27 - 5,09 (m, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,70 (ddd, *J*=12,5, 9,7, 5,1 Hz, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 1H), 0,93 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,62 - 0,40 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,16 min, pureza = >99 %; Ki de factor XIa = 0,1 nM, Ki de caliceína plasmática = 6 nM.

50

Ejemplo 14

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

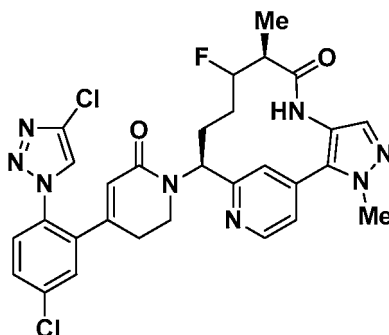
55



5 Se preparó (9R,13S)-13-(4-[[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (25 mg, 53 %) de una manera similar a la del Ejemplo 1 usando 1-(difluorometil)-4-nitro-1H pirazol, Intermedio 14 y -(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 2. EM(IEN) *m/z*: 612,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,87 - 8,73 (m, 1H), 7,82 - 7,36 (m, 7H), 5,93 (s, 1H), 5,66 - 5,52 (m, 1H), 4,23 - 4,03 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 2,73 - 2,46 (m, 3H), 2,34 - 2,17 (m, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 1,38 - 1,18 (m, 3H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 4H), 0,85 - 0,71 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,88 min, pureza = 94 %; Ki de factor X1a = 1 nM, Ki de caliceína plasmática = 110 nM.

Ejemplo 15

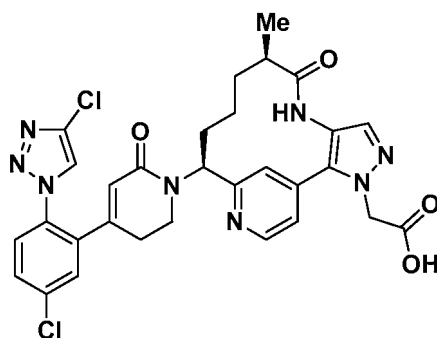
15 Preparación de trifluoroacetato de (9S,13S)-13-(4-[[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, isómero B



20 Se preparó trifluoroacetato de (9S,13S)-13-(4-[[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, isómero B (0,0081 g, 62 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 13, reemplazando *N*-[[9S,13S)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo con *N*-[[9S,13S)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo, isómero B, preparado como el Intermedio 13B2. EM(IEN) *m/z*: 609,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,80 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,72 (dd, *J*=5,5, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,59 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,54 (m, 2H), 5,84 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J*=12,9, 2,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,82 - 2,53 (m, 2H), 2,33 - 1,86 (m, 4H), 1,22(d, *J*=6,6 Hz, 3H) HPLC (método A): TR = 7,29 min, pureza = >95 %; Ki de factor X1a = 19 nM, Ki de caliceína plasmática = 450 nM.

Ejemplo 16

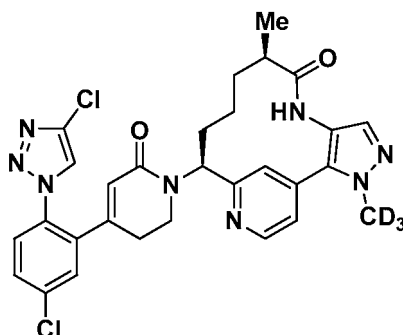
35 Preparación de ácido 2-[(9R, 13S)-13-(4-[[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético



Una solución de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2-hidroxi-etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,025 g, 0,040 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 35, en acetona (2 ml) se enfrió a 0 °C. A esta mezcla enfriada se le añadió después solución de reactivo de Jones 2,86 molar (0,028 ml, 0,080 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a ta durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se inactivó después con 0,5 ml de IPA y se concentró. El residuo resultante se purificó por purificación por HPLC prep. para proporcionar trifluoroacetato del ácido 2-[(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (4,5 mg, 5,70 μmol, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 8,74 - 8,65 (m, 1H), 8,47 - 8,44 (m, 1H), 7,68 - 7,47 (m, 6H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (dd, J=12,8, 3,7 Hz, 1H), 5,20 - 5,06 (m, 2H), 4,21 - 4,07 (m, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 2H), 2,62 - 2,49 (m, 2H), 2,30 - 2,05 (m, 3H), 1,99 - 1,77 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 1H), 1,43 - 1,16 (m, 3H). EM(IEN) m/z: 635,4 [M-H]⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 6,74 min, pureza = >95,0 %; Ki de factor Xla = 0,19 nM, Ki de caliceína plasmática = 17 nM.

Ejemplo 17

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



17A. Preparación de 1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol

Se añadió DIAD (5,59 ml, 28,7 mmol) a una solución de 4-nitro-1H-pirazol (2,5 g, 22,11 mmol), CD₃OD (0,898 ml, 22,11 mmol) y Ph₃P (unido a resina) (8,84 g, 26,5 mmol) en THF (40 ml) y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH para proporcionar 1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol (1,92 g, 14,76 mmol, rendimiento del 66,7 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) m/z: 131,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, J=0,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H).

17B. Preparación de N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A un vial grande para microondas se le añadieron (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (2,61 g, 9,22 mmol), 1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol (1,0 g, 7,69 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,413 g, 1,15 mmol), K₂CO₃ (3,19 g, 23,06 mmol), ácido píválico (0,268 ml, 2,306 mmol) y DMF (15,37 ml). La reacción se purgó con Ar durante 10 min, después se añadió Pd(OAc)₂ (0,173 g, 0,769 mmol), se selló el vial y se agitó a 115 °C durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc para dar N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1,49 g, 3,96 mmol, rendimiento del 51,5 %) en forma de una espuma de color lavanda. EM(IEN) m/z: 377,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, J=4,8 Hz,

1H), 8,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (dd, $J=5,1$, 1,5 Hz, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,14 - 5,03 (m, 2H), 4,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,66 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

5 17C. Preparación de *N*-[(1S)-1-{4-[4-amino-1-(2 H₃)metil-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

10 Se disolvió *N*-[(1S)-1-{4-[1-(2 H₃)metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1,45 g, 3,85 mmol) en acetona (15 ml) / agua (3 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadieron NH₄Cl (1,030 g, 19,26 mmol) y Zn (2,52 g, 38,5 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 1 h, la reacción se filtró y el filtrado se dividió con agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH para proporcionar *N*-[(1S)-1-{4-[4-amino-1-(2 H₃)metil-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,62 g, 46,5 %). EM(IEN) m/z : 347,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (dd, $J=5,1$, 0,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,21 (dd, $J=5,1$, 1,5 Hz, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,11 - 5,05 (m, 2H), 4,86 (c, $J=6,6$ Hz, 1H), 2,64 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

17D. Preparación de *N*-[(1S)-1-{4-[1-(2 H₃)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

20 Se enfriaron a -10 °C ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (233 mg, 2,327 mmol), *N*-[(1S)-1-{4-[4-amino-1-(2 H₃)metil-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (620 mg, 1,79 mmol), piridina (0,433 ml, 5,37 mmol) en EtOAc (17,900 ml) en Ar seguido de adición gota a gota de T3P® (50 % en peso en EtOAc) (2,131 ml, 3,58 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta ta. Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con K₂HPO₄ 1,5 M seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó después por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc para dar *N*-[(1S)-1-{4-[1-(2 H₃)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo. (529 mg, 1,234 mmol, rendimiento del 69,0 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM(IEN) m/z : 429,2 (M+H)⁺.

30 17E. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-3-(2 H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

35 Se cargaron cinco viales grandes para microondas con cantidades iguales de lo siguiente: Se irradió *N*-[(1S)-1-{4-[1-(2 H₃)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,51 g, 1,190 mmol) en DCE desgasificado (90 ml) a 120 °C durante 30 min en presencia de catalizador de Grubbs de segunda generación (0,404 g, 0,476 mmol). Las reacciones se combinaron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc para dar *N*-[(9R,10E,13S)-3-(2 H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,124 g, 26,0 %) en forma de un sólido de color pardo. EM(IEN) m/z : 401,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,68 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,82 - 4,63 (m, 2H), 3,12 - 2,93 (m, 2H), 1,93 (c, $J=11,1$ Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,15 (d, $J=5,9$ Hz, 3H).

45 17F. Preparación de *N*-[(9R,13S)-3-(2 H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

50 Se añadió PtO₂ (6,80 mg, 0,030 mmol) a una solución en agitación de *N*-[(9R,10E,13S)-3-(2 H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,120 g, 0,300 mmol) en EtOH (10 ml). La suspensión se sometió a una atmósfera de H₂ (379,21 Kpa (55 psi)) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. El producto (0,104 g, 86 %) se llevó a la siguiente reacción como estaba, sin purificación adicional. EM(IEN) m/z : 403,2 (M+H)⁺.

55 17G. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(2 H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

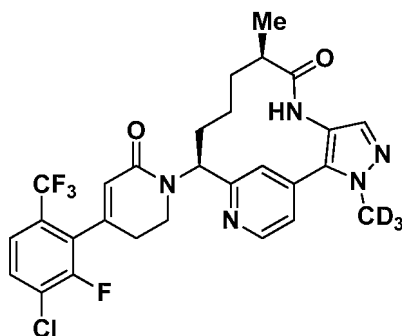
60 Se añadió HCl 4 M en dioxano (1,6 ml) a una solución en agitación de *N*-[(9R,13S)-3-(2 H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,100 g, 0,248 mmol) en MeOH (3 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se puso a alto vacío. La sal de cloruro de hidrógeno se transformó en su base libre mediante disolución en MeOH, pasando a través de un cartucho de NaHCO₃ unido a resina (StratoSpheres SPE; 500 mg, 0,90 mmol cargado) y el filtrado se concentró. El material se llevó a la siguiente reacción tal como estaba. EM(IEN) m/z : 303,4 (M+H)⁺.

65 17H. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2 H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14 mg, rendimiento del 33 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona y 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 4. EM(IEN) *m/z*: 594,1 (M+H)⁺. RMN ¹H: (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,78 (s a, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 7H), 5,85 (s, 1H), 5,60 - 5,55 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,25 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,61 (dd, *J*=13,3, 5,9 Hz, 1H), 1,23 - 1,19 (m, 1H), 1,10 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 5,94 min, pureza = 92 %; Ki de factor Xla = 0,15 nM, Ki de calicreína plasmática = 10 nM.

Ejemplo 18

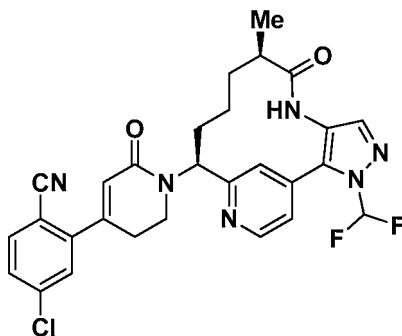
Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (17,6 mg, 39 %) por procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 1 usando (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describe para el Ejemplo 17G y 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 2. EM(IEN) *m/z*: 579,1 (M+H)⁺. RMN ¹H: (500 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s a, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 7H), 5,85 (s, 1H), 5,60 - 5,55 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,25 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,61 (dd, *J*=13,3, 5,9 Hz, 1H), 1,23 - 1,19 (m, 1H), 1,10 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,26 min, pureza = 95 %; Ki de factor Xla = 2,8 nM, Ki de calicreína plasmática = 30 nM.

Ejemplo 19

Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzotrilo



19A. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

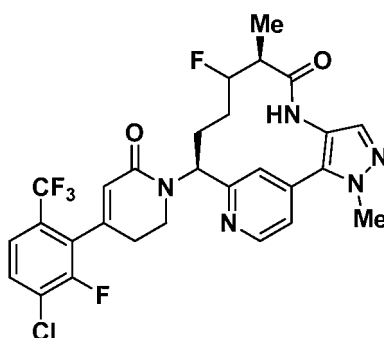
Se preparó (9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (35 mg, 47 %) de una manera similar a la del Ejemplo 1 usando 1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona y 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H* pirazol. EM(IEN) *m/z*: 604,2 (M+H) y 606,2 (M+2H).

19B. Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzotrilo

Se preparó 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzonitrilo a partir de (9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de una manera similar a la de los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para producir 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzonitrilo (9 mg, 26 %). EM(IEN) *m/z*: 551,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,80 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,71 (m, 4H), 7,71 - 7,36 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 5,53 (dd, *J*=2,7, 4,3 Hz, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 2,81 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,56 (td, *J*=7,2, 3,1 Hz, 1H), 2,28 (dd, *J*=6,4, 3,5 Hz, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,41 - 1,21 (m, 2H), 1,06 - 0,98 (m, 3H), 0,96 - 0,74 (m, 2H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,24 min, pureza = 96 %; Ki de factor Xla = 1,4 nM, Ki de caliceína plasmática = 10 nM.

Ejemplo 20

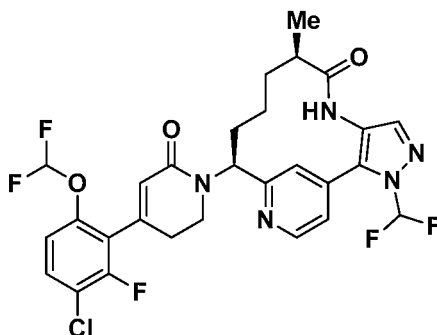
Preparación de (9S,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Se preparó trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0144 g, 66 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 13, reemplazando 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 2. EM(IEN) *m/z*: 594,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 5,79 (dd, *J*=12,7, 5,4 Hz, 1H), 5,33 - 5,14 (m, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,90 - 2,49 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,77 - 1,59 (m, 1H), 0,96 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,67 - 0,45 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,39 min, pureza = >98 %; Ki de factor Xla = 1,4 nM, Ki de caliceína plasmática = 40 nM.

Ejemplo 21

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

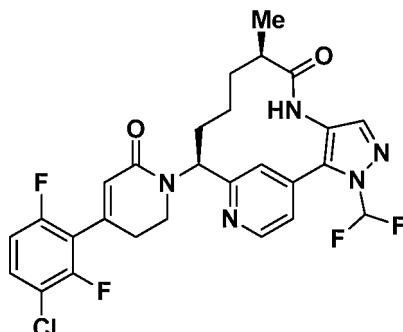


Se preparó (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (28 mg, 79 %) de una manera similar a la del Ejemplo 1 usando 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol, Intermedio 14 y 1-(3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 16. EM(IEN) *m/z*: 610,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,85 - 8,74 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,69 - 5,60 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 2,75 - 2,57 (m, 3H), 2,33 - 2,16 (m, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 1H), 1,41 - 1,19 (m, 2H), 1,09 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,95 - 0,83 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,60 min, pureza = 99 %; Ki de factor Xla = 0,69 nM, Ki de caliceína plasmática = 40 nM.

Ejemplo 22

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



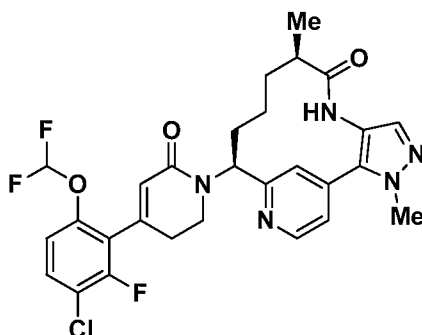
Se preparó (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (22 mg, 54 %) de una manera similar a la del Ejemplo 1 usando 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol, Intermedio 14 y 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 1. EM (IEN) *m/z*: 562,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,78 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,15 - 7,01 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,67 - 5,55 (m, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,62 - 2,47 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 1,66 - 1,47 (m, 1H), 1,41 - 1,16 (m, 2H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,91 - 0,69 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,03 min, pureza = 98 %; Ki de factor X1a = 8 nM, Ki de caliceína plasmática = 50 nM.

15

Ejemplo 23

Preparación de (9R,13S)-13-[4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

20



Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (21 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 31 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]prop-2-en-1-ona, Intermedio 16. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (dd, *J*=5,6, 1,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,53 (dd, *J*=12,5, 3,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,67 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,76 - 2,50 (m, 3H), 2,34 - 2,18 (m, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 1H), 1,21 (s a, 2H), 1,09 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM(IEN) *m/z*: 574,3 [M-H]⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 7,63 min, pureza = >95,0 %; Ki de factor X1a = 0,92 nM, Ki de caliceína plasmática = 7 nM.

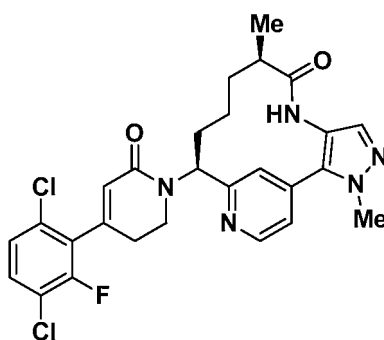
25

30

Ejemplo 24

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

35

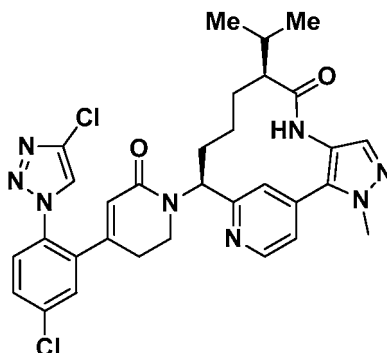


Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,016 g, rendimiento del 61 %)

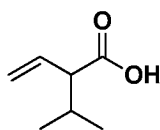
5 de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, reemplazando 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (0,032 g, 0,039 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 31A. EM(IEN) *m/z*: 542,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (dd, *J*=5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,34 (dd, *J*=8,7, 1,7 Hz, 1H), 5,98 (t, *J*=1,3 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,74 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 3H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,28 - 1,14 (m, 2H), 1,09 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,36 min, pureza del 99,5 %; Ki de factor Xla = 2,7 nM, Ki de caliceína plasmática = 6 nM.

