

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 884**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/18** (2006.01)

**A61K 31/4162** (2006.01)

**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2015 PCT/US2015/042576**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16053455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2015 E 15747721 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 3089979**

54 Título: **Pirimidinonas como inhibidores del Factor XIa**

30 Prioridad:

**01.10.2014 US 201462058316 P**

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

**22.02.2018**

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, YEHEG;  
WEXLER, RUTH R.;  
PINTO, DONALD J.P.;  
ORWAT, MICHAEL J. y  
SMITH II, LEON M.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 655 884 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

Pirimidinonas como inhibidores del Factor XIa

5 **Campo de la Invención**

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

**Antecedentes de la Invención**

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados, a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes, tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH), pentasacáridos sintéticos e inhibidores plaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina inhibe la maduración postranscripcional de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina, y ha demostrado ser eficaz en la trombosis venosa y arterial. Sin embargo, su uso es limitado debido a su índice terapéutico reducido, inicio lento del efecto terapéutico, numerosas interacciones alimenticias y farmacológicas, y una necesidad de control y ajuste de la dosis. Por lo tanto, se tornó cada vez más importante el descubrimiento y el desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de un amplio rango de trastornos tromboembólicos.

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

La precalicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en el plasma de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de calicreína plasmática tiene 58 % de homología con el factor XI. Se cree que la calicreína plasmática cumple una función en varios trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de serpina esterasa C1. Los pacientes con deficiencia genética en el inhibidor de esterasa C1 padecen angioedema hereditaria (HAE), lo cual provoca hinchazón intermitente de rostro, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas que se forman durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática que escinde el cininógeno de alto peso molecular y libera bradicinina provocando una mayor permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de calicreína plasmática de proteína grande es eficaz para el tratar el HAE, al evitar la liberación de bradicinina, que causa una mayor permeabilidad vascular (Lehmann, A., "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.*, 8:187-199 (2008)).

El sistema calicreína-cinina plasmática es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinarias en 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 calicreína plasmática ASP-440 mejora la permeabilidad vascular retinaria y las anomalías del flujo sanguíneo retiniano en las ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de calicreína plasmática sería de utilidad en el tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético. También se pueden considerar otras complicaciones de la diabetes, tales como hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía y neuropatía, todas las cuales están asociadas a la calicreína plasmática, como dianas para el inhibidor de calicreína plasmática.

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

para la disponibilidad oral.

El documento WO2014/022767 describe derivados de dihidropiridona útiles como inhibidores del Factor XIa.

## 5 Sumario de la Invención

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

10 La presente descripción también proporciona procesos e intermediarios para obtener los compuestos de la presente invención.

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

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

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

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

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

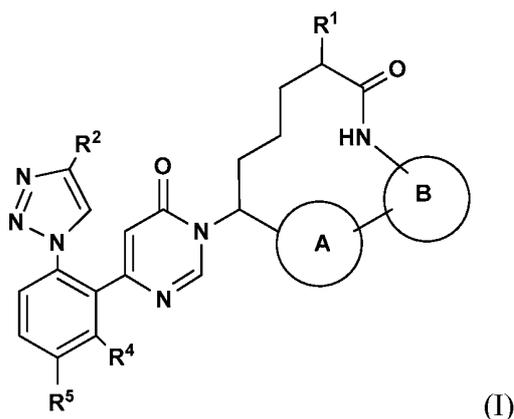
Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con los otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferiblemente dos, de otros agentes.

30 Estas y otras características de la invención se explicarán en más detalle a lo largo de la descripción.

## Descripción Detallada de la Invención

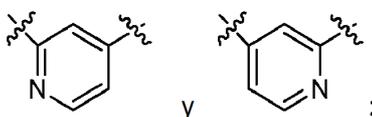
### 35 I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



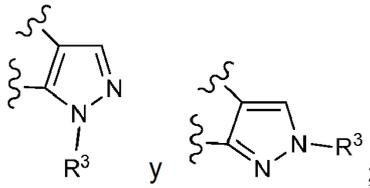
40 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de



45

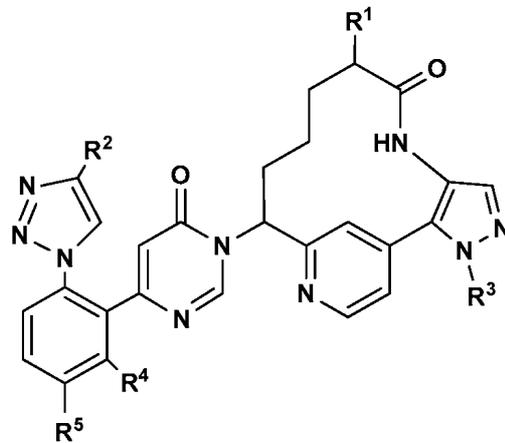
el anillo B se selecciona independientemente de



- $R^1$  se selecciona independientemente de H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^2$  se selecciona independientemente de F, Cl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , y  $COOH$ ;  
 5  $R^3$  se selecciona independientemente de H,  $CHF_2$ ,  $CD_3$ , y  $CH_3$ ;  
 $R^4$  se selecciona independientemente de H and F; y  
 $R^5$  se selecciona independientemente de H, F, Cl,  $CH_3$ , y  $OCH_3$ .

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

10



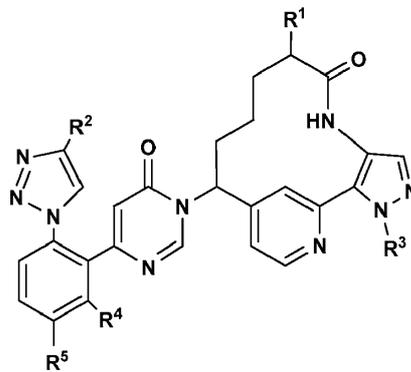
(II)

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

- 15  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^2$  se selecciona independientemente de F, Cl,  $CF_3$  y  $CHF_2$ ;  
 $R^3$  se selecciona independientemente de  $CHF_2$ ,  $CD_3$  y  $CH_3$ ;  
 $R^4$  es H; y  
 20  $R^5$  se selecciona independientemente de F y Cl.

20

En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de la Fórmula (III)



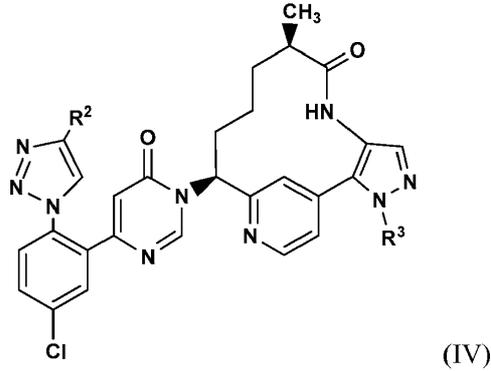
(III)

25 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en donde

- $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^2$  se selecciona independientemente de F, Cl,  $CF_3$  y  $CHF_2$ ;  
 $R^3$  se selecciona independientemente de  $CHF_2$ ,  $CD_3$  y  $CH_3$ ;  
 30  $R^4$  es H; y  
 $R^5$  se selecciona independientemente de F y Cl.

30

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



5 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en donde:

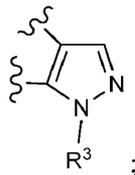
$R^2$  se selecciona independientemente de F, Cl,  $CF_3$  y  $CHF_2$ ; y  
 $R^3$  se selecciona independientemente de  $CHF_2$ ,  $CD_3$  y  $CH_3$ ;

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en donde

el anillo A se selecciona independientemente de

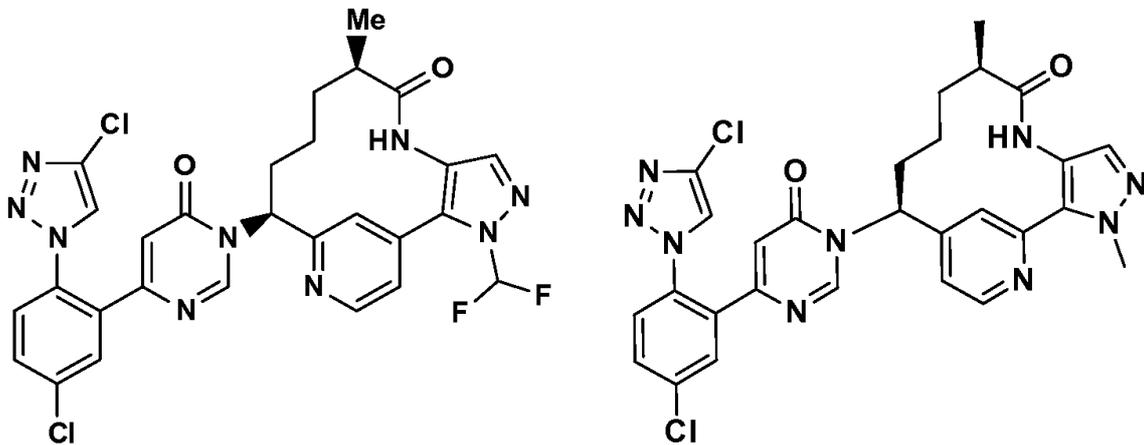


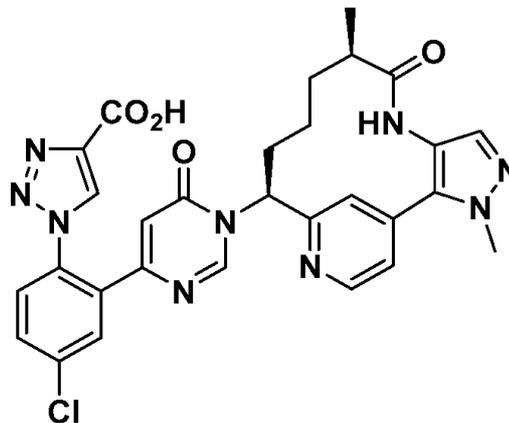
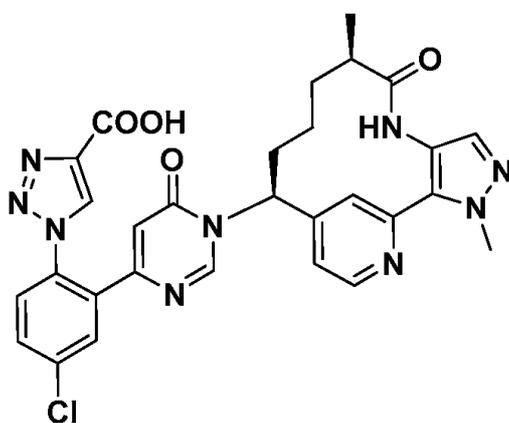
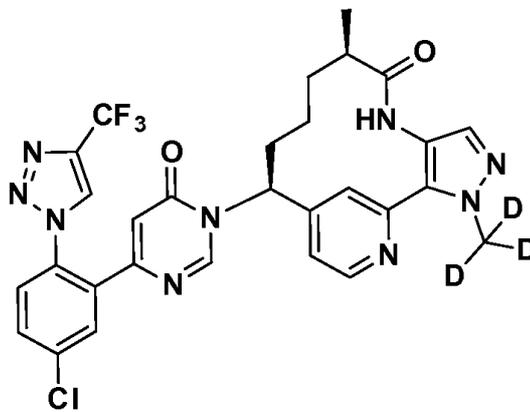
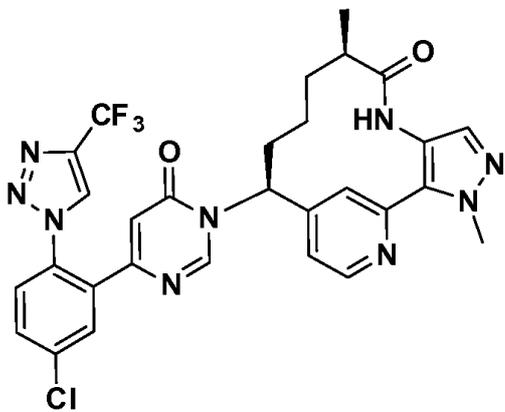
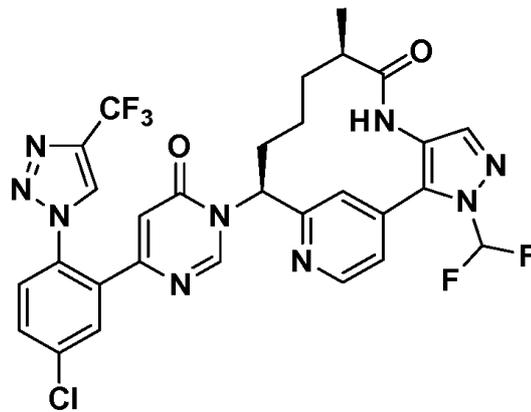
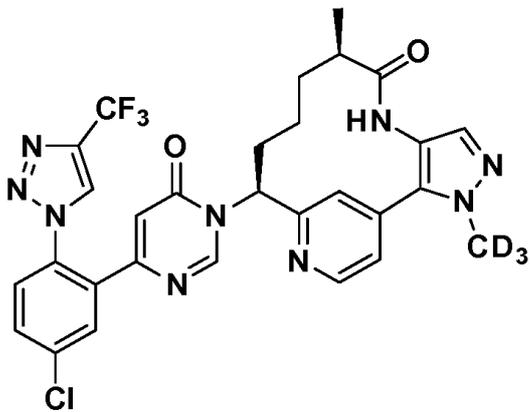
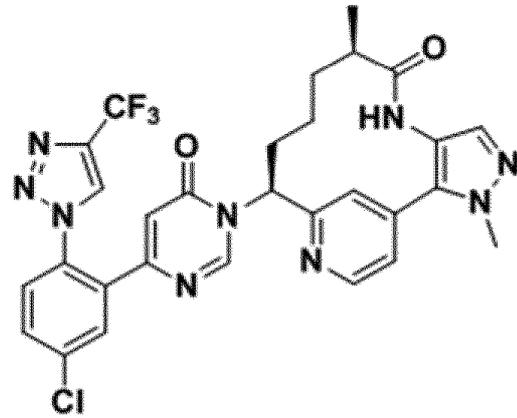
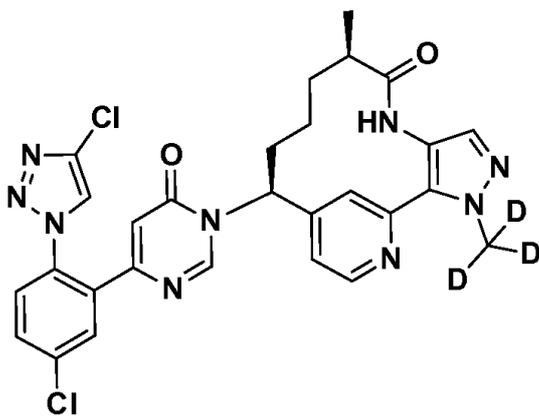
el anillo B es