Ejemplo 25

15 Preparación de (9S,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

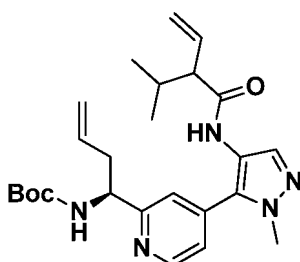


20 25A. Preparación de ácido 2-isopropilbut-3-enoico



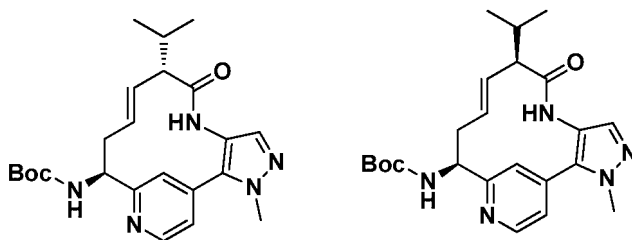
A un RBF secado a la llama se le añadió DIA 2 M en THF (3,64 ml, 25,6 mmol) y THF (58,1 ml). La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió nBuLi 1,6 M en hexanos (15,97 ml, 25,6 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se le añadió ácido but-3-enoico (0,990 ml, 11,62 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min más. Después se añadió *i*PrI (1,739 ml, 17,42 mmol) a -78 °C y la reacción se calentó lentamente a ta durante 2 h y después se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. (15 ml) y después el pH de la solución se ajustó a <4 usando HCl 1 N. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa de EtOAc combinada se lavó con salmuera (40 ml) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando el sistema ISCO (gradiente EtOAc al 0-50 %/Hex) para dar ácido 2-isopropilbut-3-enoico (800 mg, 6,24 mmol, rendimiento del 53,7 %) en forma de un líquido transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,98 - 5,65 (m, 1H), 5,33 - 5,05 (m, 2H), 2,73 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,09 - 0,74 (m, 6H).

35 25B. Preparación de ((1S-[1-(4-{1-metil-4-[2-(propan-2-il)but-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo



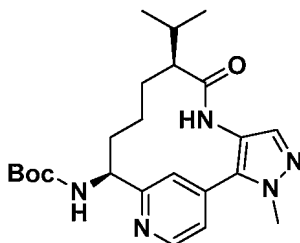
5 A un RBF se le añadió (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1F, (765 mg, 2,228 mmol), EtOAc (20 ml), ácido 2-isopropilbut-3-enoico (286 mg, 2,228 mmol) y piridina (0,540 ml, 6,68 mmol). La solución se enfrió en un baño de salmuera/hielo y se le añadió T3P® al 50 % (1,989 ml, 3,34 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y después a ta durante 60 min. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando el sistema ISCO (gradiente EtOAc al 0-100 %/Hex) para dar ((1*S*)-1-(4-(4-(2-isopropilbut-3-enamido)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (850 mg, 1,874 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido de color amarillo. EM(IEN) *m/z*: 454,2 (M+H)⁺.

15 25C1 y 25C2. Preparación de *N*-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo y *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo



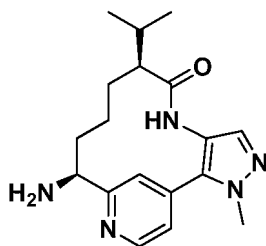
20 A un vial para microondas se le añadió ((1*S*)-1-(4-(4-(2-isopropilbut-3-enamido)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0,551 mmol) y DCE (15 ml). La reacción se purgó con Ar durante 1 min, después se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (187 mg, 0,220 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó en microondas a 120 °C durante 60 min. Después, la reacción se concentró y el residuo se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa para dar trifluoroacetato de *N*-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo, 25C1, (50 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 16,8 %), (IEN) *m/z*: 426,2 (M+H)⁺ que tiene un tiempo de retención más corto y trifluoroacetato de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo 25C2, (50 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 16,8 %), EM(IEN) *m/z*: 426,2 (M+H)⁺ que tiene un mayor tiempo de retención.

30 25D. Preparación de *N*-[(9*S*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo



35 A un RBF de 3 bocas se le añadió trifluoroacetato de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (25C2) (15 mg, 0,028 mmol), EtOH (3 ml) y PtO₂ (3,16 mg, 0,014 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (presión de balón) durante 1 h. La reacción se filtró a través de CELTTE® y el filtrado se concentró para dar *N*-[(9*S*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (10 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color pardo. EM(IEN) *m/z*: 618,2 (M+H)⁺.

25E. Preparación de (9S,13S)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



5

A un RBF se le añadió *N*-[(9S,13S)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (20 mg, 0,047 mmol), dioxano (3 ml), HCl 4 N en dioxano (0,142 ml, 4,68 mmol) y MeOH (0,5 ml). La reacción se agitó a ta durante 5 min. La reacción se concentró y el residuo se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa para dar clorhidrato de (9S,13S)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. El producto se añadió a un cartucho de resina Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP aclarado previamente. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado transparente, de color ligeramente pardo. La concentración proporcionó (9S,13S)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,5 mg, 3,43 μ mol, rendimiento del 7,34 %) en forma de un sólido de color beige. EM(IEN) *m/z*: 328,2 (M+H)⁺.

15

25F. Preparación de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

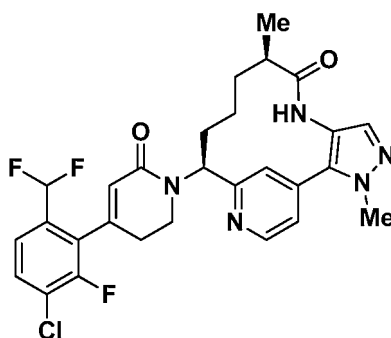
Se preparó (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 4 y (9R,13S)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 8,79 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (dd, *J*=5,4, 1,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,50 (dd, *J*=12,5, 3,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 2,30 - 2,13 (m, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,79 (dt, *J*=9,2, 6,6 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 1H), 0,99 (dd, *J*=6,6, 4,2 Hz, 6H). EM(IEN) *m/z*: 619,2 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,67 min, pureza = 98 %; Ki de factor Xla = 0,47 nM, Ki de caliceína plasmática = 16 nM.

25

30

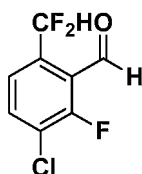
Ejemplo 26

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



35

26A. Preparación de 3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído

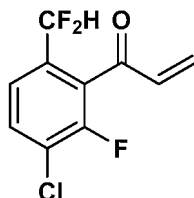


40

A una solución de 1-cloro-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno (373 mg, 2,066 mmol) en THF (6 ml) a -78 °C se le añadió LDA en THF/heptano/etilbenceno (1,240 ml, 2,479 mmol) gota a gota. La solución se oscureció. Después de continuar agitando a la misma temperatura durante 20 min, se añadió DMF (0,191 ml, 2,479 mmol) y se agitó a la

misma temperatura durante 10 min. Se añadió AcOH (0,473 ml, 8,26 mmol) seguido de agua (30 ml). La reacción se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa de EtOAc se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando el sistema ISCO (EtOAc al 0-30 %/gradiente Hex) para dar 3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído (400 mg, 1,918 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,48 (s, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,27 (t, 1H).

26B. Preparación de 1-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona



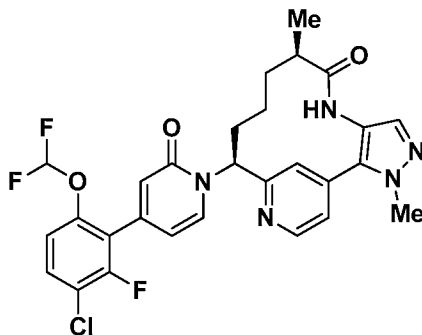
Se preparó 1-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al usado para la preparación del Intermedio 1 reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído con 3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,57 (m, 2H), 6,24 - 6,05 (m, 2H).

26C. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se preparó (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,03 - 6,70 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,61 (dd, *J* = 12,7, 3,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,72 - 2,54 (m, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,64 (dd, *J* = 14,5, 8,8 Hz, 1H), 1,23 (s a, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM(IEN) *m/z*: 558,1 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,13 min, pureza = 98 %; Ki de factor XIa = 0,48 nM, Ki de caliceína plasmática = 5 nM.

Ejemplo 27

Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

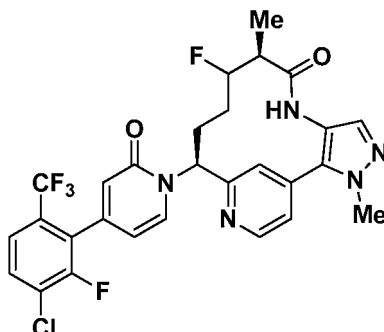


A un tubo cerrado herméticamente que contenía (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 23, (21 mg, 0,037 mmol), CuI (6,97 mg, 0,037 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió 3-yodopiridina (15,00 mg, 0,073 mmol) y Cs₂CO₃ (47,7 mg, 0,146 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar (3x), después se agitó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando HPLC prep para dar trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,4 mg, 1,898 μmol, rendimiento del 5,19 %) en forma de una película transparente. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,68 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,47 (s a, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (s a, 1H). EM(IEN) *m/z*: 572,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 11,21 min, pureza = 93 %; Ki de factor XIa = 4,9 nM, Ki de caliceína plasmática = 40 nM.

Ejemplo 28

Preparación de trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



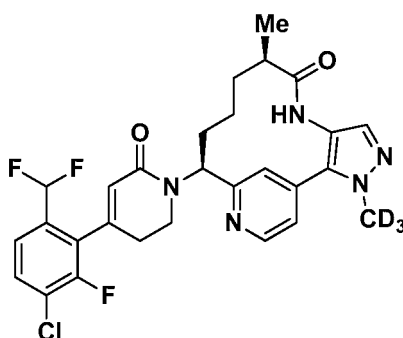
Un vial de reacción que contenía trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometilo) de fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 20, (0,010 g, 0,014 mmol), 3-yodopiridina (0,020 g, 0,098 mmol), CuI (0,008 g, 0,042 mmol), Cs₂CO₃ (0,023 g, 0,071 mmol) en DMSO (2 ml) se tapó y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0012 g, 11 %) en forma de un sólido de color beige. EM(IEN) *m/z* 592,4 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,66 (s a, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,49 - 5,29 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 2,44 - 2,19 (m, 2H), 1,91 - 1,70 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,76 - 0,52 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,26 min, pureza = >92 %; Ki de factor Xla = 3 nM, Ki de caliceína plasmática = 25 nM.

20

Ejemplo 29

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

25



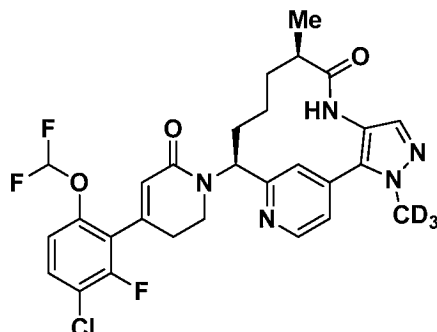
Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18 mg, 43 %) de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 17G y 1-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona, preparada como se describe para el Ejemplo 26. EM(IEN) *m/z*: 561,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (s. a., 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,04 - 6,82 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,63 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 3H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,12 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,93 min, pureza = 95 %; Ki de factor Xla = 0,6 nM, Ki de caliceína plasmática = 6 nM.

40

Ejemplo 30

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5

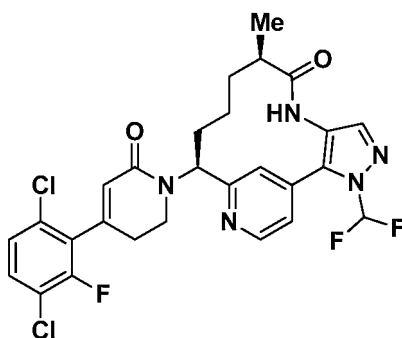


Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2,1 mg, 18 %) de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describe para el Ejemplo 17G y 1-(3-cloro-6-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 16. EM(IEN) *m/z* 577,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,10 - 6,78 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,71 (s a, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 3H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,65 (td, *J*=13,5, 8,3 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,22 - 1,15 (m, 1H), 1,16 - 1,07 (m, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,98 min, pureza = 95 %; Ki de factor Xla = 1 nM, Ki de caliceína plasmática = 7 nM.

15

Ejemplo 31

20 Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



25 31A. Preparación de 1-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona

Se preparó 1-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona de una manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil) prop-2-en-1-ona, Intermedio 1, reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído, con 3,6-dicloro-2-fluorobenzaldehído. EM(IEN) *m/z* 219,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*=8,7, 1,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J*=17,6, 10,6 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 6,06 (d, *J*=17,6 Hz, 1H).

30

35 31B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

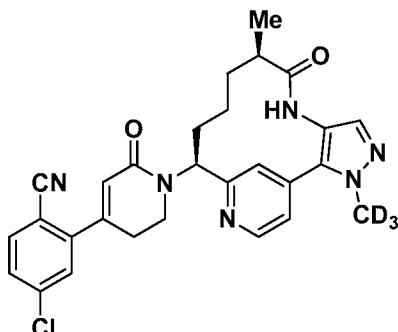
Se preparó (9R,13S)-13-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,014 g, rendimiento del 81 %) de una manera similar a la del procedimiento descrito en el Ejemplo 22, reemplazando 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil) prop-2-en-1-ona con 1-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (8,94 mg, 0,041 mmol). EM(IEN) *m/z* 578,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,34 (dd, *J*=8,7, 1,7 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,62 (dd, *J*=12,7, 3,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,73 (m, 2H), 2,73 - 2,54 (m, 3H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,30 - 1,18 (m, 1H), 1,10 - 0,94 (m, 4H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,75 min, pureza del 100 %; Ki de factor Xla = 1,9 nM, Ki de caliceína plasmática = 11 nM.

40

Ejemplo 32

Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzonitrilo

5



Se preparó trifluoroacetato de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzonitrilo (2,1 mg, 18 %) de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 17G, y 2-acriloil-4-clorobenzonitrilo, preparado como se describe en el Ejemplo 19. EM(IEN) *m/z*: 518(M+H)⁺. RMN ¹H: (400MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s a, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,62 (dd, *J*=8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,63 (dd, *J*=12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,12 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,22 min, pureza = 98 %; Ki de factor X1a = 2,4 nM, Ki de calicreína plasmática = 4 nM.

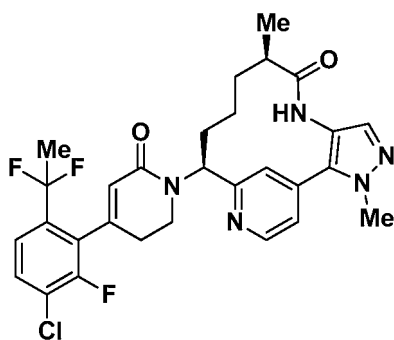
10

15

Ejemplo 33

20

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}{3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



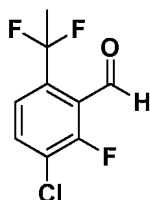
25

33A. Preparación de 1-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno

A un tubo se le añadió 1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (1 g, 5,79 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y DAST (2,297 ml, 17,38 mmol). La reacción después se selló y se agitó a 45 °C durante 8 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con NaHCO₃ ac. sat. frío durante 30 min hasta que el pH fue > 7. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando el sistema ISCO (gradiente EtOAc al 0-10 %/Hex) para dar 1-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno (30 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 2,66 %) en forma de un líquido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 1,90 (t, *J* = 18,2 Hz, 3H).

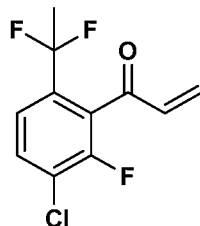
30

35

33B. Preparación de 3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzaldehído

A una solución de 1-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno (110 mg, 0,565 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C se le añadió LDA en THF/heptano/etilbenceno (0,339 ml, 0,678 mmol) gota a gota. La solución se oscureció. Después de continuar agitando a la misma temperatura durante 20 min, se añadió DMF (0,052 ml, 0,678 mmol) y después la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió AcOH (0,129 ml, 2,261 mmol) seguido de agua (30 ml). La reacción se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa de EtOAc se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando el sistema ISCO (EtOAc al 0-30 %/Hex) para dar 3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzaldehído (100 mg, 0,449 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un líquido de color amarillo claro. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 10,45 (s, 1H), 7,63 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 3H).

33C. Preparación de 1-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona



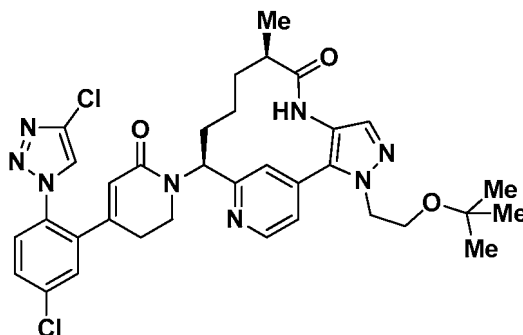
Se preparó 1-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al usado para la preparación del Intermedio 1 reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído con 3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzaldehído. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=8,4, 0,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=17,6, 10,6 Hz, 1H), 6,22 - 6,16 (m, 1H), 6,03 - 5,94 (m, 1H), 1,91 (t, J = 18,5 Hz, 3H).

33D. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se preparó (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) 8,81 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 3H), 2,25 (s a, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 5H), 1,71 - 1,56 (m, 1H), 1,22 (s a., 2H), 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM(IEN) m/z 572,2 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 10,48 min, pureza = 96 %; Ki de factor XIa = 5,7 nM, Ki de calcitreina plasmática = 50 nM.

Ejemplo 34

Preparación de (9R,13S)-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



34A. Preparación de 1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-4-nitro-1H-pirazol

Se añadió DIAD (8,60 ml, 44,2 mmol) a una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5 g, 44,2 mmol), 2-(*tert*-butoxi)etanol (5,23 g, 44,2 mmol) y PPh₃ (11,60 g, 44,2 mmol) en THF (40 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó después con agua y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para producir 1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-4-nitro-1H-pirazol (10,45 g, 44,1 mmol, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,26 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

34B. Preparación de (1-(4-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo

A un vial presurizado purgado con N₂ se le añadió (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (3,0 g, 9,47 mmol) preparado como el (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo, descrito en el Ejemplo 1C, reemplazando Boc₂O con Cbz-Cl, y 1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol (1,34 g, 6,31 mmol), di(adamant-1-il)butil)fosfina (0,679 g, 1,894 mmol), PvOH (0,193 ml, 1,894 mmol) y K₂CO₃ (2,62 g, 18,94 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió después DMF (18 ml) y el vial se purgó con N₂ durante 5 min. A esta mezcla se le añadió después Pd(OAc)₂ (0,283 g, 1,263 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo brevemente con N₂. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre LiCl ac. al 10 % (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó después usando cromatografía de fase normal para producir (1-(4-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (2,2 g, 4,23 mmol, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite de color pardo. EM(IEN) *m/z*: 494,2 (M+H)⁺.

34C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo

Se calentó una solución de (1-(4-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (0,95 g, 1,925 mmol) en MeOH (10 ml) y AcOH (1,0 ml) en un baño de aceite a 40 °C. A la anterior solución transparente se le añadió después lentamente Zn (0,252 g, 3,85 mmol, en 3 partes (50:25:25 %)) y se dejó en agitación a la misma temperatura durante 5 min. La mezcla de reacción se controló por LCMS y una vez que la reacción se completó, a la mezcla de reacción enfriada se le añadió entonces 1,0 g de K₂CO₃ (1 g para 1 ml de AcOH) y 1,0 ml de agua y después se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró después sobre una capa de CELITE® y se concentró al vacío para producir el producto en bruto. El producto en bruto se repartió entre EtOAc (40 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó después usando cromatografía de fase normal para producir (1-(4-(4-amino-1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (0,49 g, 1,004 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite de color pardo pálido. EM(IEN) *m/z*: 464,5 (M+H)⁺.

34D. Preparación de ((S)-1-(4-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo

A un RBF de 250 ml de 3 bocas, purgado con N₂, se le añadió (1-(4-(4-amino-1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (0,49 g, 1,057 mmol) y EtOAc (15 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se añadieron ácido (R)-2-metilbut-3-enoico, tal como se ha preparado en el Intermedio 6 (106 mg, 1,057 mmol), piridina (0,171 ml, 2,114 mmol) y T3P® (0,944 ml, 1,586 mmol). Se retiró el baño de refrigeración y la solución se dejó calentar hasta ta y después se agitó durante un periodo de 20 h. Se añadieron agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc dio ((S)-1-(4-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (0,35 g, 0,609 mmol, rendimiento del 58 %). EM(IEN) *m/z*: 546,6 [M-H]⁺.

34E. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo

A un RBF de 250 ml de 3 bocas, purgado con N₂ se le añadió una solución de ((S)-1-(4-(1-(2-(*tert*-butoxi)etil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (350 mg, 0,641 mmol) en DCE (18 ml). La solución se burbujeó con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (218 mg, 0,257 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH para producir *N*-[(9R,10E,13S)-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo (140 mg, 0,243 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color tostado. EM(IEN) *m/z*: 518,5 [M-H]⁺.

34F. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

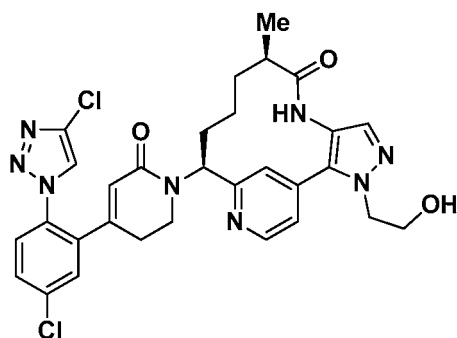
Se añadió Pd sobre carbono (0,033 g, 0,031 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr de 250 ml que contenía una solución de *N*-[(9R,10E,13S)-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo (160 mg, 0,309 mmol) en EtOH (10 ml). El matraz se purgó con N₂ y se presurizó a 379,21 Kpa (55 psi) de H₂ y se dejó en agitación durante 4 h. La reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y se concentró para producir (9R,13S)-13-amino-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (81 mg, 0,210 mmol, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color tostado. EM(IEN) *m/z*: 386,5 [M-H]⁺.

34G. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- 5 Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 4, para producir trifluoroacetato de (9R,13S)-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (48 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 4H), 5,86 - 5,79 (m, 1H), 5,48 (dd, *J*=12,8, 3,5 Hz, 1H), 4,51 - 4,33 (m, 2H), 3,94 - 3,78 (m, 2H), 3,53 - 3,34 (m, 2H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 3H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 1H), 1,30 (s a, 1H), 1,10 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,08 - 1,03 (m, 9H). EM(IEN) *m/z*: 677,5 [M-H]⁺.
- 15 HPLC analítica (Método A): TR = 7,93 min, pureza = >95,0 %; Ki de factor Xla = 1,1 nM, Ki de calicreína plasmática = 50 nM.

Ejemplo 35

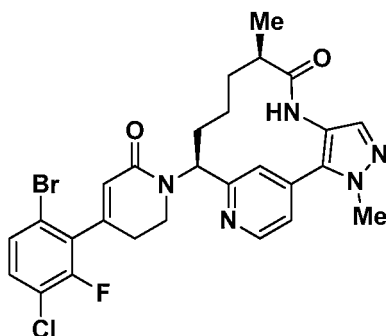
- 20 Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2-hidroxi)etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 25 A una solución de trifluoroacetato de (9R,13S)-3-[2-(*tert*-butoxi)etil]-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (32 mg, 0,047 mmol) en DCM se le añadió TFA (2 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando purificación por HPLC prep para producir trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2-hidroxi)etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (28,4 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 78 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,89 (dd, *J*=5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 6H), 5,86 (s, 1H), 5,56 (dd, *J*=12,8, 3,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 4,07 - 3,98 (m, 3H), 3,52 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 2,34 - 2,11 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,69 - 1,52 (m, 1H), 1,18 (s a, 1H), 1,12 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). EM(IEN) *m/z*: 621,5 [M-H]⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 6,42 min, pureza = >95,0 %; Ki de factor Xla = 0,82 nM, Ki de calicreína plasmática = 32 nM.

Ejemplo 36

- 40 Preparación de (9R,13S)-13-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

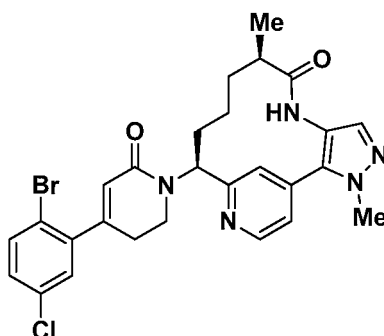


Se preparó (9R,13S)-13-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo, 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 12. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 4H), 5,93 (s, 1H), 5,65 (dd, *J*=12,7, 3,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91 - 3,69 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,04 - 1,80 (m, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 1H), 1,37 - 1,17 (m, 1H), 1,05 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,02 - 0,93 (m, 1H). EM(IEN) *m/z*: 586,0 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,46 min, pureza = >95 %; Ki de factor XIa = 1,7 nM, Ki de caliceína plasmática = 5 nM.

Ejemplo 37

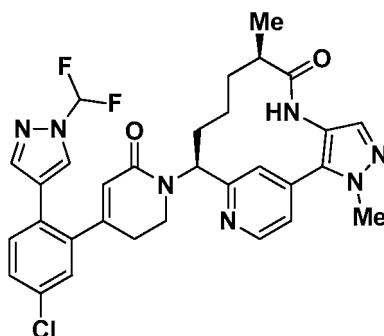
Preparación de (9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,085 g, rendimiento del 20 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1M reemplazando 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(2-bromo-5-clorofenil)prop-2-en-1-ona (0,15 g, 0,611 mmol), Intermedio 13. EM(IEN) *m/z*: 570,4 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (dd, *J*=5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,91 (t, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J*=12,7, 3,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (t, *J*= 6,9 Hz, 2H), 2,73 (t, *J*= 6,8 Hz, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,27 - 1,16 (m, 2H), 1,10 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,44 min, pureza del 96,5 %; Ki de factor XIa = 4,7 nM, Ki de caliceína plasmática = 16 nM.

Ejemplo 38

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A un tubo sellable se le añadió trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,02 g, 0,029 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 37, 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7,86 mg, 0,032 mmol), K₃PO₄ ac. 3 M (0,039 ml, 0,117 mmol) y THF (1 ml). Se burbujeó Ar a través de la mezcla de reacción durante varios min y se añadió (DtBPF)PdCl₂ (0,95 mg, 1,464 μmol). La reacción se selló y se calentó a 90 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (6,5 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 606,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (500MHz, CD₃OD) δ 8,77 (s. a., 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (t, *J*=59,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,43 (m, 2H), 7,35 (t, *J*=1,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,54 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 4,07 (s,

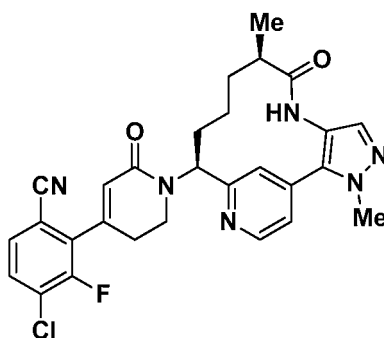
3H), 3,49 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 2H), 1,09 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -77,60 (s), -96,03 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 7,39 min, pureza del 98,5 %; K_i de factor X1a = 1,8 nM, K_i de caliceína plasmática = 120 nM.

5

Ejemplo 39

Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 2,6]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenzonitrilo

10



Se preparó 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 2,6]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-fluorobenzonitrilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 19 sustituyendo, (9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 2,6]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona con (9R,13S)-13-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 2,6]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, Ejemplo 36. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 6,19 (t, $J=1,2$ Hz, 1H), 5,59 (dd, $J=12,5, 4,0$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 1,09 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). EM(IEN) m/z : 533,1 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,62 min, pureza = >95 %; K_i de factor X1a = 1,1 nM, K_i de caliceína plasmática = 120 nM.

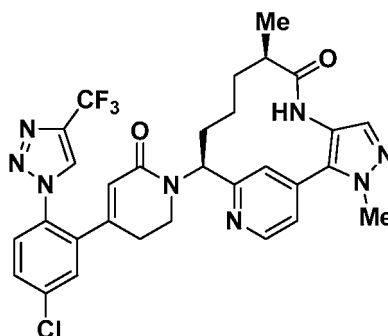
15

20

Ejemplo 40

25

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 2,6]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



30

40A. Preparación de 5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído

Se burbujeó suavemente 3,3,3-trifluoroprop-1-ina gaseosa durante 3 min en una suspensión de 2-azido-5-clorobenzaldehído (160 mg, 0,881 mmol) y Cu_2O (14 mg, 0,098 mmol) en CH_3CN (6 ml). El recipiente de reacción se tapó y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (241 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color beige. EM(IEN) m/z : 276,3 (M+H) $^+$. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 9,88 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Hz, 1H).

35

40

40B. Preparación de 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil) prop-2-en-1-ol

A una solución de 5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (241 mg, 0,874 mmol) y THF (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de vinilmagnesio 1,6 M en THF (1,137 ml, 1,137 mmol). La reacción se agitó

a 0 °C durante 30 min y después a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió después con HCl 1 N. La reacción se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó en cromatografía de fase normal para dar 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ol (224 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM(IEN) *m/z*: 304,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 5,87 (ddd, *J*=17,3, 10,3, 5,4 Hz, 1H), 5,20 (dt, *J*=6,0, 1,2 Hz, 1H), 5,18 - 5,14 (m, 1H), 5,11 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 2,82 (s a, 1H).

40C. Preparación de 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona

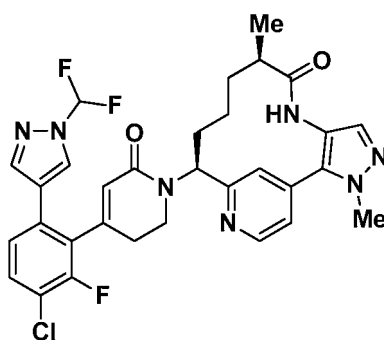
A una solución de 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ol (124 mg, 0,408 mmol) en acetona (5 ml) a 0 °C se le añadió reactivo de Jones gota a gota (0,16 ml, 0,408 mmol) hasta que persistió un color pardo. La mezcla de reacción se inactivó con IPA, se diluyó con EtOAc y se basificó con NaHCO₃ sat. a pH 8. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron y después se purificaron en cromatografía de fase normal para dar 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona (112 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,65 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J*=17,5, 10,7 Hz, 1H), 6,10 - 5,91 (m, 2H). EM(IEN) *m/z*: 302,3 (M+H)⁺.

40D. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se preparó trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14 mg, rendimiento del 36 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 reemplazando 1-(5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,72 (s a, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,52 (d, *J*= 11,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 1H), 2,24 (t, *J*= 6,6 Hz, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,03 - 1,78 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 1H), 1,18 (m., 1H), 1,07 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM(IEN) *m/z*: 625,1 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR =7,44 min, pureza = 97 %; Ki de factor X1a = 0,1 nM, Ki de calicreína plasmática = 6 nM.

Ejemplo 41

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

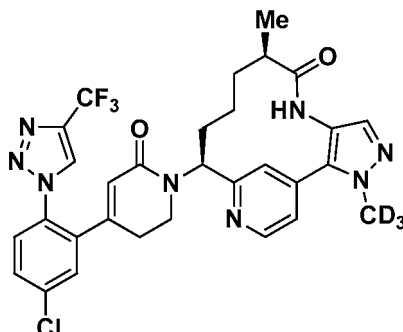


Se preparó trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9,5 mg, rendimiento del 38 %) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 38 reemplazando trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona con (9*R*,13*S*)-13-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,02 g, 0,034 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 36. EM(IEN) *m/z*: 624,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,49 (t, *J*=59,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,59 (dd, *J*=12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 1H), 2,42 (t, *J*= 6,7 Hz, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,83 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,27 - 1,03 (m, 5H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,45 (s), -96,21 (s), -117,57 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 7,47 min, pureza del 100 %. Ki de factor X1a = 1 nM, Ki de calicreína plasmática = 34 nM.

Ejemplo 42

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (21 mg, rendimiento del 41 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 40C, y (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 18. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,94 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,77 (s a, 1H), 7,75 (s a, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,47 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,50 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,55 (ddd, *J* = 9,3, 6,5, 3,3 Hz, 1H), 2,27 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,17 (s a, 2H), 1,08 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) EM(IEN) *m/z* 628,2 (M+H). HPLC analítica (Método A): TR =7,43 min, pureza = 99 %; Ki de factor X1a = 0,1 nM, Ki de caliceína plasmática = 7 nM.

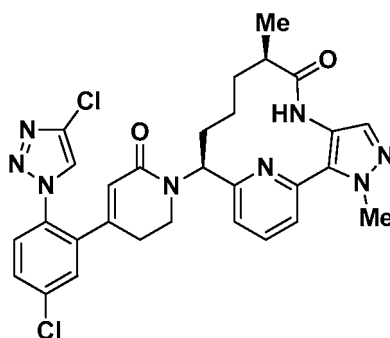
10

15

Ejemplo 43

20

Preparación de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



25

43A. Preparación de (S)-*N*-[(1E)-(6-cloropiridin-2-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfonamida

A una solución de (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,712 g, 14,13 mmol) en DCM (61,4 ml) se le añadió secuencialmente Cs₂CO₃ (6,91 g, 21,19 mmol) y 6-cloropicolinaldehído (2,0 g, 14,13 mmol). La suspensión blanca resultante se agitó a ta. Después de 17 h, la reacción se detuvo y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (S)-*N*-[(1E)-(6-cloropiridin-2-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,58 g, 104 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,79 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*=7,9, 0,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 10H).

30

35

43B. Preparación de(S)-*N*-[(1S)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida y

43C. Preparación de (S)-*N*-[(1R)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida

40

A una mezcla de (S)-*N*-[(1E)-(6-cloropiridin-2-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,73 g, 7,07 mmol) e In (0,92 g, 10,60 mmol) en THF (17,7 ml) se le añadió lentamente 3-bromoprop-1-eno (0,92 g, 10,60 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal, usando hexanos y EtOAc, lo que dio un 5,6:1 de (S)-*N*-[(1S)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida:(S)-*N*-[(1R)-1-(6-

cloropiridin-2-il]but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,42 g, 58 %) como el producto principal y en forma de un semisólido de color pardo. EM(IEN) m/z : 287,4 (M+H)⁺.

43D. Preparación de (S)-2-metil-*N*-[(1R)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (diastereómero A) y

43E. Preparación de (S)-2-metil-*N*-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (diastereómero B)

10 A un vial presurizado purgado con N₂ se le añadió 5.6:1 de (S)-*N*-[(1S)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida: (S)-*N*-[(1R)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,18 g, 7,60 mmol), 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (0,966 g, 7,60 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 1D, di(adamant-1-il)butilfosfina (0,954 g, 2,66 mmol), PvOH (0,300 ml, 2,58 mmol), K₂CO₃ (3,62 g, 26,2 mmol), Pd(OAc)₂ (0,341 g, 1,52 mmol) y DMF (15,2 ml). El vial se purgó con Ar. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se repartió entre agua y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal seguida de una segunda purificación por cromatografía de fase inversa para dar (S)-2-metil-*N*-[(1R)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (diastereómero A) (0,275 g, 13 %) EM(IEN) m/z : 274,4 (M+H)⁺. Y (S)-2-metil-*N*-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (diastereómero B) (1,2 g, 57 %) EM(IEN) m/z : 274,4 (M+H)⁺.

43F. Preparación de *N*-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

25 Se disolvió (1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]amina (diastereómero B) (1,2 g, 3,18 mmol) en MeOH (5 ml) y dioxano (25 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (4,8 ml, 19,1 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h y después la reacción se concentró. El residuo se evaporó de forma simultánea con tolueno, se disolvió en DCM (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TEA (4,43 ml, 31,8 mmol) seguido de BOC₂O (0,738 ml, 3,18 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 2 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (393 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un aceite de color naranja. EM(IEN) m/z : 374,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,84 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 5,77 - 5,58 (m, 1H), 5,40 (s a, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 2H), 4,92 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,71 - 2,51 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

43G. Preparación de *N*-[(1S)-1-[6-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

40 A una solución de *N*-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (393 mg, 1,05 mmol) en MeOH (6,4 ml) se le añadió AcOH (0,64 ml). El matraz de reacción se puso en un baño precalentado a 45 °C después se añadió Zn en polvo (206 mg, 3,16 mmol) en porciones. Después de 1 h, se añadió más Zn (198 mg). Tras finalizar la reacción, la mezcla se enfrió a ta, se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar *N*-[(1S)-1-[6-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (343 mg, rendimiento del 95 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM(IEN) m/z : 344,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 5,70 (ddt, *J*=17,1, 10,2, 7,0 Hz, 1H), 5,46 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,13 - 4,99 (m, 2H), 4,89 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,71 - 2,53 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 9H).