20  $R^1$  se selecciona independientemente de H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^2$  es  $COOH$ ;  
 $R^3$  se selecciona independientemente de H,  $CHF_2$ ,  $CD_3$  y  $CH_3$ ;  
 $R^4$  se selecciona independientemente de H y F; y  
 25  $R^5$  se selecciona independientemente de H, F, Cl,  $CH_3$  y  $OCH_3$ .

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados de





5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvatos de los mismos.

En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y C<sub>1-4</sub> alquilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo.

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

En otra realización, los compuestos de la presente invención presentan valores de K<sub>i</sub> del factor XIa o calicreína plasmática ≤10 μM.

- 10 En otra realización, los compuestos de la presente invención presentan valores de K<sub>i</sub> del factor XIa o calicreína plasmática ≤1 μM.

- 15 En otra realización, los compuestos de la presente invención presentan valores de K<sub>i</sub> del factor XIa o calicreína plasmática ≤0,5 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención presentan valores de K<sub>i</sub> del factor XIa o calicreína plasmática ≤0,1 μM.

20 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

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

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un intermediario para obtener un compuesto de la presente invención.

- 40 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos. Preferiblemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

- 50 En otra realización, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento y/o la profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

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

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

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

- 65 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y 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, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de un inhibidor del factor Xa, tal como

apixaban, rivaroxaban, betrixaban, edoxaban, un agente anticoagulante, un agente plaquetario, un agente inhibidor de trombina, tal como dabigatran, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es, al menos, un agente seleccionado de warfarina, heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, pentasacáridos sintéticos, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatido, abciximab, melagatran, desulfatohirudina, activador plasminógeno tisular, activador plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferiblemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

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

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno inflamatorio. Algunos ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, entre otros, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos para su uso en la profilaxis de una enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática.

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

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

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

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

### III. QUÍMICA

En toda la especificación y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de los mismos, en caso de que existan los isómeros. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutral) o salina. Tanto la forma libre como las sales de

estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir

5 en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros cuya constitución es idéntica, pero que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a un par de especies moleculares que son imágenes especulares de ellas mismas y no pueden superponerse. 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 equimolar está desprovista de actividad óptica.

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

20 El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace que sea imposible su superposición sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. El término "actividad óptica" se refiere al grado al cual una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales hace rotar un plano de luz polarizada.

25 Como se usan en la presente, los términos "alquilo" o "alquileno" incluyen grupos de hidrocarburo saturados alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquilo C<sub>1-10</sub>" (o alquileno) incluyen grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, y C<sub>10</sub>. De manera adicional, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" indican un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usan "alquilo C<sub>n</sub>" o "alquileno C<sub>n</sub>", denotan un enlace directo.

35 Los términos "alquinilo" o "alquinileno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferiblemente, de uno a tres, enlaces triples de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o alquinileno) incluyen grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

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

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

50 Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" incluyen grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

60 El término "amino", como se usa en la presente, se refiere a -NH<sub>2</sub>.

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

65 Como se usa en la presente, el término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alcoxi unido a la porción molecular de

origen mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en la presente, el término “alcoxicarbonilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alcoxicarbonilo.

5

Como se usa en la presente, el término “alquilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alquilo.

Como se usa en la presente, el término “alquilcarbonilo” se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

10

Como se usa en la presente, el término “alquilcarbonilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alquilcarbonilo.

Como se usa en la presente, el término “aminosulfonilo” se refiere a -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

15

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

Como se usa en la presente, el término “arilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo arilo.

20

Como se usa en la presente, el término “arilcarbonilo” se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en la presente, el término “arilcarbonilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo arilcarbonilo.

25

El término “carbonilo”, como se usa en la presente, se refiere a -C(O)-.

El término “ciano”, como se usa en la presente, se refiere a CN.

30

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo cicloalquilo.

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilcarbonilo” se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

35

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilcarbonilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo cicloalquilcarbonilo.

Como se usa en la presente, el término “cicloalquiloxi” se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la porción molecular de origen mediante un átomo de oxígeno.

40

Como se usa en la presente, el término “dialquilamino” se refiere a NR<sub>2</sub>, en donde R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.

Como se usa en la presente, el término “haloalcoxi” se refiere a un grupo haloalquilo unido a la porción molecular de origen mediante un átomo de oxígeno.

45

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

50

Como se usa en la presente, el término “haloalquilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo haloalquilo.

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

El término “carboxi” se refiere a C(=O)OH.

55

Como se usa en la presente, el término “haloalquilcarbonilo” se refiere a un grupo haloalquilo unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en la presente, el término “haloalquilcarbonilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo haloalquilcarbonilo.

60

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

Como se usa en la presente, el término “alcoxicarbonilo” se refiere a un grupo alcoxi unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

65

Los términos “hidroxi” o “hidroxilo” se refieren a OH.

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

Como se usan en la presente, “carbociclo” o “residuo carbocíclico” incluyen cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8 miembros, o cualquier anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término “carbociclo”, este incluye “arilo”. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

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

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

Los ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolilino, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo,

5 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, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, 10 piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

15 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

20 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

25 Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros, que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno fusionado 30 a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros; un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

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

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

45 Como se usan en la presente, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2).

55 Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo en puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo 60 también pueden estar presentes en el puente.

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

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

- Como se indica en la presente, el término “sustituido” significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las porciones aromáticas. Cuando un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se sustituye con un grupo carbonilo o un enlace doble, significa que el grupo carbonilo o el enlace doble es parte (es decir, está dentro) del anillo. Los enlaces dobles del anillo, como se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).
- 10 Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir a N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de esta invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N→O).
- 15 Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Por ello, por ejemplo, si se muestra que un grupo se sustituye con 0-3 grupos R, el grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta tres grupos R, y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R. Asimismo, se admiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.
- 20 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, el sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual el sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula determinada, el sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo en ese sustituyente. Las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se admiten solo si las combinaciones dan como resultado en compuestos estables.
- 25 La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.
- 30 Como se usa en la presente, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos en donde el compuesto de origen es modificado mediante la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isotónico.
- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, las sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estoiquiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya descripción se incorpora en la presente como referencia.
- 45 Además, los compuestos de la Fórmula I pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la Fórmula I) es un profármaco. En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos. Para obtener ejemplos de los derivados de profármacos, ver:
- 50
- Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
  - Bundgaard, H., capítulo 5, “Design and Application of Prodrugs”, *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
  - Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
  - Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); y
  - Takeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).
- 60
- 65 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que funcionan como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para obtener los compuestos de la Fórmula I por sí mismos.

Preferiblemente, tales profármacos se administran de manera oral, dado que la hidrólisis ocurre en muchos casos principalmente con la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster *per se* sea activo, o en los casos en los que la hidrólisis se produzca en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la Fórmula I incluyen alquiloC<sub>1-6</sub>, alquilbenciloC<sub>1-6</sub>, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxiC<sub>1-6</sub>-alquiloC<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxiC<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables conocidos que se usan, por ejemplo, con penicilina y cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica.

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

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. A fin de brindar ejemplos generales y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene el doble de masa del hidrógeno común. El deuterio puede representarse mediante símbolos, tales como <sup>2</sup>H o "D". El término "deuterado" en la presente, por sí mismo o utilizado para modificar un compuesto o grupo, se refiere a un reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que se unen al carbono con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C.

Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado. Los compuestos tienen varios usos posibles, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un posible compuesto farmacéutico de fijarse a proteínas o receptores diana, o para compuestos de imagen de esta invención fijados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Un "compuesto estable" y una "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en una mezcla de reacción en grado útil de pureza y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)<sub>2</sub>H ni S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la unión al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas disolventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes con una distribución regular y/o desordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