43H. Preparación de *N*-[(1S)-1-(6-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il})piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

55 A *N*-[(1S)-1-[6-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (343 mg, 0,999 mmol) en EtOAc (3.33 ml) se le añadió una solución de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,150 g, 1,498 mmol), Intermedio 6, en EtOAc (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió piridina (0,24 ml, 3,0 mmol), seguido de la adición de una solución de T3P® al 50 % en EtOAc (1,19 ml, 1,50 mmol). Después de 2 h, la reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y después se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(1S)-1-(6-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il})piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (360 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM(IEN) m/z : 426,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 9,35 (s. a., 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 1H), 6,01 (ddd, *J*=17,4, 10,0, 7,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,57 (m, 1H), 5,35 - 5,04 (m, 5H), 4,91 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,26 - 3,06 (m, 1H), 2,81 - 2,54 (m, 2H), 1,54 - 1,30 (m, 12H).

65 43I. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

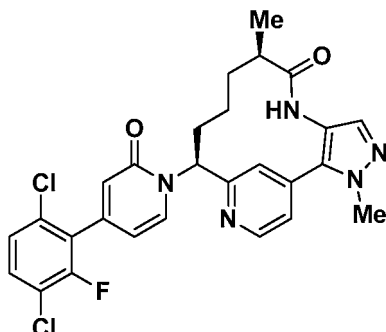
- Se purgó con Ar una solución de *N*-[(1*S*)-1-(6-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}piridin-2-il) but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (140 mg, 0,329 mmol) en EtOAc (25 ml) durante 20 min. Se añadió catalizador Grubbs de segunda generación (0,112 g, 0,132 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. Se realizó purificación por cromatografía de fase normal y después por cromatografía de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se hicieron básicas (pH ~8) con NaHCO₃ sat. y después se concentraron. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (96 mg, rendimiento del 66 %). EM(IEN) *m/z*: 398,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,12 (s. a., 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=7,9, 0,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 5,98 - 5,83 (m, 1H), 5,55 (dd, *J*=15,7, 7,4 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 3H), 3,15 (quint., *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,56 (m, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 12H).
- 43J. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo y
- 43K. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-2(6),4-di-en-13-il]carbamato de *tert*-butilo
- Se hidrogenó a 137,895 kpa (20 psi) de H₂ una solución de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,096 g, 0,024 mmol) en EtOH (4 ml) en presencia de PtO₂ (20 mg) durante 20 h. La mezcla se filtró, se lavó con MeOH y EtOAc. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía de fase inversa para dar, después de la neutralización de las fracciones y la extracción, *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-2(6),4-dien-13-il]carbamato de *tert*-butilo (20 mg, rendimiento del 20,4 %), EM(IEN) *m/z*: 406,2 (M+H)⁺; y *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (68 mg, rendimiento del 70,5 %), EM(IEN) *m/z*: 400,2 (M+H)⁺.
- 43L. Preparación de (9*R*, 13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona
- A una solución de *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,035 g, 0,088 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se evaporó de forma simultánea con CH₃CN. El residuo se neutralizó disolviéndolo en MeOH, pasándolo a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, 0,90 mmol de carga), y concentrando el filtrado para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un cristal transparente que se usó sin purificación adicional. EM(IEN) *m/z*: 300,5 (M+H)⁺.
- 43M. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona
- Se preparó (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7 mg, rendimiento del 32 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, preparada como se describe en el Intermedio 4, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. EM(IEN) *m/z*: 591,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,95 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=11,1, 1,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,93 (ddd, *J*=13,1, 7,8, 5,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 3H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,46 min, pureza = 99,6 %; Ki de factor XIa = 4,1 nM, Ki de caliceína plasmática = 110 nM.

55

Ejemplo 44

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



A un tubo sellable que contenía (9R,13S)-13-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona), preparada como se describe en el Ejemplo 24, CuI (0,368 mg, 1,935 μ mol) en DMSO (1 ml) se le añadió 3-yodopiridina (7,93 mg, 0,039 mmol) y Cs₂CO₃ (0,025 g, 0,077 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar (3x), después se calentó a 80 °C. Después de 44 h, la reacción se enfrió a ta. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,91 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 540,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,39 (dd, *J*=8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J*=7,0, 1,5 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J*=12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,52 - 1,39 (m, 1H), 1,03 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,89 - 0,72 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,43 min, pureza del 97,9 %; Ki de factor XIa = 2,2 nM, Ki de caliceína plasmática = 5,7 nM.

10

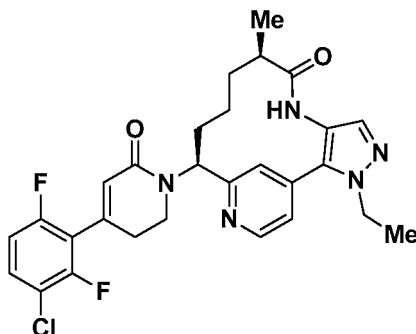
15

20

Ejemplo 45

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-etil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

25



Se preparó (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-etil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 1, y 1-etil-4-nitro-1H-pirazol, Intermedio 8. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (dd, *J*=5,7, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (td, *J*=8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,12 (td, *J*=9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,56 (dd, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,43 (c, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 1,88 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,53 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,22 (s a, 2H), 1,12 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). EM(IEN) *m/z*: 540,2 (M+H)⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 11,04 min, pureza = 97 %; Ki de factor XIa = 13 nM, Ki de caliceína plasmática = 54 nM.

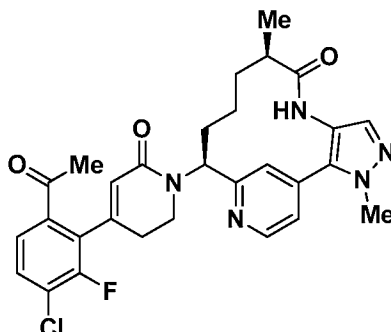
30

35

Ejemplo 46

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



Se desgasificó una mezcla de (9R,13S)-13-[4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18 mg, 0,031 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (20,72 μ l, 0,061 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,153 mg, 3,07 μ mol) en tolueno (767 μ l) y se calentó a 110 °C durante una noche. El disolvente se retiró y se añadieron 2 ml de una mezcla 1:1 de HCl 1 N y THF. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h y se concentró. El producto en bruto se purificó después usando HPLC de fase inversa para proporcionar trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9,6 mg, 46 %). RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,59 - 7,44 (m, 3H), 7,27 - 7,00 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (s a, 1H), 3,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 5H), 2,17 - 1,93 (m, 2H), 1,69 (s a, 1H), 1,48 (s a, 1H), 1,28 - 1,10 (m, 1H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H). EM(IEN) m/z 550,4 (M+H). HPLC analítica (método C): TR = 1,40 min, pureza = >95 %; Ki de factor Xla = 3,5 nM, Ki de calicreína plasmática = 46 nM.

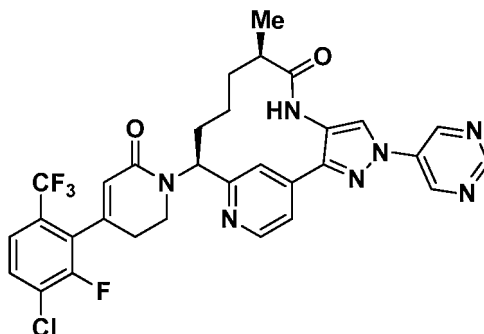
15

20

Ejemplo 47

Preparación de (9R,13S)-13-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

25



47A. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

30

Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (262 mg, 0,387 mmol, rendimiento del 65 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 2. RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,26 - 6,96 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,60 (s a, 1H), 2,65 (s a, 2H), 2,20 - 1,97 (m, 2H), 1,76 (s a, 1H), 1,51 (s a, 1H), 1,31 (s a, 1H), 0,95 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,81 (s a, 1H). EM(IEN) m/z: 562,3 [M-H]⁺. HPLC analítica (método B): TR = 1,72 min, pureza = 100,0 %.

35

40

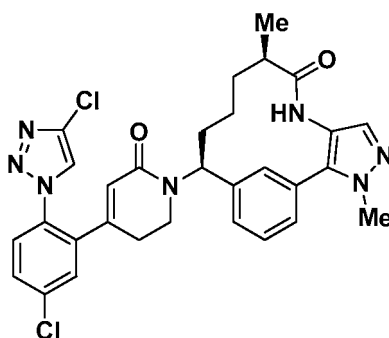
47B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-

il{-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (7,5 mg, 9,85 μ mol, rendimiento del 18 %) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 11 sustituyendo (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano con 5-yodopirimidina. RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,85 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,26 - 6,97 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 2,73 (s a, 1H), 2,19 (s a, 1H), 2,06 (s a, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,56 (s a, 1H), 1,34 (s a, 1H), 0,97 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,69 (s a, 1H). EM(IEN) *m/z*: 640,1 [M-H]⁺. HPLC analítica (método B): TR = 1,84 min, pureza = 99,0 %; Ki de factor Xla = 5,4 nM, Ki de caliceína plasmática = 13 nM.

10 Ejemplo 48

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



15

48A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A *N*-[(1*S*)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (2 g, 6,13 mmol), 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (0,779 g, 6,13 mmol), di(adamantan-1-il)(butil) fosfina (0,659 g, 1,839 mmol), ácido píválico (0,213 ml, 1,839 mmol), K₂CO₃ (2,54 g, 18,39 mmol) se le añadió DMF (9 ml). La mezcla se desgasificó con Ar durante 10 min. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,275 g, 1,226 mmol) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 15 h. La reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y la solución se filtró a través de papel y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (1-(3-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,186 g, 3,18 mmol, rendimiento del 51,9 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM(IEN) *m/z*: 371,1 (M-H)⁺.

25

30 48B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A *N*-[(1*S*)-1-[3-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,097 g, 0,260 mmol) en acetona (5 ml) / agua (1 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió NH₄Cl (0,070 g, 1,302 mmol) y Zn (0,170 g, 2,60 mmol). El baño de hielo se retiró. Después de 3 h, la reacción se filtró y el filtrado se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y MeOH al 0-10 % como eluyentes para proporcionar *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (76,6 mg, 86 %). EM(IEN) *m/z*: 343,2 (M+H)⁺.

35

40 48C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,076 g, 0,222 mmol) en EtOAc (0,58 ml) se le añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,027 g, 0,266 mmol), Intermedio 6, en 0,3 ml de EtOAc. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió base de Hunig (0,116 ml, 0,666 mmol) seguido de una solución de T3P® al 50 % en EtOAc (0,264 ml, 0,444 mmol). Después de 3 h, la reacción se repartió con NaHCO₃ sat. (5 ml) y EtOAc (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (69 mg, 73 %) de *N*-[(1*S*)-1-[3-(1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo. EM(IEN) *m/z*: 425,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,05 (s a, 1H), 5,96 - 5,85 (m, 1H), 5,69 (ddt, *J*=17,0, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,09 (m, 4H), 4,95 (s a, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,07 (quint., *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 2H), 1,45 - 1,38 (m, 9H), 1,30 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

50

55

48D. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

5 Se calentó una solución de *N*-[(1*S*)-1-(3-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,069 g, 0,163 mmol) en DCE desgasificado (10 ml) a 120 °C durante 30 min en un microondas en presencia de catalizador Grubbs de segunda generación (0,055 g, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase normal dos veces usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar el *N*-[(9*R*, 10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo deseado (33 mg, 51,2 %) en forma de un sólido oscuro.

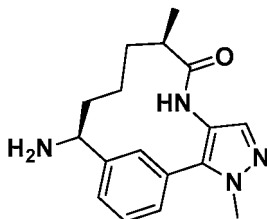
10 EM(IEN) *m/z*: 397,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 15,1, 9,4, 5,6 Hz, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,89 (dd, *J* = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 3H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,53 - 1,32 (m, 9H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

15 48E. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

20 Se hidrogenó una solución de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,089 g, 0,224 mmol) en EtOH (5 ml) en atmósfera de H₂ a 379,21 Kpa (55 psi) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de CELITE® y se aclaró con EtOH/Me-OH/DCM para dar *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (89 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 EM(IEN) *m/z*: 399,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) δ 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,44 (s a, 1H), 1,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,85 - 1,63 (m, 2H), 1,42 (s. a., 9H), 1,28 - 1,19 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (s a, 1H).

48F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, clorhidrato



30 Se desprotegió *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (88 mg, 0,221 mmol) con HCl 4 N en dioxano (3 ml) durante 5 h. La reacción se concentró para proporcionar (70 mg, 95 %) de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, clorhidrato en forma de un sólido oscuro. EM(IEN) *m/z*: 299,08 (M+H)⁺. RMN ¹H (500MHz, CD₃OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 4,46 (dd, *J* = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 3H), 3,45 - 3,26 (m, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,58 (td, *J* = 14,3, 8,3 Hz, 1H), 1,29 - 1,17 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 - 0,82 (m, 1H).

40 48G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

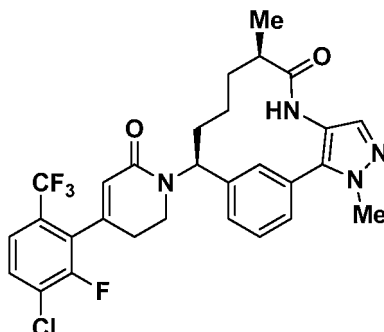
45 (9*R*, 13 *S*)-13 - {4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (23 mg, 86 %), un sólido de color blanco, se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1 usando 1-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona y 13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. EM(IEN) *m/z*: 590,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,35 (m, 6H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,46 (dd, *J* = 12,8, 3,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 3H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 2H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H). HPLC analítica (método A) TR = 8,52 min, pureza = 97 %; Ki de factor Xla = 0,13 nM, Ki de caliceína plasmática = 5,5 nM.

50

Ejemplo 49

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5

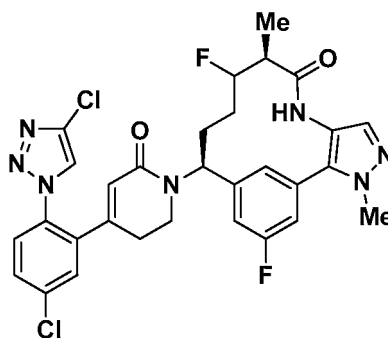


(9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10,3 mg, 59,1 %), un sólido de color blanco, se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 48, usando 1-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona y 13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. EM(IEN) *m/z*: 575,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,68 (dd, *J*=13,0, 3,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,66 - 2,39 (m, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,19 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,09 (t, *J*=12,8 Hz, 1H). HPLC analítica (método A) TR = 9,56 min, pureza = 95 %; Ki de factor XIa = 3,2 nM, Ki de caliceína plasmática = 69 nM.

15

Ejemplo 50

20 Preparación de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



25 50A. Preparación de *N*-[(9S,13S)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato

se añadió Fe₂(C₂O₄)₃·H₂O (2,16 g, 4,46 mmol) a un RBF que contenía H₂O (30 ml). La suspensión se calentó por un baño de agua (50 °C) para ayudar a la disolución. Después de 3 h, la solución transparente de color amarillo se enfrió a 0 °C y se purgó con Ar. Después de 20 min, se añadió SELECTFLUOR® (1,58 g, 4,46 mmol) en ACN (5 ml) seguido de la adición gota a gota de *N*-[(9R,10E,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,370 g, 0,893 mmol) en ACN (10 ml). Después de 5 min, se añadió NaBH₄ (0,270 g, 7,14 mmol) en dos porciones separadas durante un periodo de 5 min. Después de 15 min, la mezcla de reacción se dejó templar hasta ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄OH ac. al 28-30 % (15 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con EtOAc, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una mezcla en bruto de isómeros. El material se sometió a purificación quiral usando CHIRALPAK® IC, 21 x 250 mm, 5 μ, usando EtOH al 10 % / CO₂ al 90 % a 45 ml/min, 150 Bar, 40 °C. El primer isómero de elución se asignó *N*-[(9S,13S)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (99,5 % ee; 68 mg, 17,50 %) y el segundo isómero de elución, *N*-[(9R,13S)-11,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (99,5 % ee; 32 mg, 8,3 %). 435 (M+H)⁺.

40

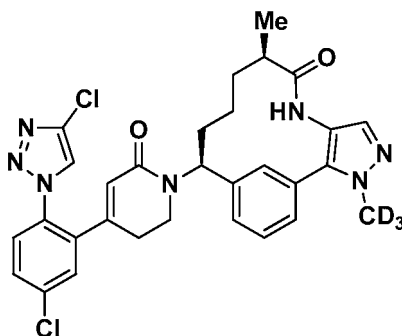
50B. Preparación de trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-1-il{-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

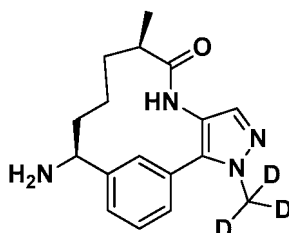
Se preparó trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 6 %) por métodos similares a los en el Ejemplo 1 usando Boc- *N*-[(9R,13S)-11,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo desprotegido (primer isómero de elución) y 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, preparado como se describe para el Intermedio 4. El diastereómero principal se aisló por purificación quiral usando CHIRALPAK® IC, 21 x 250 mm, 5 μ, usando MeOH al 15 % / CO₂ al 85 % a 45 ml/min, 150 Bar, 40 °C y posterior cromatografía de fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ 30 x 100mm, gradiente 10 minutos; Disolvente A: MeOH al 20 % - H₂O al 80 % - TFA al 0,1 %; Disolvente B: MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %). EM(IEN) *m/z*: 626 (M+H)⁺. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,62 - 8,56 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,30 - 6,23 (m, 1H), 5,97 - 5,82 (m, 2H), 5,43 - 5,24 (m, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 3H), 3,00 (ddd, *J* = 10,8, 6,9, 4,1 Hz, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,65 - 1,49 (m, 1H), 1,25 - 1,10 (m, 1H), 0,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,66 - 0,44 (m, 1H). HPLC analítica (método X): TR = 6,25 min, pureza = 100 %; Ki de factor Xla = 0,1 nM, Ki de calicreína plasmática = 8 nM.

Ejemplo 51

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



51A. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,28 g, 98 %), un sólido de color gris, se preparó de la misma manera que (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, descrita en el Ejemplo 48F, sustituyendo 1-(²H₃)metil-4-nitro-1*H*-pirazol por 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol. EM(IEN) *m/z*: 302,5 (M+H)⁺.

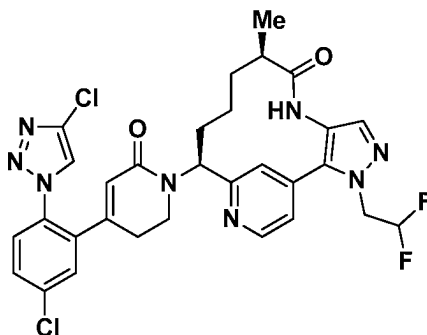
51B. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se preparó (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3 mg, 56,7 %) de una manera similar a la de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, descrita en el Ejemplo 48, sustituyendo (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona por (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. EM(IEN) *m/z*: 593,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,92 - 5,82 (m, 1H), 5,59 (dd, *J* = 12,7, 3,0 Hz, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 2H),

1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,18 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,10 - 1,00 (m, 1H). HPLC analítica (método A) TR = 8,17 min, pureza = 90 %; K_i de factor XIa = 0,18 nM, K_i de calicreína plasmática = 5 nM.

Ejemplo 52

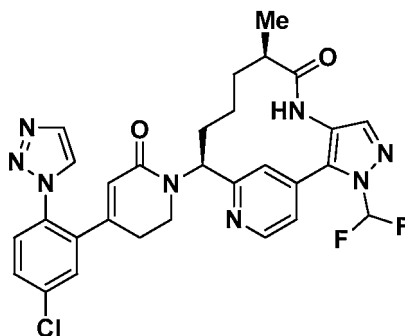
5 Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2,2-difluoroetil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



10 Se preparó (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2,2-difluoroetil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 usando 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, Intermedio 4 y 1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1*H*-pirazol, Intermedio 9. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,81 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 4H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 6,50 - 6,15 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,52 (dd, $J=12,7, 4,1$ Hz, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,32 - 2,13 (m, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,24 - 1,14 (m, 1H), 1,09 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). EM(IEN) m/z : 641,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (Método A): TR = 11,43 min, pureza = 95 %; K_i de factor XIa = 0,76 nM, K_i de calicreína plasmática = 22 nM.

Ejemplo 53

25 Preparación de (9R)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

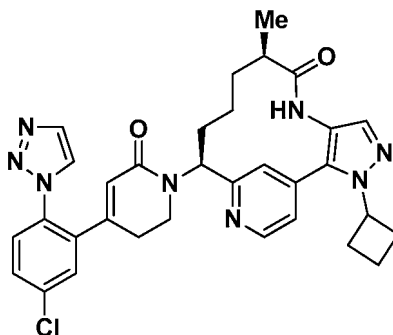


30 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (6 mg, 9 %), en forma de un sólido de color blanco, se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1 sustituyendo 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol con 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol MS(ESI) m/z : 593,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 8,93 - 8,64 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,72 - 7,50 (m, 6H), 5,83 (s, 1H), 5,67 - 5,49 (m, 1H), 4,34 - 4,08 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,27 - 2,09 (m, 3H), 1,96 (s, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,67 - 1,52 (m, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 1H), 1,28 - 1,15 (m, 1H), 1,06 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,01 - 0,86 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,19 min, pureza = 100 %; K_i de factor XIa = 0,87 nM, K_i de calicreína plasmática = 37 nM.

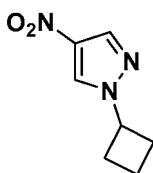
Ejemplo 54

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-ciclobutil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



85A. Preparación de 1-ciclobutil-4-nitro-1H-pirazol



10

A un RBF seco se le añadieron 4-nitro-1H-pirazol (2 g, 17,69 mmol) y DMF (40 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió NaH (1,415 g, 35,4 mmol) a la reacción seguido de bromociclobutano (3,58 g, 26,5 mmol). La reacción se calentó lentamente a ta y se agitó a ta durante una noche. La HPLC mostró que la mayoría era todavía material de partida. Después se añadieron un equiv. más de NaH y bromociclobutano y la reacción se agitó a 65 °C durante otras 4 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua (5 ml) y la reacción se dividió después entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa combinada de EtOAc se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando el sistema ISCO (EtOAc al 0-50 %/gradiente Hex) para dar 1-ciclobutil-4-nitro-1H-pirazol (640 mg, 3,83 mmol, rendimiento del 21,65 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,78 (quint., J = 8,3 Hz, 1H), 2,65 - 2,39 (m, 4H), 2,04 - 1,79 (m, 2H). EM(IEN) m/z: 167,1 (M+H)⁺.

15

20

54B. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-ciclobutil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

25

Se preparó (9R,13S)-13-{4-[5-Cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-ciclobutil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 sustituyendo 1-metil-4-nitro-1H-pirazol con 1-ciclobutil-4-nitro-1H-pirazol. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,59 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,44 (dd, J=12,5, 3,7 Hz, 1H), 4,99 (t, J=8,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,51 - 2,41 (m, 1H), 2,35 (dd, J=7,7, 5,7 Hz, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,52 - 1,39 (m, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 0,94 (d, J=6,8 Hz, 3H). EM(IEN) m/z: 597,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (método B): TR = 1,87 min, pureza = 96 %; Ki de factor X1a = 7,1 nM, Ki de caliceína plasmática = 150 nM.

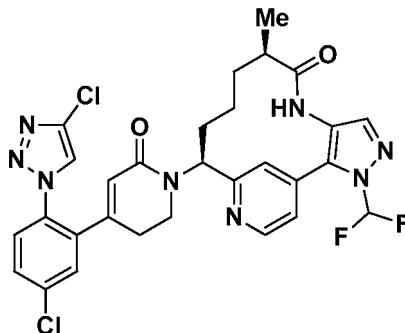
30

35

Ejemplo 55

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



Se preparó (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (45 mg, 66 %) de una manera similar a la del Ejemplo 1 sustituyendo 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol con 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol y sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona. EM(IEN) *m/z*: 627,3 (M+H). RMN ¹H (500MHz, CD₃OD) δ 8,77 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 4H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 5,63 - 5,50 (m, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 1H), 1,28 - 1,18 (m, 1H), 1,07 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,03 - 0,86 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,36 min, pureza = 98,8 %; Ki de factor X1a = 0,1 nM, Ki de calicreína plasmática = 6 nM.

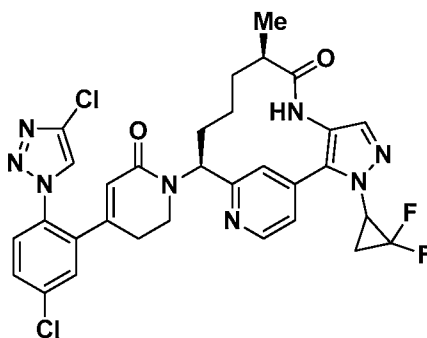
10

15

Ejemplo 56

20

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2,2-difluorociclopropil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



25

Se preparó (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-(2,2-difluorociclopropil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (26 mg, 49 %) de una manera similar a la del Ejemplo 1 usando 1-(2,2-difluorociclopropil)-4-nitro-1*H*-pirazol, Intermedio 15, y 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil) prop-2-en-1-ona. EM(IEN) *m/z*: 653,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,79 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 5,87 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,40 - 5,24 (m, 1H), 4,63 - 4,43 (m, 1H), 3,72 - 3,42 (m, 2H), 2,64 - 2,50 (m, 1H), 2,44 - 2,07 (m, 5H), 1,31 (s a, 3H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,10 min, pureza = 99 %; Ki de factor X1a = 0,36 nM, Ki de calicreína plasmática = 30 nM.

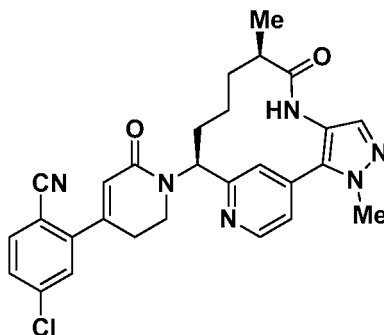
30

35

Ejemplo 57

Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzonitrilo

5

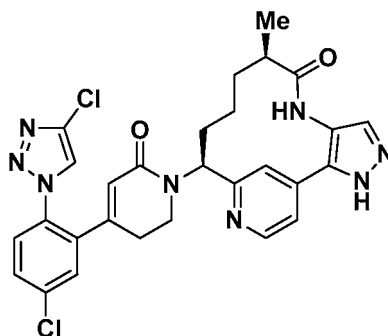


Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparado como en el Ejemplo 37, (0,0094 g, 0,012 mmol), Zn(CN)₂ (0,0007 g, 5,90 μmol), Pd(P(*n*-Bu)₃)₂ (0,0012 g, 2,36 μmol) en DMF (0,5 ml) se purgó con Ar, se selló y se calentó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó trifluoroacetato de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il}benzonitrilo (0,0015 g, 17 %) en forma de un producto sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 515,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,65 (dd, *J*=12,4, 3,4 Hz, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 3H), 3,88 - 3,70 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,32 - 2,17 (m, 1H), 2,09 - 1,90 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,40 - 1,21 (m, 2H), 1,12 (d, *J*=6,8 Hz, 3H) HPLC analítica (método A): TR = 6,41 min, pureza = >95 %; Ki de factor XIa = 4,0 nM, Ki de caliceína plasmática = 14 nM.

Ejemplo 58

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

25



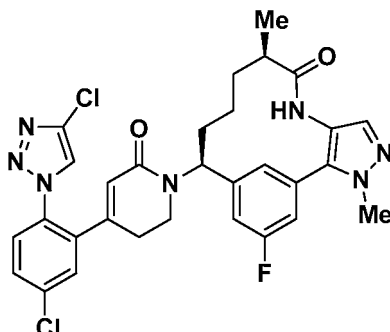
Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (140 mg, 0,174 mmol, rendimiento del 73 %) de un modo similar al descrito en el Ejemplo 10 reemplazando 1-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona con 1-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona, Intermedio 4. RMN ¹H (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 5H), 7,56 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,27 - 6,99 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,48 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,54 (s a, 1H), 3,38 (s a, 1H), 2,61 (s a, 1H), 1,72 (s a, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,24 (s a, 1H), 0,96 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,88 (s a, 1H). EM(IEN) *m/z*: 577,1 [M-H]⁺. HPLC analítica (método B): TR = 1,431 min, pureza = 96,0 %; Ki de factor XIa = 2,4 nM, Ki de caliceína plasmática = 46 nM.

35

Ejemplo 59

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



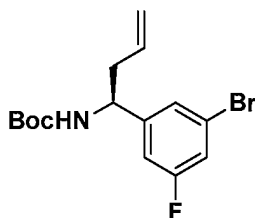
59A. Preparación de (R)-*N*-[(1*E*)-(3-bromo-5-fluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinaida

10 A 3-bromo-5-fluorobenzaldehído (25 g, 123 mol) disuelto en DCM (200 ml) se le añadieron (R)-2-metilpropano-2-sulfinaida (14,96 g, 123 mol) y Cs₂CO₃ (40,2 g, 123 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se purificó usando una columna ISCO de 120 g de gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para dar (R)-*N*-[(1*E*)-(3-bromo-5-fluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinaida (35 g, 93 %) en forma de un
15 aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). CLEM *m/z* 306,1 (M+H).

59B. Preparación de (R)-*N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinaida

20 Se disolvió *N*-[(1*E*)-(3-bromo-5-fluorofenil)metilideno]-2,2-dimetilpropanamida (35 g, 114 mol) en THF (500 ml) en un matraz RB grande de 3 bocas y se purgó con Ar. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió In (18,4 g, 160 mol) seguido de la adición gota a gota de alilbromuro (15,2 g, 126 mol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con
25 agua (2 l) y el material gelatinoso se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío hasta obtener una masa aceitosa. El material en bruto se disolvió en agua (2 l) y las capas orgánicas se extrajeron con EtOAc (4x200 ml), se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron para dar un aceite. El líquido aceitoso se purificó mediante una columna ISCO sobre gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH para proporcionar (R)-*N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinaida (34,9 g, rendimiento del 88 %) en forma de una masa semisólida. CLEM *m/z* 348,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 5,79 -
30 5,65 (m, 1H), 5,46 - 5,42 (m, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 1,09 (s, 9H).

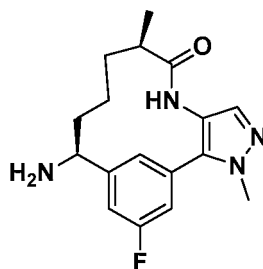
59C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo



35

A una solución enfriada a 0 °C de (R)-*N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinaida (21,9 g, 100 mol) disuelta en MeOH (100 ml) se le añadió HCl conc. (50 ml) gota a gota y después se agitó a 0 °C durante 48 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró para dar una masa sólida de color
40 blanco. El residuo se disolvió en agua (1000 ml) y las capas orgánicas se extrajeron con EtOAc (2x200 ml), se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite de color pardo (11,5 g). La capa acuosa se basificó con NaOH 1 N y las capas orgánicas se extrajeron con EtOAc (2 x 300 ml), se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite de color pardo (18 g). Los aceites combinados se disolvieron en DCM (500 ml) y a esto se le añadió Boc₂O (22 g) seguido de TEA (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta
45 durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante una columna Isco de 330 g sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se trituró con hexanos y el precipitado se recogió por filtración para dar *N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (29,5 g, rendimiento del 87 %).

59D. Preparación de (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



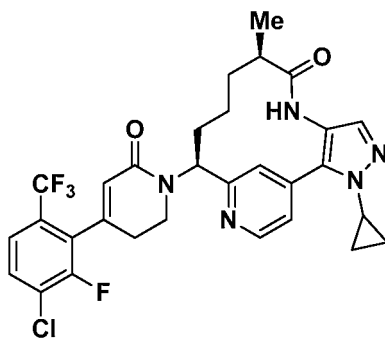
5 (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (19 mg, 92 %), un sólido oscuro, se preparó de la misma manera que (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, descrita en el Ejemplo 48, sustituyendo -N-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, por -N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo. EM(IEN) *m/z*: 317,4 (M+H)⁺.

59E. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

15 (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (32 mg, 63,5 %), un sólido de color blanco, se preparó de una manera similar a la de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1 (18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, descrita en el Ejemplo 48, sustituyendo (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona por (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. EM(IEN) *m/z*: 608,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,87 - 5,84 (m, 1H), 5,55 (dd, *J* = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,26 - 2,06 (m, 3H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,09 - 1,00 (m, 1H). HPLC analítica (método 25 A) TR = 8,82 min, pureza = 95 %; Ki de factor X1a = 0,1 nM, Ki de calicreína plasmática = 4 nM.

Ejemplo 60

30 Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-ciclopropil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

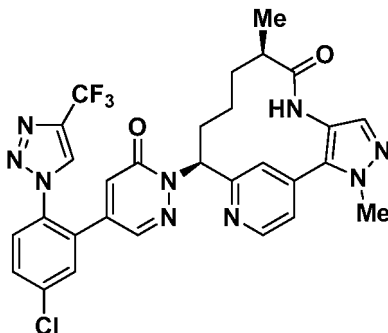


35 Se preparó (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-ciclopropil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (30 mg, 39 %) de una manera similar a la del Ejemplo 1 sustituyendo 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol con 1-ciclopropil-4-nitro-1*H*-pirazol y sustituyendo 1-(5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona. EM(IEN) *m/z*: 602,4 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,79 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,54 - 5,41 (m, 1H), 3,90 - 3,68 (m, 5H), 2,79 - 2,48 (m, 3H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 1H), 1,30 (s a, 2H), 1,22 - 1,08 (m, 4H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,19 min, pureza = 92 %; Ki de factor X1a = 7,2 nM, Ki de calicreína plasmática = 22 nM.

Ejemplo 61

Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



61A. Preparación de 1-(4-cloro-2-etenilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol

- 10 A una suspensión enfriada (-20 °C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,540 g, 4,31 mmol) en Et₂O (12 ml) se le añadió gota a gota una solución de nBuLi 2,5 M en hexano (1,58 ml, 3,95 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se dejó calentar a 0 °C y en agitación durante 2 h. Después una solución de 5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] benzaldehído (0,99 g, 3,59 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 40A, en Et₂O (5 ml) se añadió gota a gota para dar una suspensión de color pardo. La suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min y
- 15 después la reacción se dejó calentar a ta. Después de 17 h, la reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió NH₄Cl sat. La reacción se calentó a ta y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color negro. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 1-(4-cloro-2-etenilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (0,357 g, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 274,0 (M+H)⁺ y 276,0 (M+2+H)⁺.
- 20

61B. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}{-5-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-ona

- 25 A una solución transparente incolora enfriada (-5 °C) de Pb(OAc)₄ (0,567 g, 1,28 mmol) en TFA (1,3 ml) se le añadió gota a gota una solución transparente incolora de 1-(4-cloro-2-etenilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (0,350 g, 1,28 mmol) en DCM (1,3 ml). Durante la adición, la temperatura de reacción no subió de 2 °C. Después de la adición, la solución transparente, de color amarillo pálido resultante se dejó calentar a ta. Después de 2 h, la reacción se enfrió a -5 °C y se añadió más Pb(OAc)₄ (0,283 g) en TFA (0,65 ml) gota a gota. La reacción se dejó calentar a ta. Después de 2 h, se añadió agua (10 ml) gota a gota para dar una suspensión de color rojo pardo. La
- 30 suspensión se filtró a través de CELITE®, eluyendo con DCM. El filtrado bifásico se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetaldehído (0,370 g) en forma de una espuma de color amarillo pálido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(IEN) *m/z*: 290,3 (M+H)⁺ y 292,3 (M+2+H)⁺. A una solución de morfolina (0,12 ml, 1,34 mmol) en dioxano (1,7 ml) se le añadió HCl 6 M (0,22 ml, 1,30 mmol) seguido de ácido glioxílico monohidrato (0,112 g, 1,21 mmol). A continuación, se añadió una solución de 2-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetaldehído (0,370 g, 1,28 mmol) en dioxano (1,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 5 h, la reacción se interrumpió y se enfrió a ta. Se añadieron agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una espuma dorada de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-ona (0,112 g, rendimiento del 28 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. EM(IEN) *m/z*: 346,2 (M+H)⁺ y 348,3 (M+2+H)⁺.
- 40

- 45 61C. Preparación de *N*'-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il](*tert*-butoxi)carbohidrazida

- A una suspensión de color púrpura enfriada (0 °C) de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,083 g, 0,277 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 1, en DCM (1,848 ml) se le añadió gota a gota una solución transparente incolora de 3-(4-cianofenil)-1,2-oxaziridina-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,068 g, 0,277 mmol) en DCM (1 ml). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a ta. Después de 5,5 h, la reacción se detuvo y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*'-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il](*tert*-butoxi)carbohidrazida (0,0310 g, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 415,5 (M+H)⁺.
- 50
- 55

61D. Preparación de (9R, 13S)-13-hidrazinil-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, bis-clorhidrato

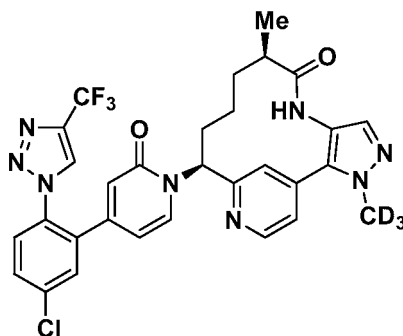
Una suspensión de *N*'-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il](*tert*-butoxi)carbohidrazida (0,0310 g, 0,075 mmol) en HCl 4 M en dioxano (0,94 ml, 3,74 mmol) se agitó a ta. Se añadió MeOH (0,2 ml) para dar una solución transparente de color amarillo brillante. Después de 1 h, la reacción se concentró para dar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en MeOH y se concentró. Esto se repitió dos veces más para dar (9R,13S)-13-hidrazinil-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, bis-clorhidrato (0,029 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó sin purificación adicional. EM(IEN) *m/z*: 315,5 (M+H)⁺.