Las abreviaturas que se usan en la presente se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μ" 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, "TA" para tiempo de retención, "MFR" para matraz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "RCM" para metátesis con cierre de anillo, "sat." para saturado, "SFC" para cromatografía de fluido supercrítico, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Esp. de masa" para espectroscopía de masa, "ESI" para espectrometría de masa por ionización de electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa de alta resolución, "LCMS" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa delgada, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, "<sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuarteto, "m" para multiplete, "a" para amplio, "Hz" para hertz, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

|      |            |
|------|------------|
| Me   | metilo     |
| Et   | etilo      |
| Pr   | propilo    |
| i-Pr | isopropilo |
| Bu   | butilo     |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| i-Bu                                  | isobutilo   |
| t-Bu                                  | terc-butilo   |
| Ph                                    | fenilo  |
| Bn                                    | bencilo   |
| Boc o BOC                             | terc-butiloxicarbonilo  |
| Boc <sub>2</sub> O                    | dicarbonato de di-terc-butilo   |
| AcOH o HOAc                           | ácido acético   |
| AlCl <sub>3</sub>                     | cloruro de aluminio   |
| AIBN                                  | azobisisobutironitrilo  |
| BBr <sub>3</sub>                      | tribromuro de boro  |
| BCl <sub>3</sub>                      | tricloruro de boro  |
| BEMP                                  | 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina                              |
| reactivo BOP                          | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio                                   |
| Reactivo de Burgess                   | 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato   |
| Cbz                                   | carbobenciloxi  |
| DCM o CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | diclorometano   |
| CH <sub>3</sub> CN o ACN              | acetonitrilo  |
| CDCl <sub>3</sub>                     | deutero-cloroformo  |
| CHCl <sub>3</sub>                     | cloroformo  |
| mCPBA o m-CPBA                        | ácido meta-cloroperbenzoico   |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>       | carbonato de cesio  |
| Cu(OAc) <sub>2</sub>                  | acetato de cobre (II)   |
| CuI                                   | yoduro de cobre(I)  |
| CuSO <sub>4</sub>                     | sulfato de cobre(II)  |
| Cy <sub>2</sub> NMe                   | N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina   |
| DBU                                   | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno  |
| DCE                                   | 1,2-dicloroetano  |
| DEA                                   | dietilamina   |
| Dess-Martin                           | 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona  |
| DIC o DIPCDI                          | diisopropilcarbodiimida   |
| DIEA, DIPEA o base de Hunig           | diisopropiletilamina  |
| DMAP                                  | 4-dimetilaminopiridina  |
| DME                                   | 1,2-dimetoxietano   |
| DMF                                   | dimetilformamida  |
| DMSO                                  | sulfóxido de dimetilo   |
| cADN                                  | ADN complementario  |
| Dppp                                  | (R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano  |
| DuPhos                                | (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno   |
| EDC                                   | N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida  |
| EDCI                                  | clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida   |
| EDTA                                  | ácido etilendiamintetraacético  |
| (S,S)-EtDuPhosRh(I)                   | trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)bencen(1,5-ciclooctadien)rodio(I)  |
| Et <sub>3</sub> N o TEA               | trietilamina  |
| EtOAc                                 | acetato de etilo  |
| Et <sub>2</sub> O                     | dietiléter  |
| EtOH                                  | etanol  |
| GMF                                   | filtro de microfibra de vidrio  |
| Grubbs II                             | (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triiciclohexilfosfin)rutenio |
| HCl                                   | ácido clorhídrico   |
| HATU                                  | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio                           |
| HEPES                                 | ácido 4-(2-hidroxi-etil)piperaxin-1-etansulfónico   |
| Hex                                   | hexano  |
| HOBT o HOBT                           | 1-hidroxibenzotriazol   |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>         | peróxido de hidrógeno   |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>        | ácido sulfúrico   |
| IBX                                   | ácido 2-iodoxibenzoico  |
| InCl <sub>3</sub>                     | cloruro de indio(III)   |
| reactivo de Jones                     | CrO <sub>3</sub> en H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> acuoso, 2 M  |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>        | carbonato de potasio  |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>       | fosfato de potasio dibásico   |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>        | fosfato de potasio tribásico  |
| KOAc                                  | acetato de potasio  |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>        | fosfato de potasio  |

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| LAH                                | hidruro de litio y aluminio                           |
| LG                                 | grupo saliente  |
| LiOH                               | hidróxido de litio                                    |
| MeOH                               | metanol   |
| MgSO <sub>4</sub>                  | sulfato de magnesio                                   |
| MsOH o MSA                         | ácido metilsulfónico                                  |
| NaCl                               | cloruro de sodio                                      |
| NaH                                | hidruro de sodio                                      |
| NaHCO <sub>3</sub>                 | bicarbonato de sodio                                  |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>    | bicarbonato de sodio                                  |
| NaOH                               | hidróxido de sodio                                    |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>    | sulfito de sodio                                      |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>    | sulfato de sodio                                      |
| NBS                                | N-bromosuccinimida                                    |
| NCS                                | N-clorosuccinimida                                    |
| NH <sub>3</sub>                    | amoníaco  |
| NH <sub>4</sub> Cl                 | cloruro de amonio                                     |
| NH <sub>4</sub> OH                 | hidróxido de amonio                                   |
| NH <sub>4</sub> COOH               | formiato de amonio                                    |
| NMM                                | N-metilmorfolina                                      |
| OTf                                | triflato o trifluorometansulfonato                    |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)                |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>               | acetato de paladio(II)                                |
| Pd/C                               | paladio sobre carbón                                  |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>            | [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferrocen]dicloropaladio(II) |
| Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>   | dicloruro de trifenilfosfina                          |
| PG                                 | grupo protector                                       |
| POCl <sub>3</sub>                  | oxicloruro de fósforo                                 |
| i-PrOH o IPA                       | isopropanol   |
| PS                                 | poliestireno  |
| rt                                 | temperatura ambiente                                  |
| SEM-Cl                             | cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo               |
| SiO <sub>2</sub>                   | óxido de silice                                       |
| SnCl <sub>2</sub>                  | cloruro de estaño (II)                                |
| TBAI                               | yoduro de tetra-n-butilamonio                         |
| TFA                                | ácido trifluoroacético                                |
| THF                                | tetrahidrofurano                                      |
| TMSCHN <sub>2</sub>                | trimetilsilildiazometano                              |
| T3P®                               | ácido propanfosfónico anhidro                         |
| TRIS                               | tris(hidroximetil) aminometano                        |
| pTsOH                              | ácido p-toluensulfónico                               |

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas experimentadas en la técnica de la síntesis orgánica, que se describen con mayor detalle en la Sección VI.

#### 5 IV. BIOLOGÍA

Si bien la coagulación de sangre es esencial para la regulación de una hemostasia del organismo, también se involucra en diversas afecciones patológicas. En la trombosis, un coágulo de sangre, o trombo, puede formar y obstruir la circulación localmente, y provoca isquemia y lesiones en los órganos. De manera alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo se puede desplazar y, posteriormente, quedarse atrapado en una vena distal, en donde vuelve a provocar isquemia y lesiones en los órganos. Las enfermedades que surgen de la formación de trombos patológicos se refieren en conjunto como trastornos tromboembólicos e incluye síndromes coronarios agudos, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en la cavidad del corazón, ictus isquémica, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, accidente isquémico transitorio y embolia pulmonar. Además, la trombosis ocurre en superficies artificiales en contacto con la sangre, que incluye sondas, endoprótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y membranas de hemodiálisis.

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

Los agentes antitrombóticos se administran frecuentemente a pacientes con riesgo de desarrollar enfermedades tromboembólicas 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 marco de una cirugía

ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y rodilla), un agente antitrombótico se administra frecuentemente antes del procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico contrarresta el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones en el flujo vascular (estasis), una posible lesión quirúrgica en la pared vascular, además de cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de la fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo del uso

- 5 un agente antitrombótico para la prevención primaria es la dosificación con aspirina, un inhibidor de la activación de plaquetas, en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares trombóticas. Los factores de riesgo reconocidos en este marco incluyen edad, género masculino, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones de lípidos y obesidad.
- 10 Los agentes antitrombóticos también se indican para la prevención secundaria, después de un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, a los pacientes con mutaciones en el factor V (también conocido como factor V Leiden) y factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo), se les administran anticoagulantes para prevenir la reaparición de la trombosis venosa. Otro ejemplo implica la prevención secundaria de episodios cardiovasculares en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo. En un marco clínico, una
- 15 combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas) se pueden usar para prevenir un segundo episodio trombótico.

Los agentes antitrombóticos también se administran para tratar la condición patológica (es decir, detener su desarrollo) después de que haya comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda se tratan con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. Con el transcurso del tiempo, estos agentes también ocasionan un retroceso del estado de la enfermedad, ya que el equilibrio entre los factores protrombóticos y las vías anticoagulantes/profibrinolíticas se modifica en favor de estas últimas. Algunos ejemplos del lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento

20 adicional de oclusiones vasculares y, eventualmente, producen una regresión de oclusiones trombóticas.

Por lo tanto, los agentes antitrombóticos se usan ampliamente para la prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxis o reducción de riesgos) de trastornos tromboembólicos, además del tratamiento de un proceso trombótico existente. Los fármacos que inhiben la coagulación de la sangre, o anticoagulantes, son "agentes esenciales para la

30 prevención y el tratamiento de trastornos tromboembólicos" (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).

Una forma alternativa de inicio de la coagulación funciona cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante hemodiálisis, cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, injertos de los vasos, sepsis bacteriana), en superficies celulares, receptores celulares, residuos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción de la superficie del factor XII produce un cambio conformacional en la molécula del factor XII, lo que facilita la activación de las moléculas activas proteolíticas del factor XII (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene varias proteínas diana, que incluyen precalicreína plasmática y el factor XI. La precalicreína plasmática activa también activa el factor XII, lo que produce una

35 amplificación de la activación por contacto. De manera alternativa, la serina proteasa proilicarbóxilpeptidasa puede activar la calicreína plasmática que forma un complejo con cininógeno de alto peso molecular en un complejo de multiproteínas formado en la superficie de células y matrices (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie responsable, en parte, de la regulación de la trombosis y la inflamación, y está mediada, al menos en parte, por vías fibrinolíticas, de complemento, de quininógeno/quinina y otras vías humorales y celulares (para una reseña, consulte Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)). La importancia biológica del sistema de activación por contacto para enfermedades tromboembólicas está respaldada por el fenotipo de los ratones deficientes del factor XII. Más específicamente, los ratones deficientes del factor XII se protegieron de la oclusión vascular trombótica en diversos modelos de trombosis, además de modelos de ictus, y el fenotipo de los ratones deficientes de XII era idéntico a los ratones deficientes de XI (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre corriente abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de ratones deficientes de XII y XI sugiere que el sistema de activación por contacto podría cumplir una función de gran importancia en la activación del factor XI *in vivo*.

40

45

50

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace interno R369-I370 produce una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). Esta última contiene una tríada catalítica tipo tripsina típica (H413, D464 y S557). Se cree que la activación del factor XI mediante la trombina se produce en superficies cargadas negativamente, con mayor probabilidad, en la superficie de 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 ligado a la superficie y reconoce el factor IX como su sustrato macromolecular normal. (Galiani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000)).

55

60

Además de los mecanismos de activación por retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los residuos de lisina y arginina del C-terminal en fibrina, y reduce la capacidad de la fibrina de mejorar la activación del

65

plasminógeno dependiente del activador plasminógeno tipo tisular (tPA). En presencia de anticuerpos al FXIa, la lisis de coágulos se puede producir de manera más rápida independientemente de la concentración de TAFI plasmático. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001).) Por ende, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

5 Las pruebas adicionales para los efectos antitromboembólicos del factor XI diana se deriva de los ratones deficientes en el factor XI. Se ha demostrado que todos los ratones protegidos de la deficiencia de fXI de la trombosis de la arteria carótida inducida por cloruro férrico (FeCl<sub>3</sub>) (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Asimismo, la deficiencia del factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de la deficiencia completa de la proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Además, los anticuerpos de bloqueo de funciones y de reacción cruzada del babuino con respecto al factor XI humano protegen contra la trombosis de derivación arterial-venosa del babuino (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)). Las pruebas para un efecto antitrombótico de inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa también se describe en la publicación de la patente estadounidense N.º 2004/0180855 A1. Al tomarse juntos, estos estudios sugieren que el factor XI diana reducirán la propensión a enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

Las pruebas genéticas indican que el factor XI no se necesita para homeóstasis normal, lo que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo del factor XI en comparación con los mecanismos antitrombóticos que compiten. A diferencia de hemofilia A (deficiencia del factor VIII) o hemofilia B (deficiencia del factor IX), las mutaciones del gen del factor XI que producen la deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan como resultado solo diátesis sangrante leve a moderada caracterizada, principalmente, por hemorragia posquirúrgica o postraumática, pero raramente espontánea. El sangrado posquirúrgico se produce, en mayor medida, en tejidos con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, cavidad oral y sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican eventualmente mediante la prolongación prequirúrgica de aPTT (sistema intrínseco) sin ningún antecedente de sangrado.

La seguridad en aumento de la inhibición de XIa como una terapia anticoagulante se respalda adicionalmente por el hecho de que los ratones con inactivación del factor XI, que tienen una proteína de factor XI no detectable, se someten a un desarrollo normal, y tienen un tiempo de vida normal. No se observó ninguna prueba de sangrado espontáneo. El aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de manera dependiente a la dosis génica. Notablemente, aún después de la estimulación severa del sistema de coagulación (transección de cola), el tiempo de sangrado no es significativamente prolongado en comparación con camadas heterocigotas y de tipo silvestre. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997).) Al tomarse juntos, estas observaciones sugieren que los altos niveles de inhibición del factor XIa deberían tolerarse bien. Esto ocurre a diferencia de los experimentos de direccionamiento de genes con otros factores de coagulación, que excluyen el factor XII.

La activación *in vivo* del factor XI se puede determinar mediante la formación de complejos con el inhibidor C1 o la alfa 1 antitripsina. En un estudio de 50 pacientes con infarto agudo de miocardio (AMI), aproximadamente 25 % de los pacientes tenían valores por encima del rango superior normal del complejo ELISA. Este estudio se puede visualizar como 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 la extensión de la arteriosclerosis coronaria y el factor XIa en un complejo con alfa 1 antitripsina (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). En otro estudio, los niveles del factor XI por encima del 90º percentil en pacientes se asociaron con un riesgo 2,2 veces mayor de trombosis venosa (Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000)).

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

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

Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa en el modelo de conejo y rata de la trombosis arterial, en dosis que preservaron la hemostasia. (Wong P.C. et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, resumen N.º 6118, 12-15 de noviembre, 2006;

Schumacher, W. et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3(Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 167-174 (2007)). Además, se observa que la prolongación *in vitro* de aPTT mediante inhibidores de XIa específicos es un buen pronosticador de la eficacia en los modelos de trombosis. Por lo tanto, la prueba de aPTT *in vitro* se puede usar como un sustituto para la eficacia *in vivo*.

5 Como se usa en la presente, el término “paciente” abarca todas las especies de mamíferos.

10 Como se usan en la presente, “tratar” o “tratamiento” abarcan el tratamiento de una condición patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la condición patológica, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la condición patológica, es decir, causar la regresión de la condición patológica.

15 Como se usa en la presente, la “profilaxis” es el tratamiento protector de una condición patológica para reducir y/o minimizar el riesgo y/o la reducción del riesgo de recurrencia de una condición patológica al administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los pacientes pueden ser seleccionados para la terapia de profilaxis en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir una condición patológica clínica, en comparación con la población general. Para el tratamiento de profilaxis, las afecciones de la condición patológica clínica se pueden o no presentar todavía. El tratamiento de “profilaxis” se puede dividir en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de una condición patológica en un paciente que aún no presentó una condición patológica clínica, mientras que la profilaxis secundaria se define como la minimización o reducción del riesgo de una recurrencia o segunda ocurrencia de la misma condición patológica o de una similar.

20 Como se usa en la presente, la “reducción del riesgo” abarca terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de una condición patológica clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La trombosis se ha asociado a varios tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer gastrointestinal y linfoma de Hodgkin o de no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia de cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer en particular en la población general (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). Por lo tanto, los tipos de cáncer más comunes asociados a la trombosis en los hombres son cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral y cáncer de pulmón, y en las mujeres, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer de pulmón. La tasa de tromboembolismo venoso (VTE) observada en pacientes con cáncer es considerable. Las variaciones de las tasas de VTE entre diferentes tipos de tumores se relacionan, más probablemente, con la selección de la población de pacientes. Es posible que los pacientes con cáncer con riesgo de padecer trombosis tengan algunos de los siguientes factores de riesgos o todos ellos: (i) la etapa del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) cirugía y terapias contra el cáncer, lo que incluye quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por ello, la práctica clínica habitual es administrar a los pacientes que tienen tumores avanzados heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir trastornos tromboembólicos. Algunas preparaciones de heparina de bajo peso molecular fueron aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

Existen tres situaciones clínicas principales cuando se considera la prevención de VTE en un paciente médico con

cáncer: (i) el paciente se encuentra postrado durante períodos prolongados; (ii) el paciente ambulatorio recibe quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente tiene sondas venosas centrales permanentes. 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., *Br. J. Surg.*, 88:913-930 (2001).)

5

#### A. Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, se puede determinar usando la correspondiente serina proteasa purificada, respectivamente, y un sustrato de síntesis adecuado. La velocidad de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico mediante la correspondiente serina proteasa se midió en ausencia y en presencia de los compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato produjo la liberación de pNA (para nitroanilina), que se controló espectrofotométricamente mediante la medición del aumento de absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (amino metilcoumarina), que se controló espectrofotométricamente mediante la medición del aumento de emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una disminución en la velocidad de cambio en la absorbancia o fluorescencia en presencia del inhibidor indica la inhibición de la enzima. Estos métodos son conocidos para la persona experimentada en la técnica. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante inhibidora,  $K_i$ .

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

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

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

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

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

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

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

60

La constante de Michaelis,  $K_m$ , para la hidrólisis del sustrato mediante cada proteasa se determinó a 25 °C o 37 °C en ausencia de inhibidor. Los valores de  $K_i$  se determinaron al permitir que la proteasa reaccione con el sustrato en presencia del inhibidor. Las reacciones permitieron realizar períodos de 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa), y se midieron las velocidades (velocidad de cambio por absorbancia o fluorescencia en comparación con el tiempo). Las siguientes relaciones se usaron para calcular los valores  $K_i$ :

65

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

$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$  para un inhibidor competitivo con un sitio de fijación; o

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

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

en donde:

- 10  $v_o$  es la velocidad de control en ausencia del inhibidor;  
 $v_s$  es la velocidad en presencia del inhibidor;  
 $V_{\max}$  es la velocidad de reacción máxima;  
 $I$  es la concentración del inhibidor;
- 15  $A$  es la actividad mínima restante (en general, fijada en cero);  
 $B$  es la actividad máxima restante (en general, fijada en 1,0);  
 $n$  es el coeficiente de Hill, una medición de la cantidad y la cooperatividad de los sitios de fijación del inhibidor potencial;  
 $IC_{50}$  es la concentración del inhibidor que produce 50 % de inhibición en condiciones de ensayo;
- 20  $K_i$  es la constante de disociación de la enzima: complejo inhibidor;  
 $S$  es la concentración del sustrato; y  
 $K_m$  es la constante de Michaelis para el sustrato.

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

30 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de coagulación se puede determinar usando un ensayo de coagulación estándar o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación del plasma en presencia del inhibidor indica la anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido por el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este ensayo se pueden expresar como IC1,5x o IC2x, la concentración del inhibidor necesaria para aumentar el tiempo de coagulación en 50 o 100 por ciento, respectivamente. Se descubrieron IC1,5x o IC2x mediante interpolación lineal del tiempo de coagulación relativo en comparación con los gráficos de concentración del inhibidor usando una

35 concentración del inhibidor que abarca IC1.5x o IC2x.

Los tiempos de coagulación se determinaron usando plasma humano normal citratado, además de plasma obtenido de diversas especies de animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Se diluyó un compuesto en el plasma comenzando con 10 mM de solución de reserva de DMSO. La concentración final de DMSO es de menos de 2 %.

40 Los ensayos de coagulación de plasma se realizaron en un analizador de coagulación automatizado (SYSMEX®, Dade-Behring, Illinois). De manera similar, los tiempos de coagulación se pudieron determinar de las especies de animales de laboratorio o seres humanos a los que se les administraron los compuestos de la invención.

45 El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se determinó usando ACTIN® FSL (Dade-Behring, Illinois), siguiendo las instrucciones en el prospecto. El plasma (0,05 ml) se calentó a 37 °C durante 1 minuto. Se añadió ACTIN® FSL (0,05 ml) al plasma y se incubó durante 2 a 5 minutos más. Se añadió cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación fue el tiempo en segundos desde el momento en que se añade el cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.

50 El tiempo de protrombina (PT) se determinó usando tromboplastina (tromboplastina C plus o INNOVIN®, Dade-Behring, Illinois), siguiendo las instrucciones en el prospecto. El plasma (0,05 ml) se calentó a 37 °C durante 1 minuto. Se añadió tromboplastina (0,1 ml) al plasma para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación fue el tiempo en segundos desde el momento en que se añade la tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

55 Las solubilidades de equilibrio se determinaron en distintos disolventes acuosos sometidos a tampón hasta alcanzar un pH específico. Se usó aproximadamente 1 mg de compuesto para el equilibrio en 100 a 300 µl de disolvente. Las muestras se agitaron a 300 RPM a temperatura ambiente (20 ± 2 °C) durante 24 horas. Cuando se observó la solubilización de la totalidad del sólido, se añadió compuesto adicional para mantener el exceso de sólido durante el curso del estudio. Después de 24 horas, se usó microscopía para determinar si se produjo un cambio en la morfología del exceso de sólido. Los sobrenadantes luego se filtraron a través de una placa de filtro PVDF de 0,22 µm y se diluyeron con acetonitrilo para el análisis mediante HPLC. También se proporcionaron muestras de

60 calibración para el análisis mediante HPLC.

65 La medida en la cual los compuestos de la presente invención se fijan a las proteínas séricas humanas se puede determinar usando métodos de diálisis y técnicas analíticas conocidas en el estado de la técnica y descritas, por ejemplo, en Plise, E.G. et al., "Semi-automated protein binding methodology using equilibrium dialysis and a novel

mixed-matrix cassette approach”, *J. Pharm. Sci.*, 99(12):5070-5078 (2010); Waters, N.J. et al., “Validation of a rapid equilibrium dialysis approach for the measurement of plasma protein binding”, *J. Pharm. Sci.*, 97(10):4586-4595 (2008); Van Liempd, S. et al., “Development and Validation of a Higher-Throughput Equilibrium Dialysis Assay for Plasma Protein Binding”, *J. Lab. Autom.*, 16:56-67 (2011); Di, L. et al., “Impact of Recovery on Fraction Unbound Using Equilibrium Dialysis”, *J. Pharm. Sci.*, 101(3):1327-1335 (2011).

Los compuestos de la presente invención se analizaron en triplicado combinándolos con suero humano para alcanzar una concentración final de 10 µM. Se realizó diálisis durante 5 horas a 37 °C, en una atmósfera de 10 % de CO<sub>2</sub> contra tampón de fosfato de sodio 0,133 M ajustado a pH 7,4 usando las placas para ensayo de diálisis de equilibrio rápido de dos cámaras de Thermo Fisher (Waltham, Massachusetts) Se recolectaron muestras de ensayo de las cámaras de tampón y suero en el tiempo cero (T<sub>0</sub>[suero] y T<sub>0</sub>[tampón]) y 5 horas después de la incubación (T<sub>5h</sub>[suero] y T<sub>5h</sub>[tampón]). Antes del análisis, se diluyeron muestras de suero dializadas con tampón de fosfato de sodio 0,133 M ajustadas a pH 7,4 y muestras de tampón dializadas con suero humano para obtener como resultado la misma concentración sérica final en cada muestra. Posteriormente, estas muestras se extrajeron mediante precipitación de proteínas en acetonitrilo que contiene 2 estándares analíticos internos (200 nM de alprenolol y 600 nM de tolbutamide). Las proteínas precipitadas y los sobrenadantes se separaron mediante centrifugación a 4000 x g durante 10 minutos. Los sobrenadantes de muestra se analizaron mediante LC-MS/MS, y se determinaron las relaciones de área de pico del compuesto con respecto al estándar interno para las muestras de tiempo cero inicial (T<sub>0</sub>[suero] y T<sub>0</sub>[tampón]) y para las muestras después del equilibrio (T<sub>5h</sub>[suero] y T<sub>5h</sub>[tampón]). Los resultados de porcentaje libre (fracción libre), porcentaje de fijación y porcentaje de recuperación se calcularon de la siguiente manera:

$$\text{Porcentaje libre} = 100 \times (T_{5h[\text{tampón}]} / T_{5h[\text{suero}]})$$

$$\text{Porcentaje de fijación} = 100 - \text{porcentaje libre}$$

$$\text{Porcentaje de recuperación} = 100 \times ((T_{5h[\text{tampón}]} + T_{5h[\text{suero}]}) / T_{0[\text{suero}]})$$

La interferencia de matriz se evaluó midiendo la relación de área de analito/estándar interno según LC-MS/MS para el blanco de matriz de ensayo (50:50 suero:tampón). Se consideró que las condiciones analíticas eran aceptables para la evaluación del porcentaje libre cuando la relación de área de analito/estándar interno para el blanco de matriz de ensayo (50:50 suero:tampón) era menor de 20 % de la relación de área para la muestra de T<sub>5h</sub>[tampón].