61E. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se calentó una solución color amarillo ligeramente turbia de bis-clorhidrato de (9R,13S)-13-hidrazinil-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,029 g, 0,075 mm) y 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-ona (0,026 g, 0,075 mmol) en MeOH (0,75 ml) a 150 °C en un microondas durante 30 min. Después de la refrigeración a ta, se añadió DMF (0,75 ml) a la mezcla de reacción. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0021 g, rendimiento del 3,7 %), en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z* 624,4 (M+H)⁺ y 626,4 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500MHz, CD₃OD) δ 8,85 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,1, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,63 - 1,55 (m, 1H), 1,36 - 1,26 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 4H). RMN ¹⁹F (471MHz, CD₃OD) δ -62,65 (s), -77,57 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 7,42 min, pureza = 99,5 %. Ki de factor XIa = 0,51 nM, Ki de calicreína plasmática = 66 nM.

Ejemplo 62

(9R,13S)-13-(4-5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato

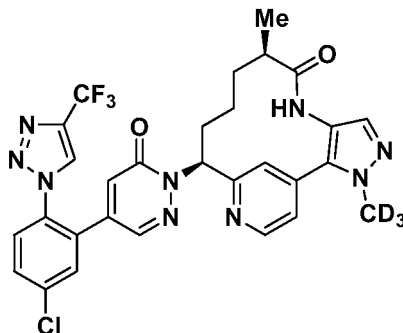


A una suspensión de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (30 mg, 0,048 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 42, en DMF (0,5 ml) se le añadió K₂CO₃ (66,0 mg, 0,478 mmol), catalizador de Pearlman (6,71 mg, 0,048 mmol) e hidroperóxido de *tert*-butilo (70 % en agua, 0,066 ml, 0,478 mmol). Después de 67 h, la reacción se detuvo con la adición de 3 gotas de Na₂S₂O₃ al 10 %. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa que dio (9R, 13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0,0030 g, rendimiento del 8,4 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 626,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 4H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 6,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,10 - 6,01 (m, 2H), 2,67 (td, *J*=7,0, 3,2 Hz, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,93 (tt, *J*=11,6, 5,9 Hz, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,77 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,28 min, pureza = 99,7 %. Ki de factor XIa = 0,10 nM, Ki de calicreína plasmática = 6 nM.

Ejemplo 63

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



63A. Preparación de (9R, 13S)-13-hidrazinil-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato

10

Se preparó *bis* clorhidrato de (9R,13S)-13-hidrazinil-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,088 g, 43 % en dos etapas, sólido de color amarillo) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 61C y 61D, reemplazando (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona con (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. EM(IEN) *m/z* 318,5 (M+H)⁺.

15

63B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

20

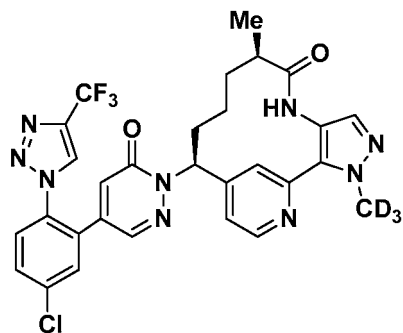
Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0034 g, rendimiento del 4,4 %) como se describe en el Ejemplo 61E reemplazando *bis*-clorhidrato de (9R,13S)-13-hidrazinil-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona con (9R, 13S)-13-hidrazinil-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato. EM(IEN) *m/z* 627,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (500MHz, CD₃OD) δ 8,86 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 8,64 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 2H), 7,77 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,57 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,83 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,01 (dd, *J*=12,4, 4,1 Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,36 - 1,26 (m, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 4H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -62,46, -77,66. HPLC analítica (Método A): TR = 7,39 min, pureza = 99,7 %. Ki de factor Xla = 0,52 nM, Ki de calicreína plasmática = 77 nM.

25

30

Ejemplo 64

35 (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



40

64A. Preparación de (R)-*N*-[(1E)-(2-bromopiridin-4-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfonamida

A una suspensión agitada de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (13,03 g, 108 mmol) y Cs₂CO₃ (52,5 g, 161 mmol) en DCM (400 ml) se le añadió 2-bromopiridina-4-carbaldehído (20 g, 108 mmol) durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 18,5 h a ta. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y

se lavó con salmuera (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró y después el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (27,2 g, 87 %) de (R)-N-[(1E)-(2-bromopiridin-4-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 289-291,0 (M+H)⁺.

5

64B. Preparación de (R)-N-[(1S)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida

A una solución de (R)-N-[(1E)-(2-bromopiridin-4-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,73 g, 2,52 mmol) e indio (0,435 g, 3,79 mmol) en THF (6 ml) se le añadió lentamente 3-bromoprop-1-eno (0,458 g, 3,79 mmol) y la solución resultante se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. Al residuo se le añadieron EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ (ac.) al 5 % (1000 ml) e inmediatamente se formó una emulsión. La suspensión se filtró a través de papel. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (0,62 g, 74 %) de (R)-N-[(1S)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de un líquido amarillo. EM(IEN) *m/z*: 331-333,0 (M+H)⁺.

10

15

64C. Preparación de N-[(1S)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (R)-N-[(1 S)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,38 g, 4,17 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (5,21 ml, 20,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a ta, después se concentró. Al residuo resultante se le añadió ACN (10 ml), TEA (5,81 ml, 41,7 mmol) y Boc₂O (1,818 g, 8,33 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (0,80 g, 58,7 %) de N-[(1S)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM(IEN) *m/z*: 324-326,1 (M+H)⁺.

20

25

64D. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

30

35

Se preparó (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona de una manera similar a la de (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, como se describe del Ejemplo 17B al 17G, reemplazando (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de(S)-*terc*-butilo, con (1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de(S)-*terc*-butilo. EM(IEN) *m/z*: 303,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 2,72 (td, *J*=6,7, 3,5 Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,70 - 0,53 (m, 1H).

40

64E. Preparación de (9R, 13S)-13-hidrazinil-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato

45

Se preparó (9R,13S)-13-hidrazinil-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato (0,067 g, 35 % en dos etapas, sólido de color amarillo) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 61C y 61D, reemplazando (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona con (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. EM(IEN) *m/z*: 318,5 (M+H)⁺.

50

64F. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

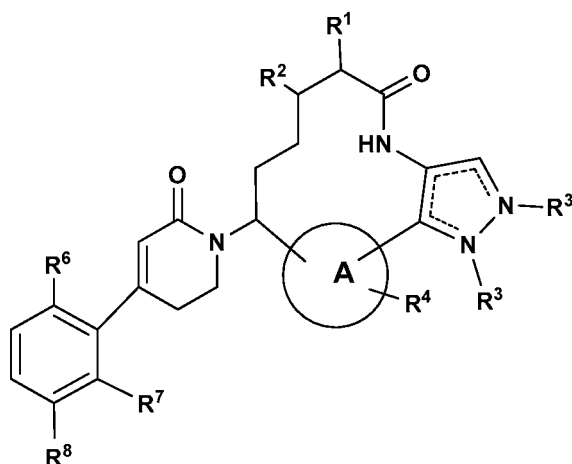
55

60

Se preparó (9R,13S)-13-(4-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona(2,7 mg, 2,7 %) de una manera similar a la del Ejemplo 61E, reemplazando (9R,13S)-13-hidrazinil-3-(²H₃) metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato como se describe en el Ejemplo 61D con (9R,13S)-13-hidrazinil-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato. EM(IEN) *m/z*: 627,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,70 - 8,64 (m, 1H), 7,91 - 7,75 (m, 4H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,21 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 12,1, 4,2 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J*=6,9, 3,6 Hz, 1H), 2,57 - 2,45 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,64 (dd, *J* = 14,1, 5,7 Hz, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 1,25 - 1,19 (m, 1H), 1,10 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), contiene el diastereómero menor. HPLC analítica (Método A): TR = 8,32 min, pureza = 95 %. Ki de factor XIa = 0,71 nM, Ki de calicreína plasmática = 52,6 nM.

REIVINDICACIONES

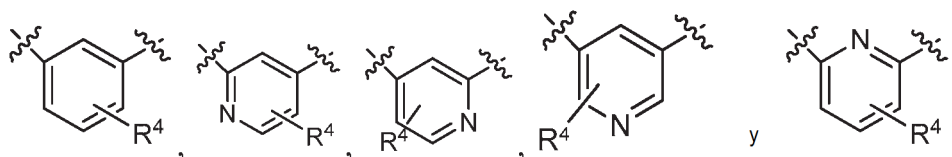
1. Un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

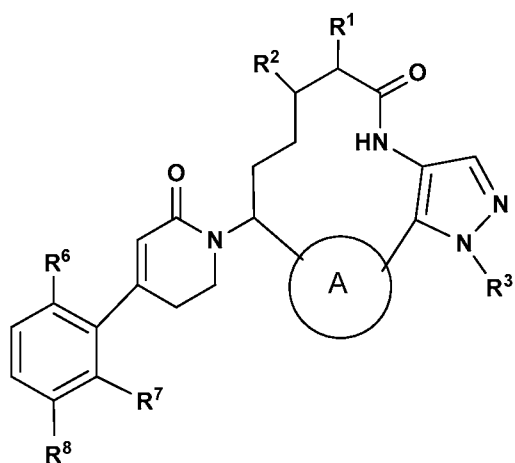
o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

--- es un enlace opcional;
el anillo A se selecciona independientemente entre



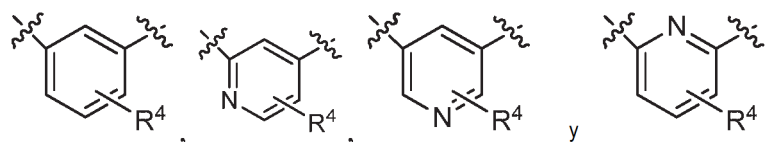
R¹ se selecciona independientemente entre H, F, OH y alquilo C₁₋₄;
R² se selecciona independientemente entre H, F y OH;
R³ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄,
haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-C(O)OR⁵, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno y
heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 átomos de nitrógeno y opcionalmente
sustituido con R¹; siempre que en el anillo esté presente únicamente un grupo R³;
R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y CN;
R⁵ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
R⁶ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH₃, CH₃, C(O)CH₃, CHF₂, CCH₃F₂, CF₃, OCHF₂,
NHC(O)alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclo de 5 miembros sustituido con R⁹;
R⁷ se selecciona independientemente entre H y F;
R⁸ se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH₃;
R⁹ se selecciona independientemente entre H, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo y halógeno; y
n, en cada caso, es un número entero seleccionado entre 1 y 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (IIa):

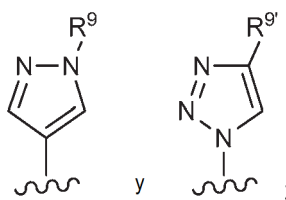


o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 el anillo A se selecciona independientemente entre



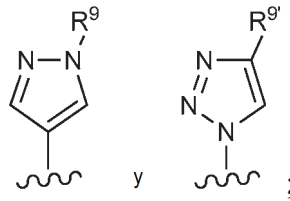
- 10 R^1 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ;
 R^2 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-3} ,
haloalquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ y cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido con halógeno;
 R^4 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^5 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;
15 R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $C(O)CH_3$, CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , $OCHF_2$,



- 20 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH_3 ;
 R^9 se selecciona independientemente entre H, CHF_2 y CF_3 ;
 $R^{9'}$ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF_2 y CF_3 ; y
n, en cada caso, es un número entero seleccionado entre 1 y 2.

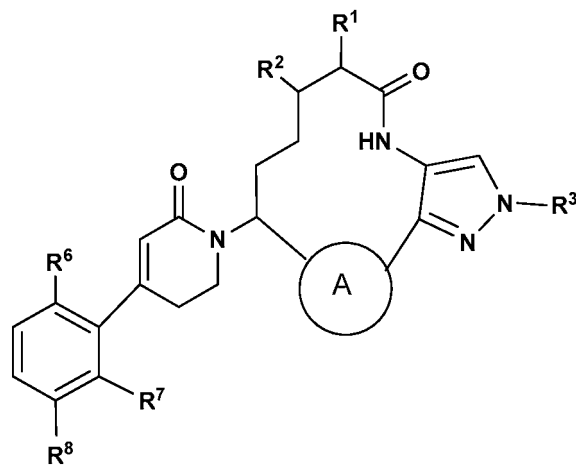
25 3. El compuesto de la reivindicación 2 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 30 R^1 se selecciona independientemente entre H, CH_3 y $CH(CH_3)_2$;
 R^2 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$,
 $CH_2CH_2OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, ciclopropilo opcionalmente sustituido con F y ciclobutilo;
 R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $C(O)CH_3$, CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , $OCHF_2$,



- 5 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH_3 ;
 R^9 se selecciona independientemente entre H, CHF_2 y CF_3 ; y
 $R^{9'}$ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF_2 y CF_3 .

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (IIIa):



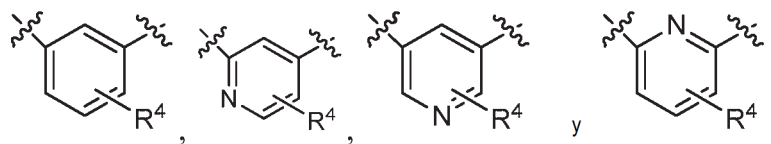
(IIIa)

10

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

el anillo A se selecciona independientemente entre

15

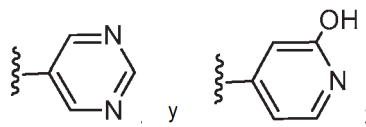


R^1 se selecciona independientemente entre H, CH_3 y $CH(CH_3)_2$;

R^2 se selecciona independientemente entre H y F;

20

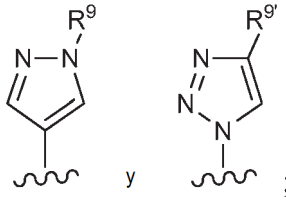
R^3 se selecciona independientemente entre H, $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$,



25

R^4 se selecciona independientemente entre H y F;

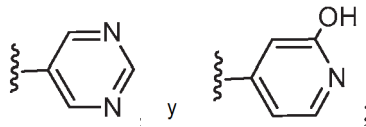
R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $C(O)CH_3$, CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , $OCHF_2$,



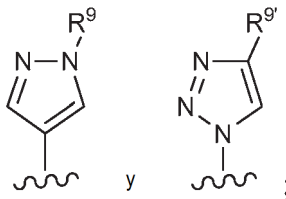
- 5
 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH_3 ;
 R^9 se selecciona independientemente entre H, CHF_2 y CF_3 ; y
 $R^{9'}$ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF_2 y CF_3 .

5. El compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10
 R^3 se selecciona independientemente entre H, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, ciclopropilo opcionalmente sustituido con F y ciclobutilo,

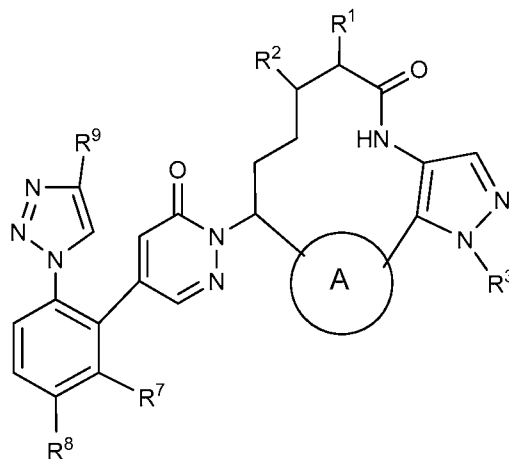


15
 R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $C(O)CH_3$, CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , $OCHF_2$,



- 20
 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^8 es Cl;
 R^9 se selecciona independientemente entre H, CHF_2 y CF_3 ; y
 $R^{9'}$ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF_2 y CF_3 .

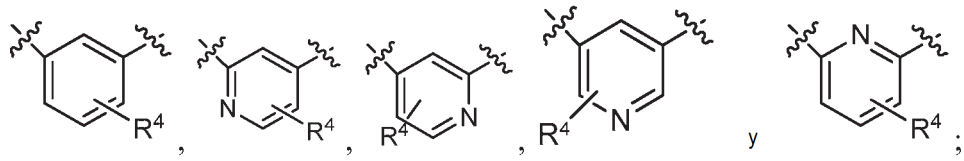
25
 6. Un compuesto que tiene la Fórmula (IV):



(IV)

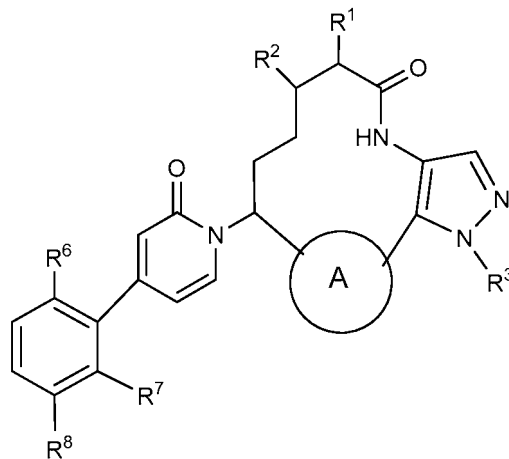
30 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente entre



- 5 R^1 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ;
 R^2 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, CD_3 , CHF_2 y CH_3 ;
 R^4 se selecciona independientemente entre H y halógeno;
 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;
10 R^8 se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH_3 ; y
 R^9 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN y CF_3 .

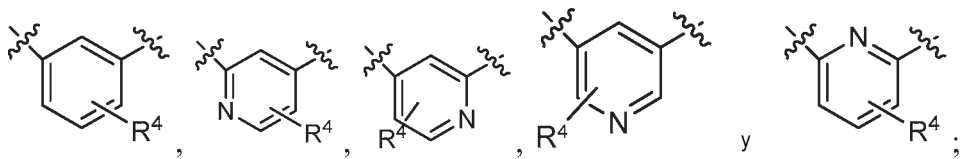
7. Un compuesto que tiene la Fórmula (V):



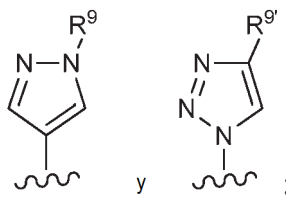
(V)

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

el anillo A se selecciona independientemente entre



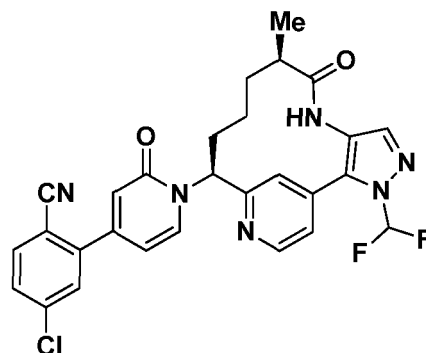
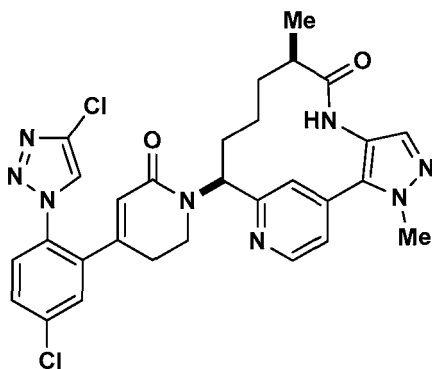
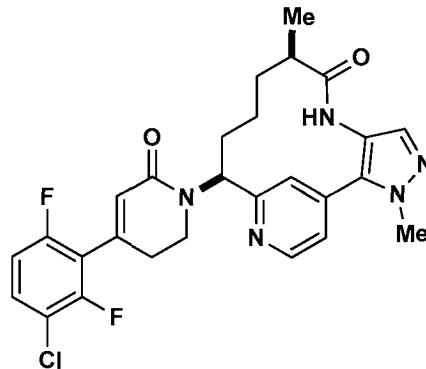
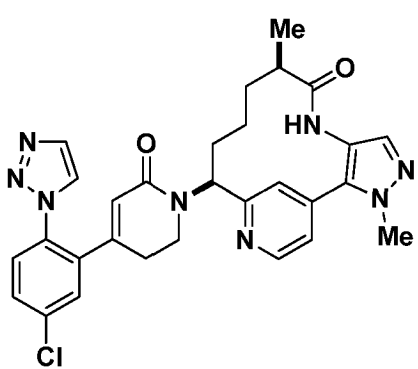
- 25 R^1 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ;
 R^2 se selecciona independientemente entre H y F;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, CD_3 , CHF_2 y CH_3 ;
 R^4 se selecciona independientemente entre H y halógeno;
 R^6 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , $C(O)CH_3$, CHF_2 , CCH_3F_2 , CF_3 , $OCHF_2$,



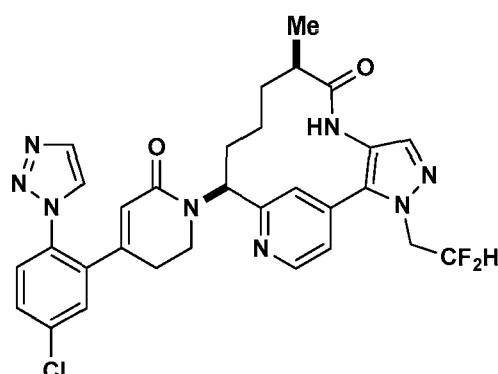
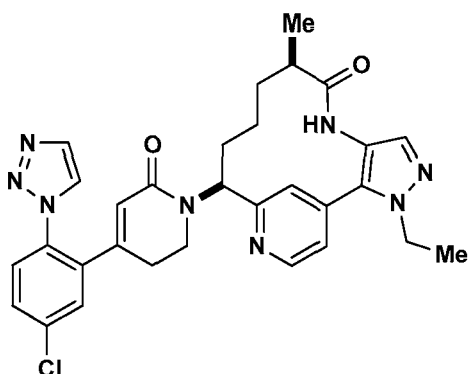
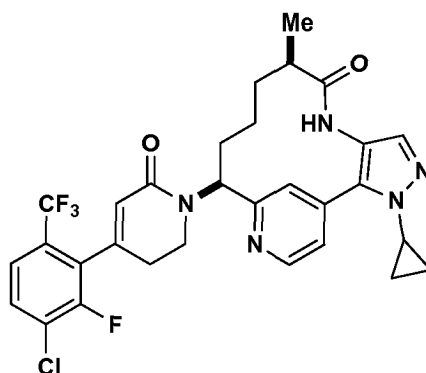
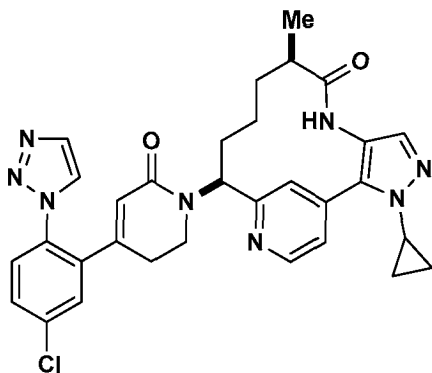
- 30 R^7 se selecciona independientemente entre H y F;

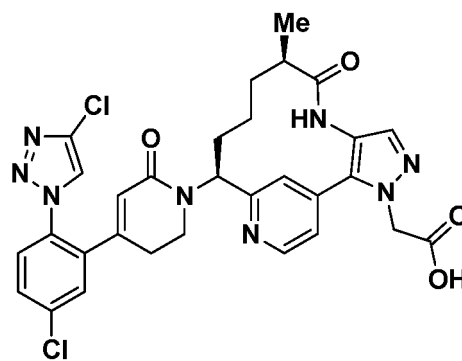
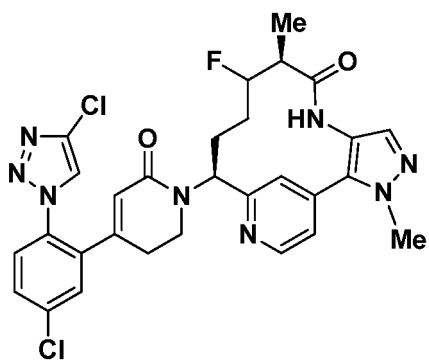
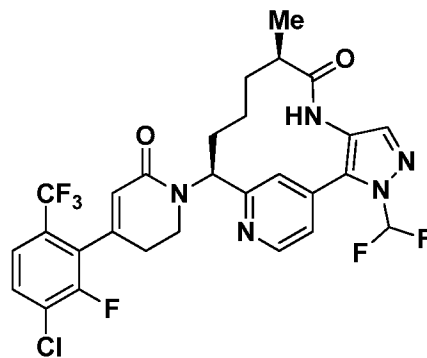
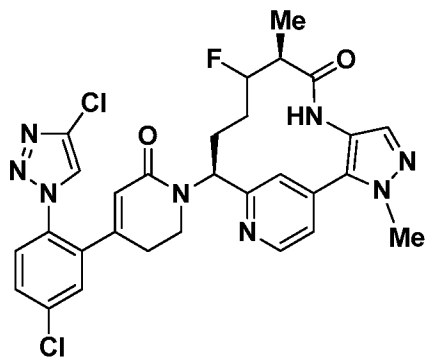
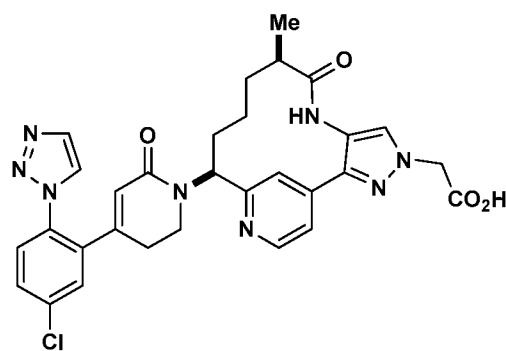
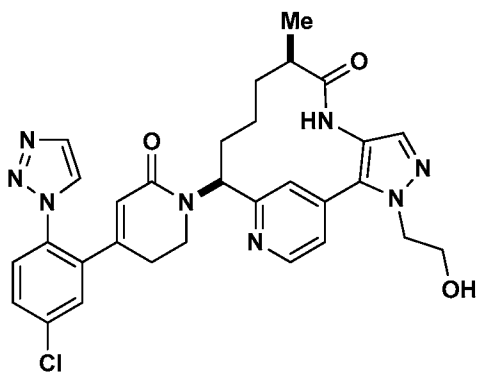
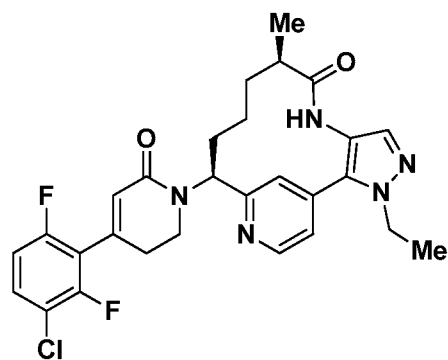
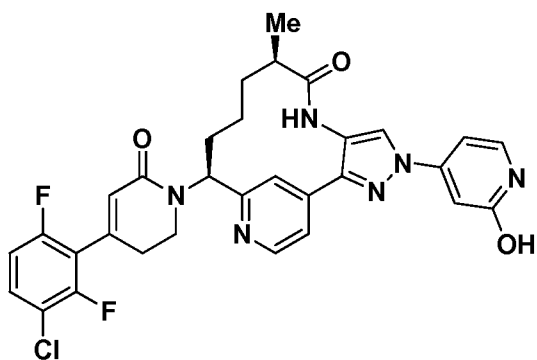
R⁸ se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH₃;
 R⁹ se selecciona independientemente entre H, CHF₂ y CF₃; y
 R^{9'} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CHF₂ y CF₃.

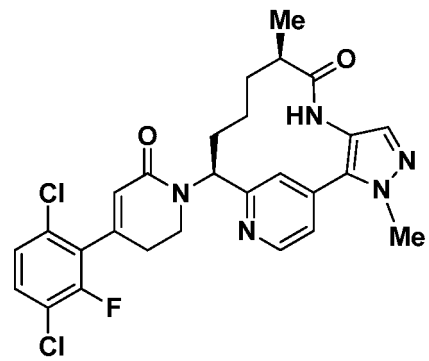
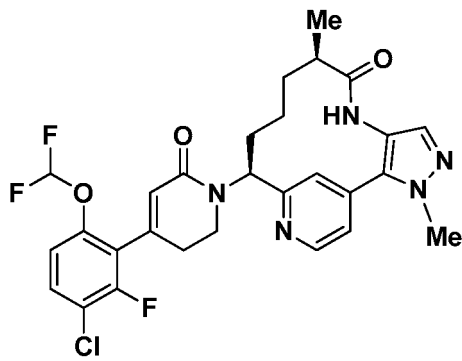
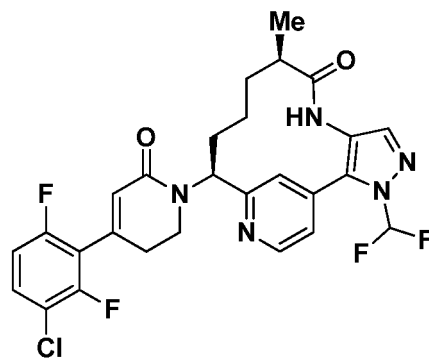
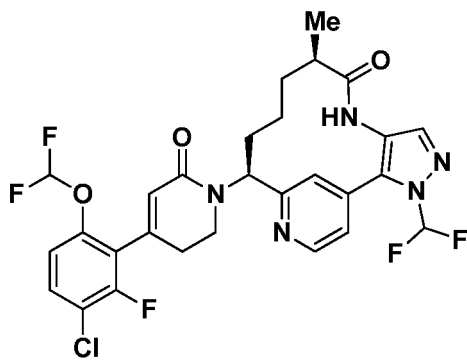
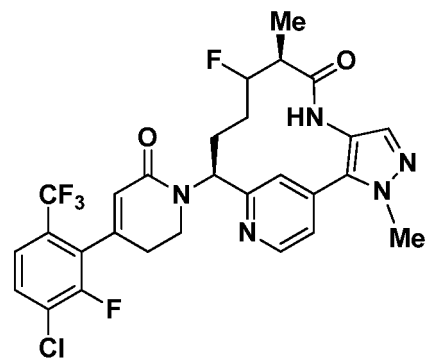
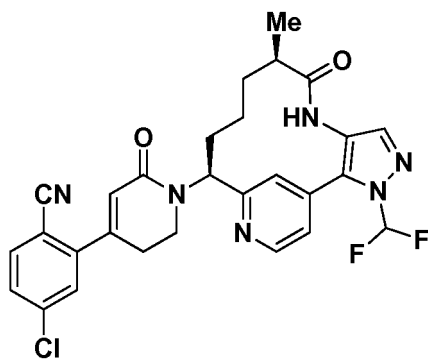
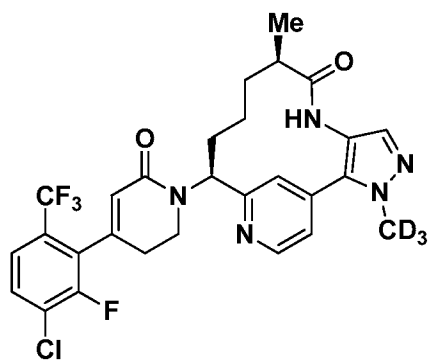
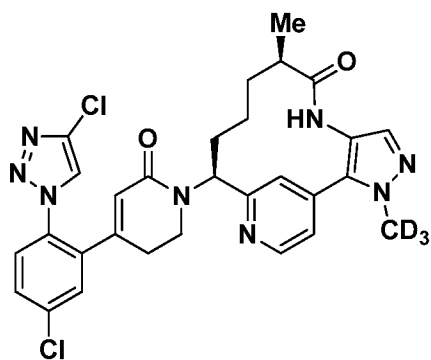
5 8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 6 o 7 seleccionado de la lista que consiste en

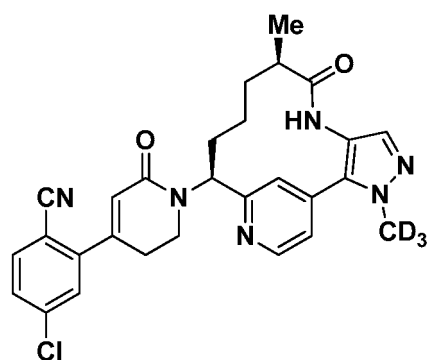
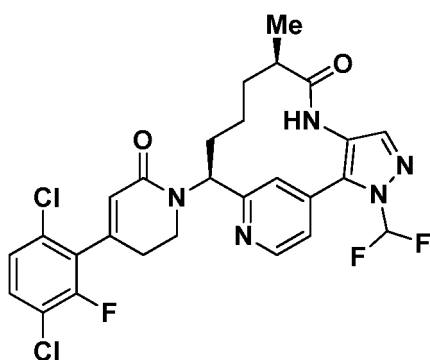
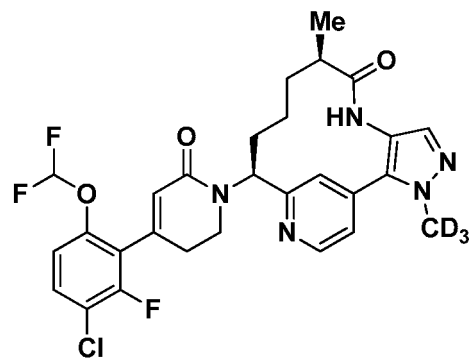
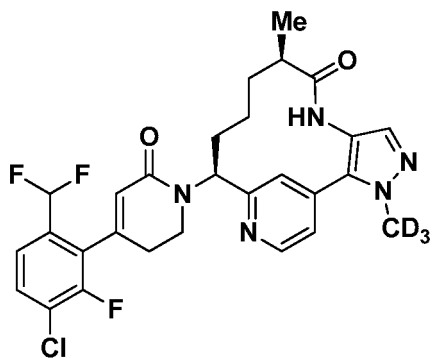
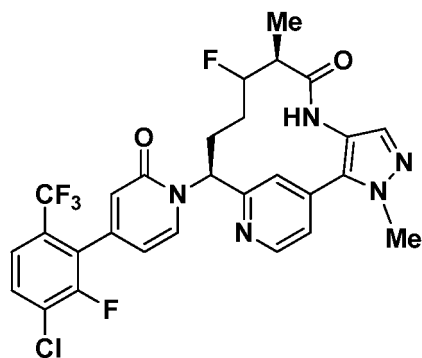
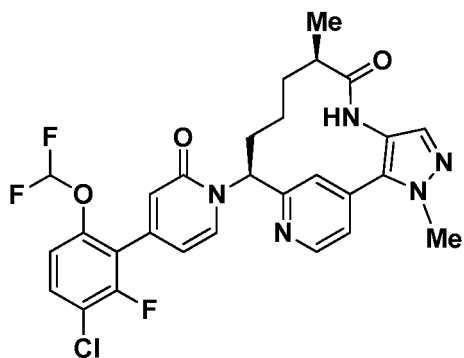
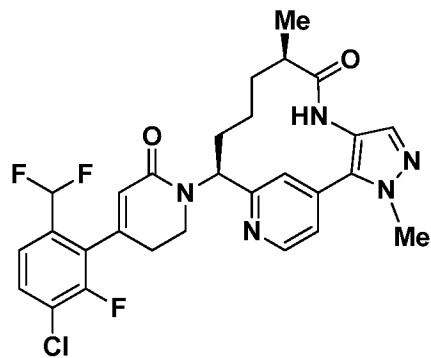
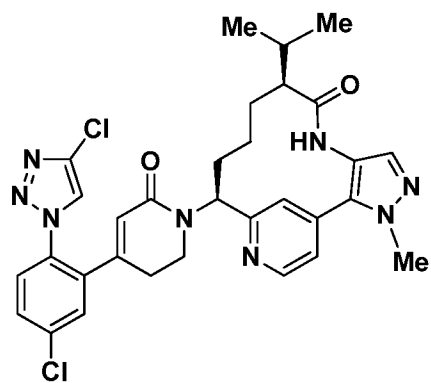