Los ejemplos que se describen a continuación se evaluaron en el ensayo del factor XIa descrito anteriormente, y se descubrió que tienen actividad inhibitora del factor XIa. Se observó un rango de actividad inhibitora del factor XIa (valores de K<sub>i</sub>) de ≤ 10 µM (10000 nM). La siguiente Tabla 1 enumera valores K<sub>i</sub> del factor XIa medidos a 37 °C para los siguientes ejemplos.

Tabla 1

| N.º de Ejemplo | K <sub>i</sub> del factor XIa (nM) |
|----------------|------------------------------------|
| 1              | 0,1                                |
| 2              | 0,6                                |
| 10             | 0,2                                |
| 11             | 0,2                                |
| 15             | 0,1                                |
| 16             | 0,1                                |
| 17             | 0,1                                |
| 18             | 0,1                                |
| 19             | 0,1                                |
| 20             | 0,2                                |
| 21             | 0,2                                |

Los ejemplos que se describen a continuación se evaluaron en el ensayo de calicreína plasmática descrito anteriormente, y se descubrió que tienen actividad inhibitora de calicreína plasmática. Se observó un rango de actividad inhibitora de calicreína plasmática (valores de K<sub>i</sub>) de ≤ 10 µM (10000 nM). La siguiente Tabla 2 enumera valores K<sub>i</sub> de calicreína plasmática medidos a 37 °C para los siguientes ejemplos.

Tabla 2

| N.º de Ejemplo | K <sub>i</sub> de calicreína plasmática (nM) |
|----------------|--|
| 1              | 28   |
| 2              | 10   |
| 10             | 23   |
| 11             | 22   |
| 15             | 24   |
| 16             | 32   |
| 17             | 33   |

|    |    |
|----|----|
| 18 | 17 |
| 19 | 19 |
| 20 | 35 |
| 21 | 37 |

La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos también se evaluó en otros ensayos, tales como aPTT, solubilidad, y afinidad de fijación de la proteína humana, descritos anteriormente. En comparación con los macrociclos P2' de fenilo descritos en WO 2013/022814 y WO 2014/022766, los macrociclos P2' de pirazolilo de la presente solicitud mostraron actividades farmacológicas sorprendentes. Como se muestra en la Tabla 3, los compuestos de la presente invención tienen actividad anticoagulante, solubilidad y biodisponibilidad superiores en comparación con los compuestos de referencia.

Tabla 3

| N.° de Ejemplo                   | aPTT <sub>1,5x</sub><br>( $\mu$ M) | Solubilidad a pH =<br>6,5 $\mu$ g/ml | Fracción libre de fijación<br>de la proteína humana |
|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---|
| Ejemplo 1 de<br>WO 2014/022766   | 1,50                               | <0,001 (crist.)                      | 0,7 %   |
| Ejemplo 100 de<br>WO 2013/022814 | 1,33                               | 0,005 (ánfor.)                       | 5 %   |
| 1                                | 0,50                               | 6 (crist.)                           | 9 %   |
| 10                               | 0,37                               | 16 (ánfor.)                          | 17 %  |
| 11                               | 0,34                               | 159 (ánfor.)                         | 25 %  |
| 15                               | 0,32                               | 100 (ánfor.)                         | 21 %  |
| 16                               | 0,36                               | 82 (ánfor.)                          | 21 %  |
| 17                               | 0,52                               | 2 (crist.)                           | 8 %   |
| 18                               | 0,42                               | 106 (ánfor.)                         | 24 %  |
| 19                               | 0,37                               | 44 (crist.)                          | 26 %  |
| 20                               | 0,22                               | >3.000 (ánfor.)                      | 25%   |
| 21                               | 0,24                               | >3.400 (ánfor.)                      | 11%   |

#### B. Ensayos *in vivo*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos se puede determinar usando modelos de trombosis *in vivo* relevantes, que incluyen modelos de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo* y modelos de trombosis de derivación arteriovenosa en conejos *in vivo*.

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

El modelo ECAT en conejos, descrito en Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos machos de Nueva Zelanda se anestesiaron con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h de IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h de IM). Estos anestésicos se complementaron cuando fue necesario. Una sonda de flujo electromagnético se colocó en un segmento de una arteria carótida aislada para controlar el flujo sanguíneo. Se administrarán los agentes de prueba o el vehículo (*i.v.*, *i.p.*, *s.c.* o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento con fármacos antes del inicio de la trombosis se usa como modelo de la capacidad de los agentes de prueba para prevenir y reducir el riesgo de la formación del trombo, mientras que la dosificación después del inicio se usa para modelar de la capacidad para tratar enfermedades trombóticas existentes. La formación del trombo se indujo mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo carotídeo se midió continuamente durante un período de 90 minutos para controlar la oclusión inducida por el trombo. El flujo sanguíneo carotídeo total durante 90 min se calculó mediante la regla trapezoidal. Luego, se determinó el flujo carotídeo promedio durante 90 min mediante la conversión del flujo sanguíneo carotídeo total durante 90 min en el porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo de control total, que resultaría si el flujo sanguíneo de control se hubiese mantenido continuamente durante 90 min. El ED<sub>50</sub> (dosis que aumentó el flujo sanguíneo carotídeo promedio durante 90 min a 50 % del control) de los compuestos se calculó mediante un programa de regresión de mínimos cuadrados no lineales usando la ecuación E<sub>max</sub> sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

El modelo de derivación AV en conejos, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos machos de Nueva Zelanda se anestesiaron con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h de IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h de IM). Estos anestésicos se complementaron cuando fue necesario. La arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral se aíslan y se cateterizan. Un dispositivo de derivación AV con solución salina se conecta entre la arteria femoral y las cánulas venosas femorales. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza exterior de tubos Tygon (longitud

= 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interna de tubos (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un hilo de seda 2-0 de 8 cm de largo (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye de la arteria femoral a través de la derivación AV en la vena femoral. La exposición de la sangre fluida a un hilo de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después, la derivación se desconecta, y se pesa el hilo de seda cubierto con el trombo. Se administrarán los agentes de prueba o el 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 del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores  $ID_{50}$  (dosis que produce 50 % de inhibición de la formación del trombo) se calculan mediante un programa de regresión de mínimos cuadrados no lineales usando la ecuación  $E_{max}$  sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

El efecto antiinflamatorio de estos compuestos se puede demostrar en un ensayo de extravasación de la tintura de Evans Blue usando ratones deficientes inhibidores de la C1-esterasa. En este modelo, los ratones recibieron una dosis con un compuesto de la presente invención, la tintura de Evans Blue se inyectó a través de la vena de la cola, y la extravasación de la tintura azul se determinó mediante medios espectrofotométricos de extractos de tejidos.

La capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, como se observó durante los procedimientos cardiovasculares con circulación extracorpórea, se puede evaluar en sistemas de perfusión *in vitro*, o mediante procedimientos quirúrgicos con circulación extracorpórea en mamíferos de mayor tamaño, que incluyen perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, pérdida reducida de plaquetas, complejos de plaquetas/glóbulos blancos reducidos, niveles de neutrófilo elastasa en plasma reducidos, activación reducida de factores complementarios y activación y/o consumo reducidos de proteínas de activación por contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, cininógeno de alto peso molecular, inhibidores de la C1-esterasa).

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, en particular, trombina humana, calicreína plasmática humana y plasmina humana. Debido a su acción inhibidora, estos compuestos se indican para el uso en la prevención o tratamiento de reacciones fisiológicas, que incluyen coagulación de sangre, fibrinólisis, regulación de presión sanguínea e inflamación y cicatrización mediante la clase de enzimas mencionadas anteriormente. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de la elevada actividad de trombina de las serina proteasas mencionadas anteriormente, tales como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de sangre a plasma para el diagnóstico y otros fines comerciales.

#### V. Composiciones, formulaciones y combinaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación orales, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar de manera intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. En todos estos casos, se utilizan formas de dosificación conocidas por las personas experimentadas en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio generalmente aceptado en el estado de la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, por ejemplo, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, conservadores, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, desintegrantes, humectantes, emulgentes, agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, lubricantes y dispersantes, según la naturaleza del modo de administración y las formas de administración de la dosis. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Estos incluyen, entre otros, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Los vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por varios motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por las personas experimentadas en la técnica. Las descripciones de vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.<sup>a</sup> edición (1990).

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, naturalmente, según ciertos factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y

hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y recetar la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el avance del trastorno tromboembólico.

5 A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente, entre aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día y, lo más preferiblemente, entre aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20 mg/kg/día. Las dosis intravenosas de máxima preferencia variarán entre aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatros veces por día.

15 Los compuestos de esta invención pueden administrarse también mediante administración parenteral (*por ejemplo*, intravenosa, intrarterial, intramuscular o subcutánea). Cuando se administran en forma intravenosa o intrarterial, la dosis puede administrarse de manera continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse por vía intramuscular y subcutánea que garantiza la liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo. En una realización, la composición farmacéutica es una formulación sólida, por ejemplo, una composición secada por aspersión, que se puede usar en el estado en que se encuentra, o a la que el médico o el paciente le añaden disolventes y/o diluyentes antes del uso.

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

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

30 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes de desintegración y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, entre otros, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

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

50 Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a polímeros solubles, como vehículos de fármacos dirigibles. Esos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o polietilenoóxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona de poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Las dispersiones sólidas también se denominan dispersiones en estado sólido. En algunas realizaciones, cualquier compuesto descrito en la presente se formula como una dispersión secada por aspersión (SDD). Una SDD es una dispersión molecular amorfa de fase única de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida que se prepara disolviendo el fármaco y un polímero en un disolvente (por ejemplo, acetona, metanol o similares) y secando por aspersión la solución. El disolvente se evapora rápidamente de gotitas que solidifican con rapidez el polímero y la mezcla farmacológica atrapando al fármaco en forma amorfa como una dispersión molecular amorfa.

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

65 Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón,

derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para disimular el sabor desagradable y protegerlo de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de manera entérica para la desintegración selectiva en el tubo gastrointestinal.

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

En general, el agua, un aceite adecuado, la solución salina, la dextrosa acuosa (glucosa) y las soluciones de azúcares relacionados, y los glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral contienen, preferiblemente, una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sean solos o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Asimismo, las soluciones parenterales pueden contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol.

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

Cuando se combinan los compuestos de la presente invención con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente de 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosis en comprimido, los compuestos de la presente invención, en general, pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 300 miligramos por dosis unitaria, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 miligramos por dosis unitaria.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo orientativo, generalmente, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 miligramos de agente antiplaquetario, preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente de 4 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a aproximadamente de 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con el agente trombolítico, generalmente, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente de 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 se puede reducir en aproximadamente de 50-80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera tal que, si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que afecte la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y, además, minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también se puede recubrir de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca en el intestino. Otro enfoque involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

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

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

agentes terapéuticos adicionales seleccionados de activadores del canal de potasio, bloqueadores del canal de potasio, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores del intercambiador de hidrógeno y sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroescleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensores, inhibidores de la ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes contra la osteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores del receptor de hormonas, anticonceptivos orales, agentes contra la obesidad, antidepresivos, ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antineoplásicos, agentes contra úlceras y contra la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de la hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico, y agentes que imitan el preacondicionamiento isquémico y/o aturdimiento miocárdico, o una combinación de estos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un agente antiarrítmico, un agente antihipertensor, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del canal de potasio, un agente reductor de colesterol/lípidos, o una combinación de estos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatido, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador plasminógeno tisular, activador plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas del receptor ETA, antagonistas duales del receptor ETA/AT-1, inhibidores de la renina (aliskiren) e inhibidores de la vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de  $I_{Kur}$ , un anticoagulante seleccionado de inhibidores de la trombina, activadores de la antitrombina-III, activadores del co-factor II de la heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de la caliceína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa, o un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, bloqueadores de GP Ib/IX, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas del receptor EP3 de la prostaglandina E2, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores de la fosfodiesterasa-III, antagonistas del receptor P2Y<sub>1</sub>, antagonistas de P2Y<sub>12</sub>, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de la 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 antiplaquetario 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 se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las expresiones "administrado en combinación" o "terapia combinada" significan que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. De este modo, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

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

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

Como se usa en la presente, la expresión "agentes antiplaquetarios" (o agentes inhibidores de plaquetas) se refiere

a agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, al inhibir la agregación, adhesión o secreción con contenido granular de las plaquetas. Estos agentes incluyen, entre otros, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como acetaminofen, aspirina, codeína, diclofenaco, droxicam, fentanil, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanil, 5 sulfinpirazona, sulindac y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Entre los AINE, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa (*por ejemplo*, tirofiban, eptifibatide, abciximab e integrelin), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de tromboxano-A sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa-III (PDE-III) (*por ejemplo*, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tales como 10 sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1) (*por ejemplo*, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son los antagonistas del receptor ADP (difosfato de adenosina), 15 preferiblemente, antagonistas de los receptores purinérgicos P2Y<sub>1</sub> y P2Y<sub>12</sub>, con mayor preferencia, P2Y<sub>12</sub>. Los antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub> preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. También se prefieren los compuestos ticlopidina y clopidogrel, ya que se considera que son más suaves que la aspirina en el tracto gastrointestinal durante el uso. Clopidogrel es un agente aun de mayor preferencia.

Un ejemplo preferido es una combinación triple de un compuesto de la presente invención, aspirina y otro agente antiplaquetario. Preferiblemente, el agente antiplaquetario es clopidogrel o prasugrel, más preferiblemente, 20 clopidogrel.

Como se usa en la presente, la expresión "inhibidores de trombina" (o agentes contra la trombina) se refiere a 25 inhibidores de la trombina serina proteasa. Al inhibir la trombina, se interrumpen diversos procesos mediados por la trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas, y/o la secreción del contenido granular plaquetario, que incluye serotonina) y/o la formación de fibrina. Varios inhibidores de la trombina son conocidos por las personas experimentadas en la técnica, y se contempla el 30 uso de estos en combinación con los compuestos de la presente descripción. Estos inhibidores incluyen, entre otros, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837, y aquellos descritos en WO 98/37075 y WO 02/044145, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen N-acetilo y derivados de péptidos de ácido borónico, tales como derivados de ácido  $\alpha$ -aminoborónico de C-terminal de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los 35 correspondientes análogos de isotiouronio de los mismos. Como se usa en la presente, el término "hirudina" incluye derivados adecuados o análogos de hirudina, denominados en la presente hirulogos, tales como disulfatohirudina.

Como se usa en la presente, la expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos) se refiere a agentes que lisan los coágulos sanguíneos (trombos). Estos agentes incluyen el activador de plasminógeno 40 tisular (TPA, natural o recombinante) y sus formas modificadas, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de la trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa, y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador anisoilado plasminógeno/estreptocinasa, que incluyen sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. 45 Como se usa en la presente, el término "anistreplasa" se refiere al complejo activador anisoilado plasminógeno/estreptocinasa, como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente europea N° 028489, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia. Como se usa en la presente, el término "urocinasa" se refiere a una urocinasa de cadena doble y simple, y la última también se refiere en la presente como prourocinasa.

Ejemplos de agentes reductores de colesterol/lípidos adecuados y terapias de perfil lipídico, para uso en 50 combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (*por ejemplo*, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (*por ejemplo*, inhibidores de HOE-402, PCSK9), fijadores de ácido biliar (*por ejemplo*, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados de los mismos (*por ejemplo*, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor de ácido nicotínico), derivados de ácido 55 fenofibrico (*por ejemplo*, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores alfa de los receptores activados por proliferadores de peroxisomales (PPAR), 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 60 derivados de los mismos (*por ejemplo*, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador Niemann-Pick tipo C1 (*por ejemplo*, ezetimiba), inhibidores de la proteína de transferencia de colesteroléster (*por ejemplo*, CP-529414), inhibidores de escualeno sintetasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o mezclas de los mismos, acil coenzima A: inhibidores de colesterol aciltransferasa 1 (ACAT), inhibidores de ACAT2, inhibidores ACAT1/2 dual, inhibidores del transporte ileal de ácido biliar (o inhibidores del transporte apical del ácido 65 biliar codependiente de sodio), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos en microsomas, moduladores del receptor hepático X alfa (LXR), moduladores de LXRbeta, moduladores de LXR dual 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 sitoestanol usado en margarina BENEOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte de colesterol inverso (*por ejemplo*, derivados de apoAI o miméticos de péptidos de apoAI).

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

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

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

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

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

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

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

65

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

5

## VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante varios métodos disponibles para las personas experimentadas en la técnica en el campo de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas de reacción de síntesis general para preparar compuestos de la presente invención se describen más adelante. Estos esquemas de reacción son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que puede usar la persona experimentada en la técnica para preparar los compuestos descritos en la presente. Los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para las personas experimentadas en la técnica. Además, los diversos pasos de las síntesis se pueden realizar en una secuencia alterna para obtener el o los compuestos deseados.

10

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos descritos en los esquemas de reacción generales se proporcionan en la sección de intermediarios y ejemplos que se indica más adelante. La preparación de los ejemplos homoquirales se puede llevar a cabo mediante las técnicas conocidas por las personas experimentadas en la técnica. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar mediante la separación de los productos racémicos con HPLC preparativa de fase quiral. De manera alternativa, los compuestos de ejemplo se pueden preparar mediante métodos conocidos para obtener productos enriquecidos enantioméricamente. Estos incluyen, entre otros, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los intermediarios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, lo cual proporciona productos enriquecidos en forma enantiomérica luego de la escisión del auxiliar quiral.

20

25

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

30

35

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

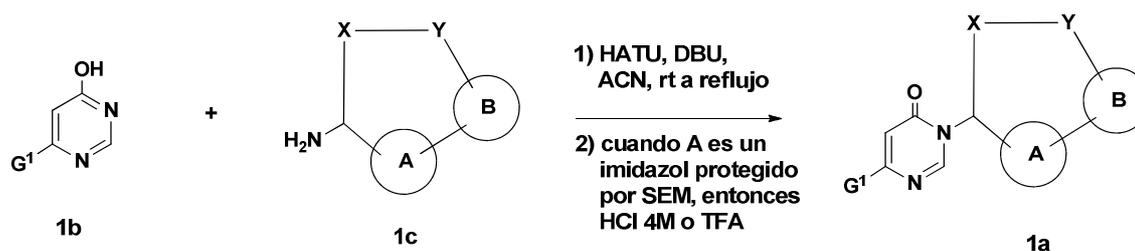
40

Los compuestos de pirimidinona 1a representativos de la presente invención se pueden preparar como se describe en el Esquema de reacción 1. Mediante un procedimiento modificado descrito por Xiao (*Org. Lett.*, 11:1421 (2009)), los derivados 1b de pirimidin-4-ol sustituidos de manera adecuada se pueden acoplar con una amina 1c macrociclo sustituida de manera adecuada en presencia de HATU y DBU en un disolvente, tal como CH<sub>3</sub>CN, para proporcionar compuestos de pirimidinona 1a. Cuando el anillo A es un anillo de imidazol protegido por SEM, se requiere una etapa de desprotección adicional usando HCl 4M en dioxano o TFA en DCM para obtener los compuestos de la presente invención.

45

50

Esquema 1

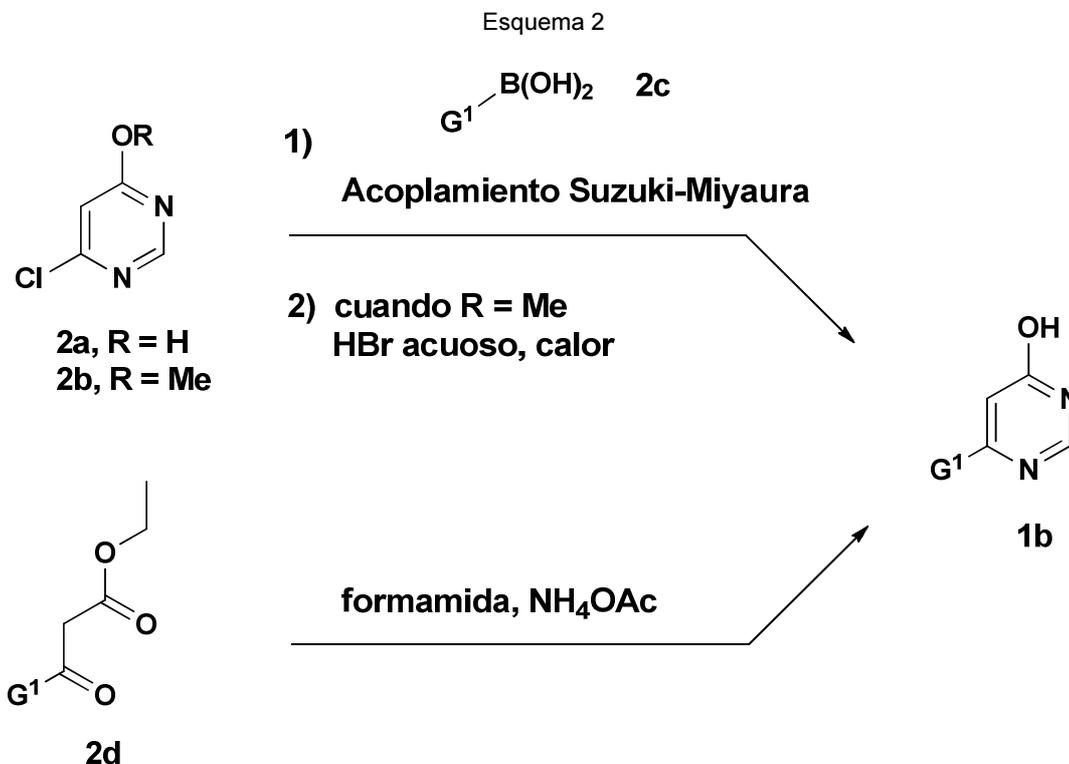


55

El Esquema de reacción 2 describe la síntesis de los derivados 1b de pirimidin-4-ol sustituidos de manera adecuada. Mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 6-cloropirimidin-4-ol (2a) y un ácido o éster aril o heteroarilborónico 2c sustituidos de manera adecuada en presencia de una base, tal como la base Hunig o fosfato