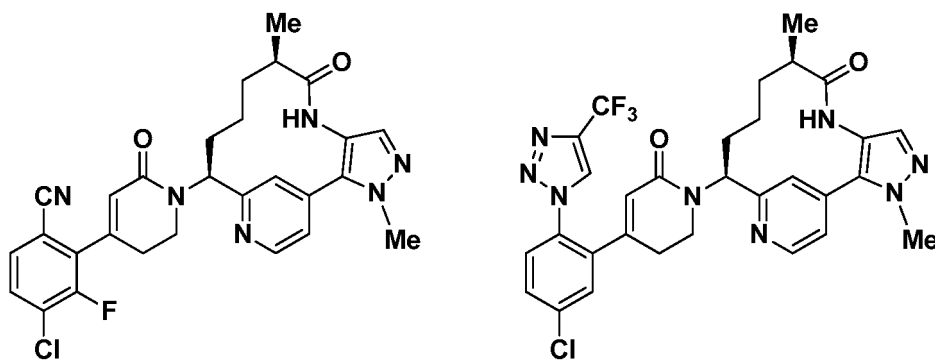
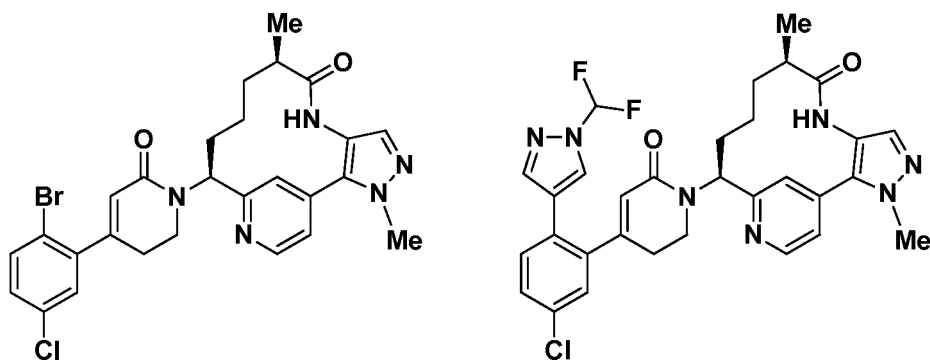
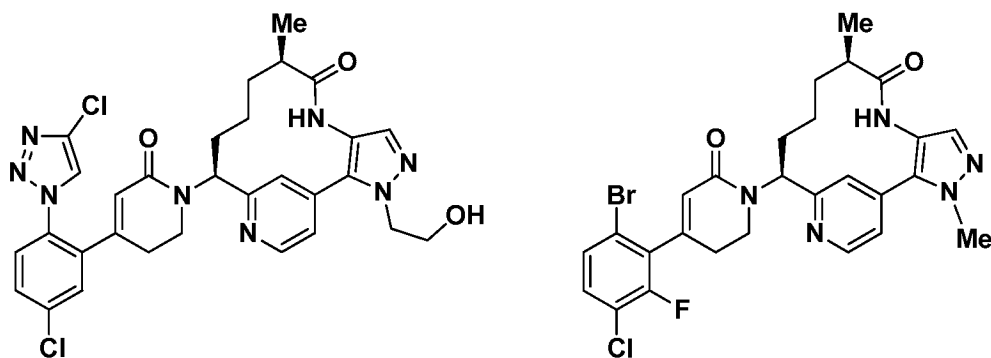
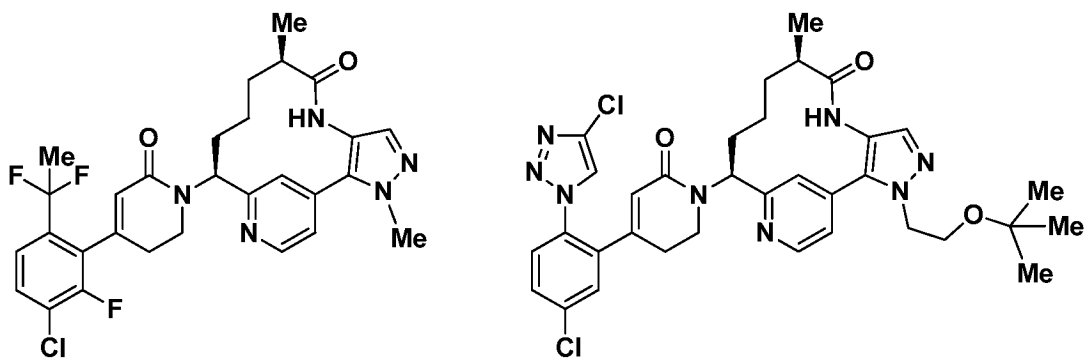
10

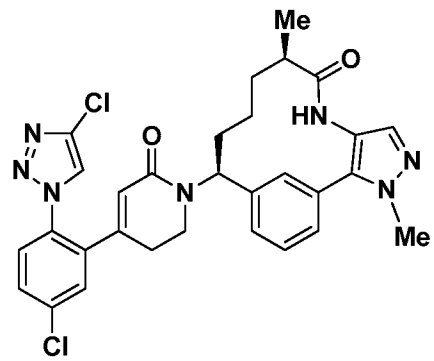
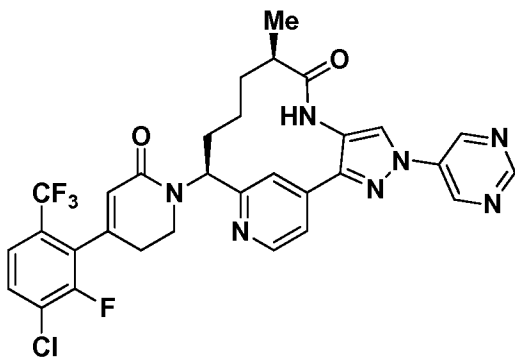
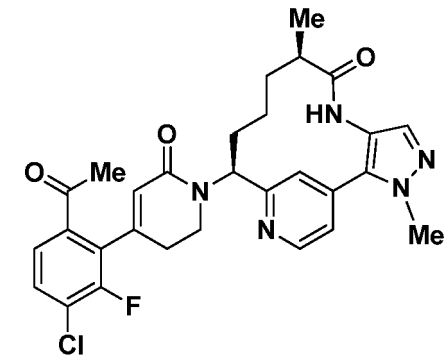
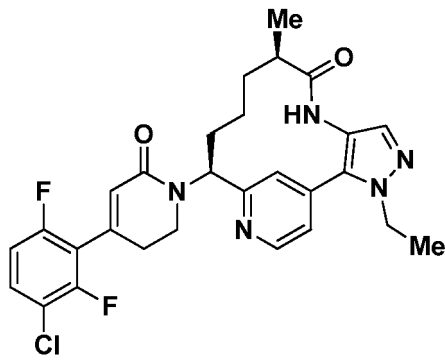
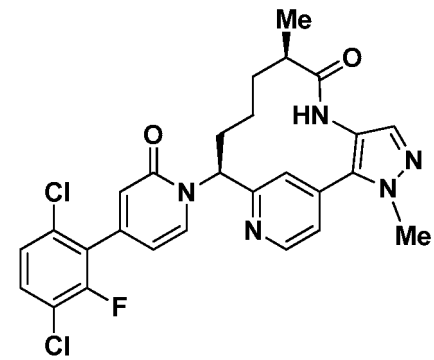
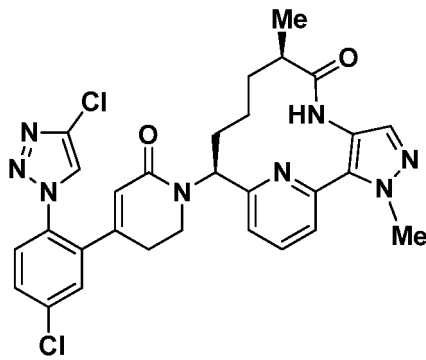
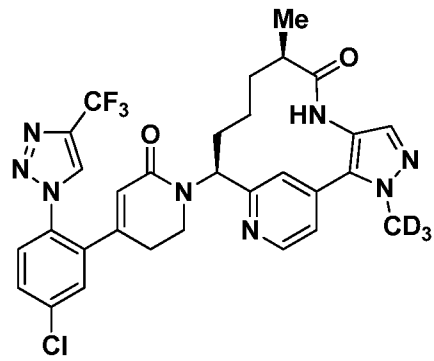
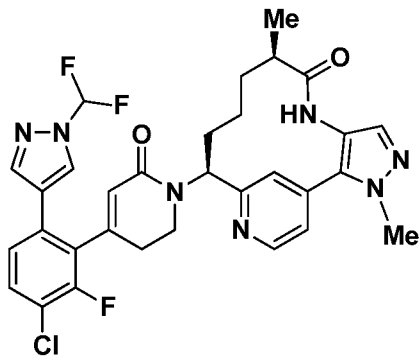


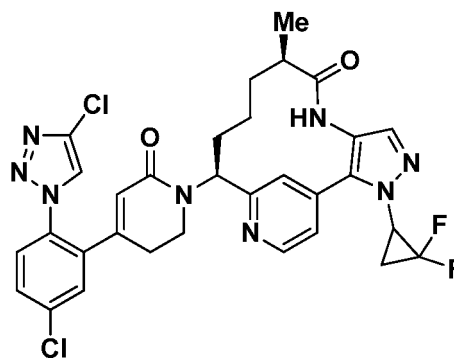
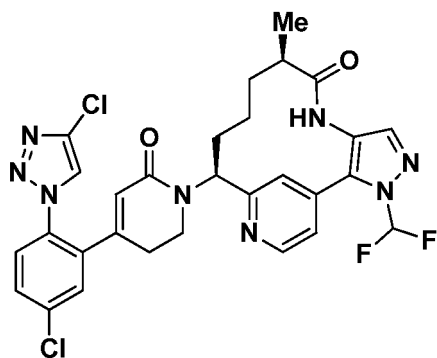
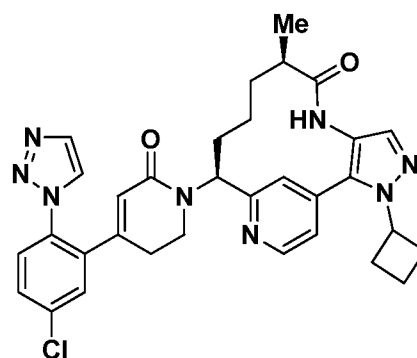
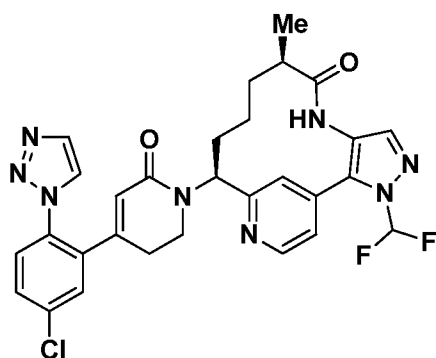
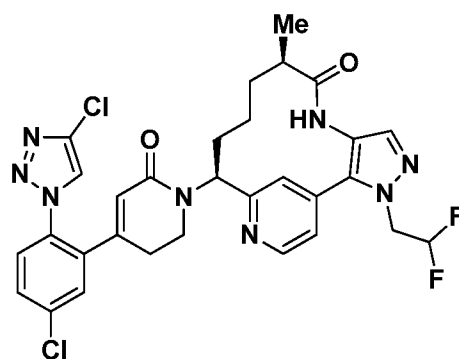
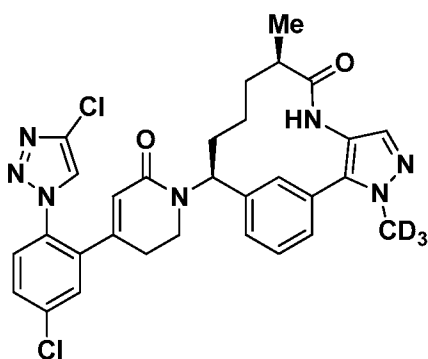
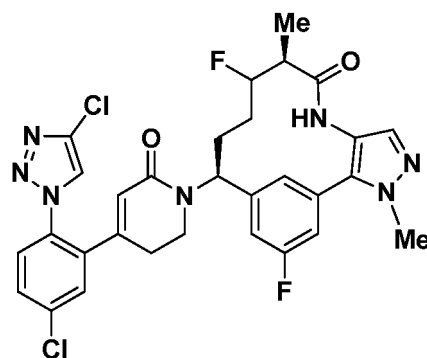
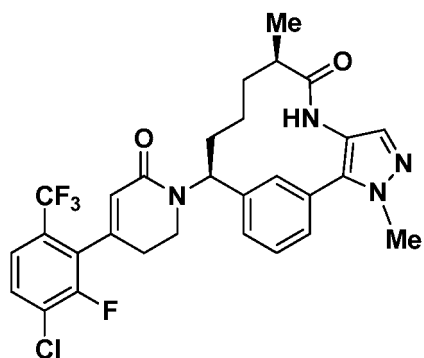


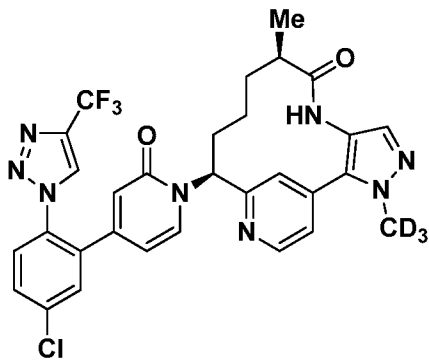
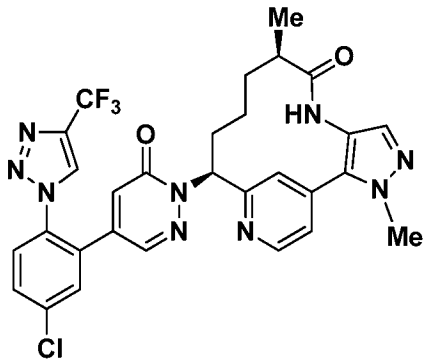
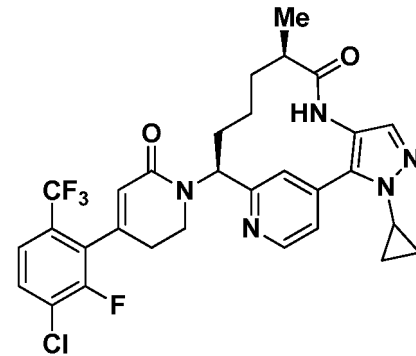
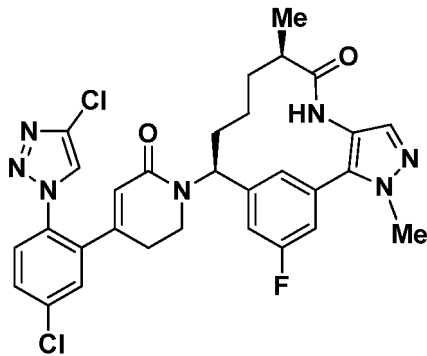
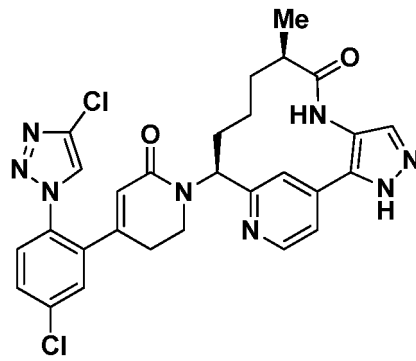
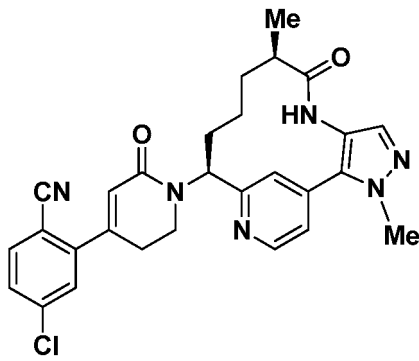




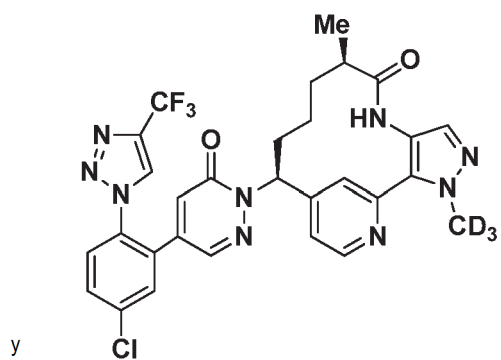
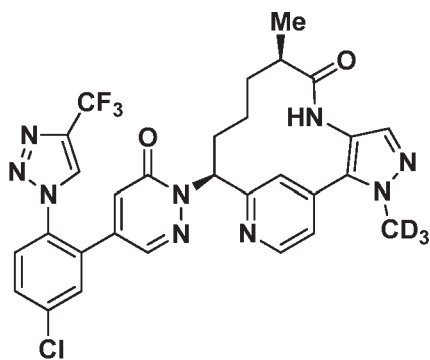








5



y

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

10

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.

15

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso como medicamento.

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con 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, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 10 12. Un compuesto 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 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, embolismo arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolismo cerebral, embolismo renal, embolismo pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.