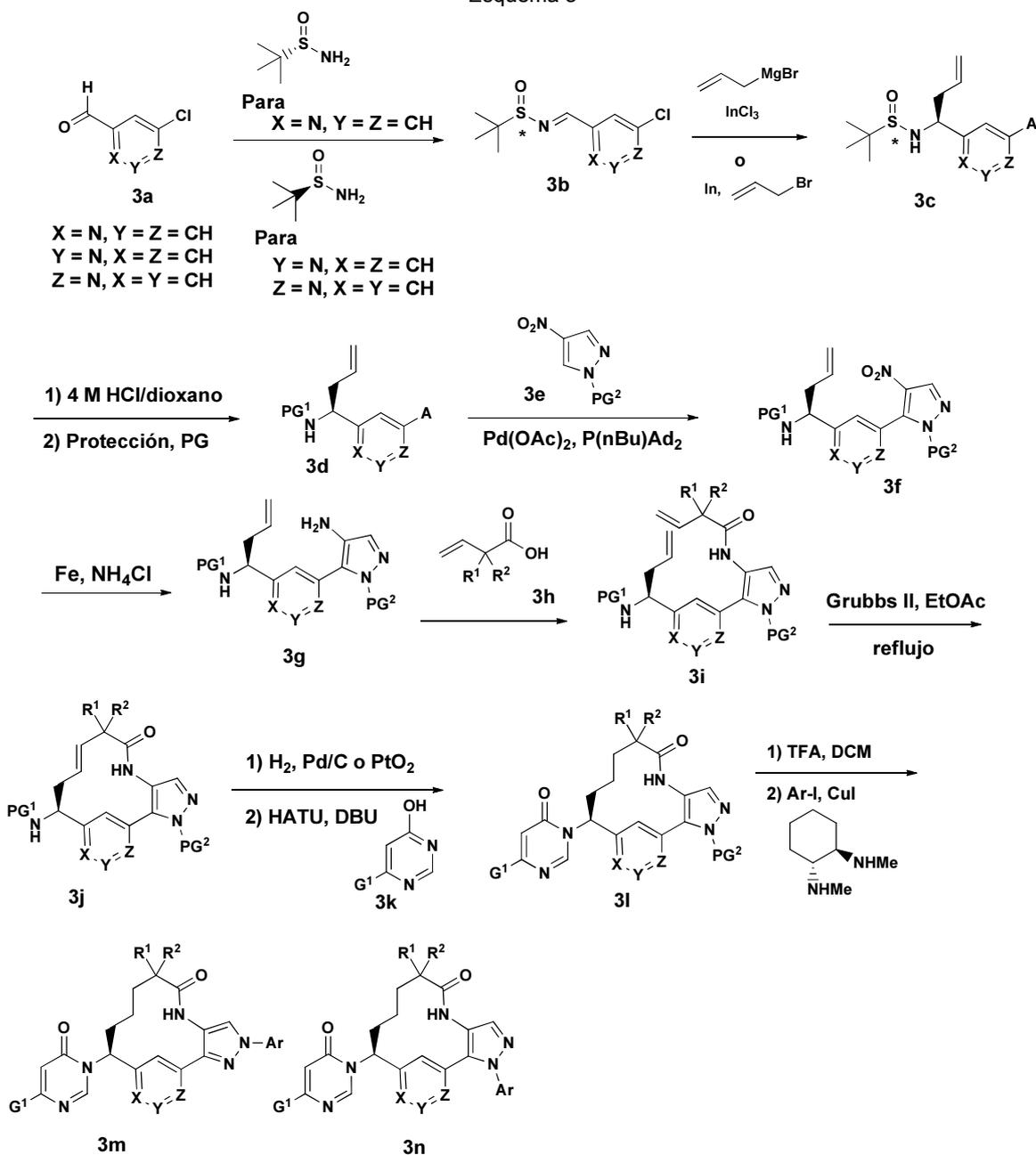
de potasio tribásico en una mezcla disolvente, tal como tolueno y etanol, o THF, mediante el uso de un precatalizador, tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o XPhos de segunda generación, se obtiene 1b. De manera alternativa, cuando se usa 4-cloro-6-metoxipirimidina 2b, se requiere una etapa de desprotección adicional, usando HBr acuoso a temperaturas elevadas para proporcionar derivados de pirimidin-4-ol 1b.

5



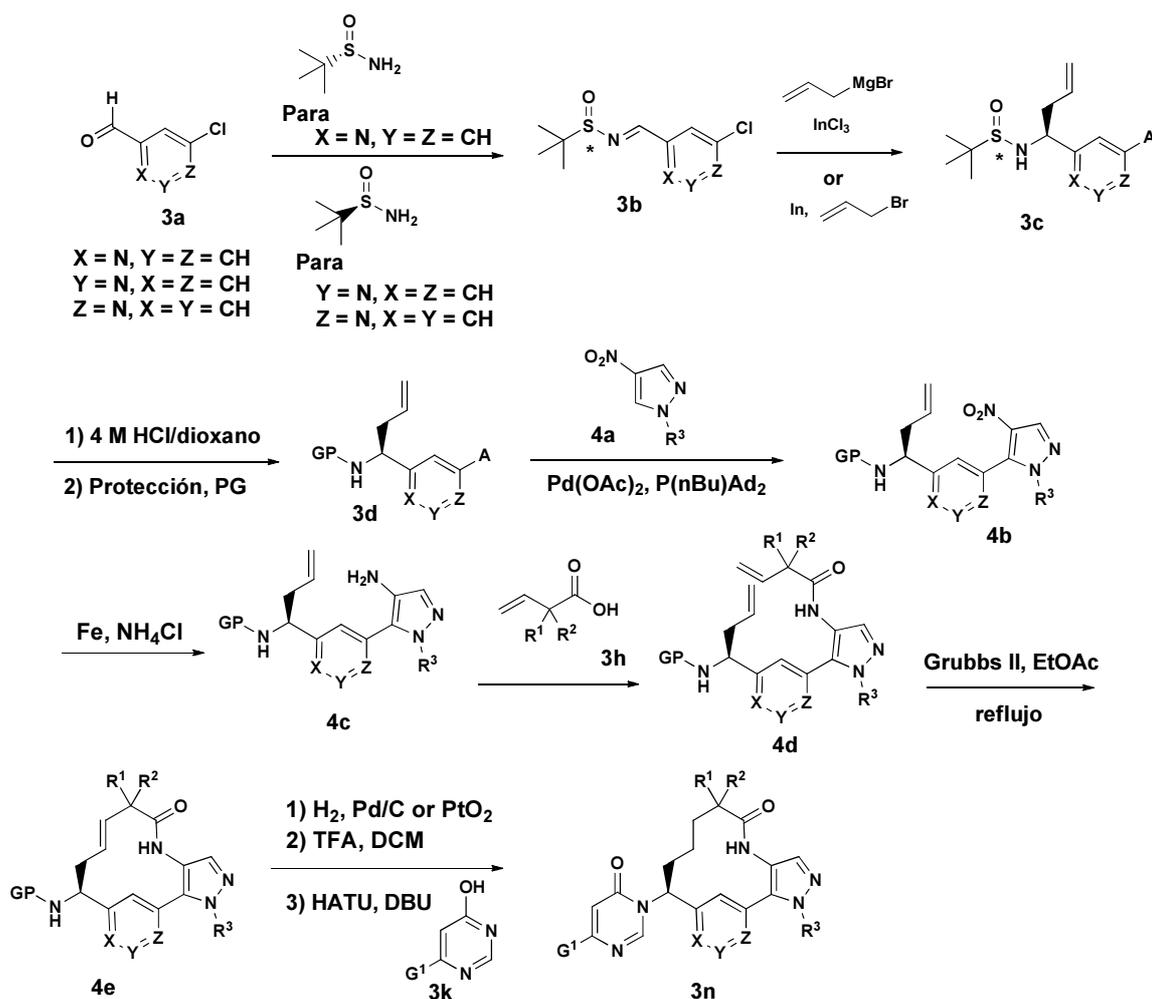
- 10 Los intermediarios para la preparación de compuestos de la presente invención, en donde el anillo A es un heterociclo de 6 miembros (ejemplo - piridina), se pueden derivar de los aldehídos 3a sustituidos de manera adecuada, de acuerdo con el método general representado en el Esquema de reacción 3. La condensación de aldehído 3a (X = N), preparado de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (*Synthesis*, 991 (1996)), con (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida en presencia de sulfato de cobre anhidro o carbonato de cesio en un disolvente, tal como DCM, produce la sulfinimina 3b (Ellman, J., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999)). Mediante un procedimiento modificado descrito por Kuduk (*Tetrahedron Letters*, 45:6641 (2004)), se pueden añadir reactivos de Grignard sustituidos de manera adecuada, por ejemplo, bromuro de alilmagnesio, a la sulfinimina 3b para obtener una sulfinamida 3c, como una mezcla de diastereómeros que se puede separar en varias etapas de la secuencia. La diastereoselectividad para la adición de bromuro de alilmagnesio a sulfinimina 3b se puede mejorar usando cloruro de indio (III) de acuerdo con un procedimiento modificado de Xu (Xu, M.-H., *Org. Lett.*, 10(6):1259 (2008)). La interconversión del grupo protector se puede lograr en dos etapas para obtener 3d. El acoplamiento de subunidades fundamental se logra mediante metodología desarrollada por Sames (*J. Am. Chem. Soc.*, 131:3042 (2009)). El tratamiento de cloropiridina 3d con nitropirazol protegido por N 3e en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub> catalítico y P(nBu)<sub>3</sub>Ad<sub>2</sub> forja el enlace de arilpirazol deseado, lo que produce 3f. La reducción del mismo nitropirazol produce 3g. Luego, este aminopirazol se puede acoplar con un ácido carboxílico 3h sustituido de manera adecuada usando T3P® y una base, tal como piridina, para obtener la amida 3i. Luego, el dieno se puede ciclar mediante metátesis con cierre de anillo con un catalizador, tal como Grubbs (II), en un disolvente adecuado, tal como EtOAc a temperatura elevada, para obtener el macrociclo 3j que contiene piridina. El alqueno se puede reducir con hidrógeno en paladio sobre carbón o en óxido de platino. Luego, se lleva a cabo la segunda reacción de acoplamiento como se describe en el Esquema de reacción 1 con pirimidinol 3k para producir pirimidinona 3l. La desprotección posterior de pirazol con TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano seguida del acoplamiento de Ullmann con un yoduro de arilo produjo 3m como un regioisómero principal. Si se forma 3n, es el componente secundario de la mezcla de producto.
- 15
- 20
- 25
- 30

Esquema 3



- 5 Se pueden obtener compuestos como 3n como productos exclusivos siguiendo los procedimientos de síntesis del Esquema de reacción 4. Todas las operaciones son análogas a aquellas en el Esquema de reacción 3 hasta la reacción de acoplamiento de pirazol. Los nitropirazoles 4a sustituidos de manera adecuada producen los pirazoles regioisoméricos 4b que se muestran en las mismas condiciones descritas en el Esquema de reacción 3. La reducción a 4c, amidación con 3h para formar 4d y la metátesis con cierre de anillo para formar el macrociclo 4e también ocurre de manera similar. Luego de la reducción de la olefina y la desprotección, se acopló pirimidinol, como se describe en los Esquemas de reacción 1 y 3.
- 10

Esquema 4



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

La purificación de los intermediarios y de los productos finales se realizó mediante cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó con cartuchos de SiO<sub>2</sub> previamente rellenos, que se eluyeron con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH, a menos que se indique lo contrario. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó con columnas C18 que se eluyeron con gradientes de disolvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y disolvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de disolvente A (98 % de agua, 2 % de ACN, 0,05 % de TFA) y disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,05 % de TFA, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD de 30 x 100 mm, 5µ, gradiente de 25 min de 0-100 % de B. A = H<sub>2</sub>O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H<sub>2</sub>O/TFA 90:10:0,1.

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

Método A: Columna Waters Sunfire (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó la elución del gradiente (0,5 ml/min) de 10-100 % de Disolvente B durante 12 min y luego 100 % de Disolvente B durante 3 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV 254 nm).

Método B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de

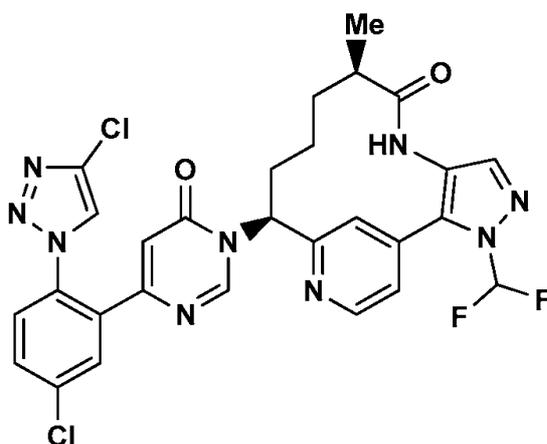
amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego un mantenimiento de 0,75 minutos a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min.

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

10 Método X: columna ZORBAX® SB C18 (4,6 x 75 mm). Se usó la elución del gradiente (2,5 ml/min) de 0-100 % de Disolvente B durante 8 min y luego 100 % de Disolvente B durante 2 min. El Disolvente A es (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,02 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) y el Disolvente B es (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,02 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, UV 220 nm).

### Ejemplos

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



20 1A. Preparación de 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol

Se suspendió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 a 120 °C durante 5 min, se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio sólido (13,48 g, 88 mmol) en 10 porciones iguales durante 20 min. La reacción se completó después de 10 min de calentamiento adicional. La mezcla se añadió a una ampolla de decantación que contenía 100 ml de agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, produjo 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol (6,99 g, 42,9 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente. RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 - 7,05 (t, *J* = 60 Hz, 1H).

30 1B. 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 matraz de fondo redondo de 500 ml purgado con N<sub>2</sub>, se añadieron (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo, que se preparó como se describe en el Ejemplo 3, (10 g, 35,4 mmol), 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol (6,34 g, 38,9 mmol) y dioxano (100 ml). La solución se hizo burbujear con N<sub>2</sub> durante 5 min. Luego, se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,40 g, 1,7 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (1,27 g, 3,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,7 g, 106 mmol) y PvOH (1,08 g, 10,61 mmol). La mezcla de reacción se hizo burbujear con N<sub>2</sub> durante 5 min; luego la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (200 ml). Luego la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, produjo (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, 89 % de rendimiento) como un aceite levemente amarillo. MS(ESI) *m/z*: 410,4 [M+H]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

45 1C. 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

50 A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml, se 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*)-*tert*-butilo (0,78 g, 1,90 mmol) en MeOH (12 ml), y una solución de NH<sub>4</sub>Cl (1,02 g, 19 mmol) en agua (3 ml). A la solución se 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 enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se enjuagó con MeOH (200 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se dividió en EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH, produjo (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,585 g, 1,54 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite. MS(ESI) *m/z*: 380,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

1D. 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 *tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 250 ml, purgado con N<sub>2</sub>, se 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*)-*tert*-butilo (5 g, 13,18 mmol) y EtOAc (50 ml). La solución se enfrió a 10 °C, y se añadieron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico como se preparó en el Ejemplo 2 (1,72 g, 17,13 mmol), piridina (4,26 ml, 52,7 mmol) y T3P® (23,54 ml, 39,5 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la solución se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante un período de 20 h. Se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (30 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase 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 en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, produjo ((*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 *tert*-butilo (5,69 g, 12,33 mmol, 94 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 462,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

1E. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 2 l, purgado con N<sub>2</sub>, se 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 *tert*-butilo (3 g, 6,50 mmol) en EtOAc (1300 ml). La solución se roció con argón durante 15 min. Se añadió Grubbs II (1,38 g, 1,63 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH, para obtener *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,13 g, 4,91 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 434,4 [M+H]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

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

Se añadió Pd/C (0,60 g, 0,570 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr de 250 ml, que contenía una solución de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]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 N<sub>2</sub>, se presurizó a 3,86 kg/cm<sup>2</sup> (55 psi) de H<sub>2</sub> y se agitó durante 18 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para obtener *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,17 g, 88 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 436,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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).

1G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

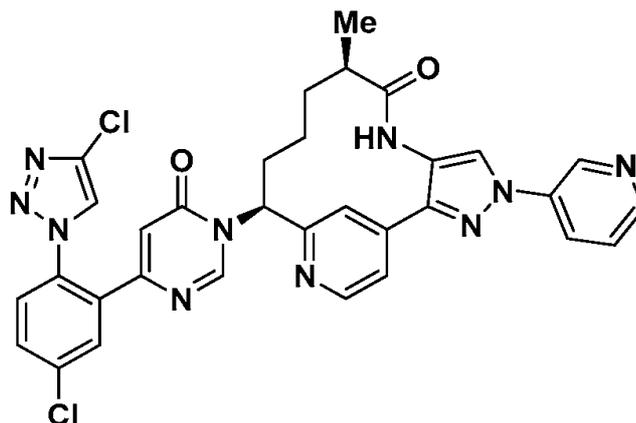
Se añadió HCl 4 N en dioxano (3,88 ml, 15,5 mmol) a una solución de *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,25 g, 5,2 mmol) en MeOH (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (13,3 ml, 93,0 mmol). Después de 5 minutos, la reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), y el sólido que se formó se filtró. El filtrado se concentró para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,3 g, 3,88

mmol, 75 % de rendimiento). MS(ESI)  $m/z$ : 336,3  $[M+H]^+$ . RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

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

A un matraz de 100 ml que contenía una suspensión blanca de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,83 g, 2,7 mmol), como se preparó en el Ejemplo 4 en ACN (36 ml), se añadieron HATU (1,12 g, 3,0 mmol) y DBU (0,53 ml, 3,5 mmol). La solución resultante de color amarillo transparente se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,9 g, 2,68 mmol), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción luego se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal, que se eluyó con un gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,87 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI)  $m/z$ : 626,2  $[M+H]^+$ . RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,91 - 8,83 (m, 1H), 8,78 - 8,71 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=2,5$  Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,69 - 7,67 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (t,  $J=58$  Hz, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 1H), 6,36 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 6,06 - 5,95 (m, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (d,  $J=6,9$  Hz, 3H). HPLC analítica (método A): TA = 8,87 min, pureza = 99,7 %

- 25 **Ejemplo 2. Preparación de trifluoroacetato de (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona**



- 30 2A. Preparación de 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol

A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5,0 g, 44,2 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C, se añadió N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (0,948 ml, 4,43 mmol), y luego se añadió por goteo SEM-Cl (12,55 ml, 70,7 mmol). La mezcla de reacción luego alcanzó gradualmente temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol como un aceite transparente (2,4 g, 21 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 0,99 - 0,90 (m, 2H), 0,05 - 0,03 (m, 9H).

- 40 2B. Preparación de (1-(4-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo

A un vial de presión purgado con N<sub>2</sub>, se añadieron (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo, que se preparó como se describe en el Ejemplo 5, (1,9 g, 6,00 mmol), 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (1,6 g, 6,60 mmol), di(adamant-1-il)butilfosfina (0,323 g, 0,90 mmol), PvOH (0,209 ml, 1,80 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,48 g, 17,9 mmol). A la mezcla anterior luego se añadió DMA (45 ml), y el vial se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mezcla luego se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,135 g, 0,600 mmol). La mezcla de reacción se volvió a purgar brevemente con N<sub>2</sub>. El vial se selló y se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en LiCl acuoso 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 en MgSO<sub>4</sub>. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (1,92 g, 58 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS(ESI)  $m/z$ : 524,2 (M+H)<sup>+</sup>.

2C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo

Una solución de (1-(4-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (1,92 g, 3,68 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 2B, en MeOH (20 ml) y AcOH (2 ml) se calentó en un baño de aceite a 40 °C. A la solución transparente anterior luego se añadió lentamente Zn (0,481 g, 7,35 mmol, en 3 porciones (50:25:25 %)) y se agitó a la misma temperatura durante 5 min. Se añadió Zn adicional a la reacción. La mezcla de reacción se controló mediante LCMS, y, una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y luego se añadieron 2,0 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 g para 1 ml de AcOH) y 2,0 ml de agua. La mezcla de reacción luego se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo luego se dividió en EtOAc (30 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (1,15 g, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS(ESI) *m/z*: 494,4 [M+H]<sup>+</sup>.

2D. Preparación de ((S)-1-(4-(4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 250 ml, purgado con N<sub>2</sub>, se añadió una solución de (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (1,15 g, 2,33 mmol) y EtOAc (15 ml). La solución se enfrió a 10 °C, y se añadieron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (350 mg, 3,49 mmol), piridina (0,564 ml, 6,99 mmol) y T3P® (2,77 ml, 4,66 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la solución se calentó a temperatura ambiente y luego 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 fase 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 en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, produjo ((S)-1-(4-(4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (1,12 g, 79 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 576,4 [M+H]<sup>+</sup>.

2E. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 250 ml, purgado con N<sub>2</sub>, se añadió una solución de ((S)-1-(4-(4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (1,12 g, 1,945 mmol) en DCE (18 ml). La solución se roció con Ar durante 15 min. Se añadió Grubbs II (662 mg, 0,778 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH, para obtener N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo (477 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 548,3 [M+H]<sup>+</sup>.

2F. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de bencilo

Se añadió Pd/C (0,93 g, 0,871 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr de 250 ml que contenía una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo (477 mg, 0,871 mmol) en EtOH (20 ml). El matraz se purgó con N<sub>2</sub>, se presurizó a 3,86 kg/cm<sup>2</sup> (55 psi) de H<sub>2</sub> y se agitó durante 4 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se concentró para obtener N-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de bencilo (245 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 416,4 [M+H]<sup>+</sup>.

2G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A un matraz de 100 ml que contenía una suspensión blanca de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,580 g, 1,88 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 4, en ACN (25,0 ml), se añadieron HATU (0,785 g, 2,06 mmol) y DBU (0,370 ml, 2,44 mmol). La solución amarilla transparente resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió N-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de bencilo (0,780 g, 1,88 mmol), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró, y el material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,65 g, 0,92 mmol, 49,0 % de rendimiento) aislado como un sólido púrpura. MS(ESI) *m/z*: 706,7 [M+H]<sup>+</sup>.

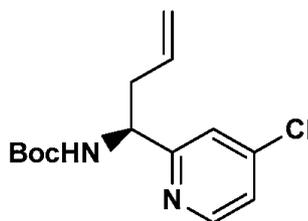
2H. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5 A una solución de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 0,017 mmol) en DCM (0,8 ml), se añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5,3 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido de color rosa pálido. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 - 8,57 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,11 - 5,95 (m, 1H), 2,81 (td, J=6,8, 3,4 Hz, 1H), 2,44 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,62 - 1,46 (m, 1H), 1,11 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,01 (s, 1H). MS(ESI) *m/z*: 576,4 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC analítica (método A): TA = 6,98 min, pureza = >95,0 %.

15 2I. Preparación de (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona; trifluoroacetato

20 Se añadieron mono trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,09 g, 0,16 mmol), (1*R*,2*R*)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,022 g, 0,16 mmol), 3-yodopiridina (0,032 g, 0,16 mmol), CuI (2 mg, 10,5 μmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,10 g, 0,31 mmol) y DMF (2 ml) a un vial que contenía un tapón de teflón. La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con Ar tres veces, y luego se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió y se diluyó con 2 ml de una solución 9:1 de ACN-H<sub>2</sub>O. Después de la filtración a través de un filtro de jeringa, el producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona; trifluoroacetato (52 mg, 42 %) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 653,6 [M+H]<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,31 - 9,24 (m, 1H), 8,80 - 8,73 (m, 1H), 8,71 - 8,64 (m, 2H), 8,60 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 6,44 - 6,36 (m, 1H), 6,17 - 6,04 (m, 1H), 2,97 - 2,80 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 1H), 1,11 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): TA = 6,69 min, pureza = 97,5 %

### Ejemplo 3. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo



35 3A. Preparación de 4-cloro-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]etenil]piridina

40 A una solución de *S*-(-)-*t*-butil-sulfinamida (0,856 g, 7,06 mmol) en DCM (14,13 ml), se añadieron secuencialmente CuSO<sub>4</sub> (2,481 g, 15,54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído [1,0 g, 7,06 mmol, preparados de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (*Synthesis*, 991 (1996))]. La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la suspensión marrón se filtró a través de CELITE®, que se eluyó con DCM para obtener un filtrado marrón transparente. La concentración produjo el producto crudo como un aceite marrón que pesaba 1,85 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1,31 g) como un aceite amarillo transparente. MS(ESI) *m/z*: 245,0 (M+H)<sup>+</sup>.

3B. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida

50 A una mezcla enfriada (0-5 °C) de InCl<sub>3</sub> (13,56 g, 61,3 mmol) en THF (170 ml), se añadió por goteo durante 30 min bromuro de alilmagnesio (1 M en Et<sub>2</sub>O) (62 ml, 61,3 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadió una solución de 4-cloro-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]etenil]piridina (10 g, 40,9 mmol) en EtOH (170 ml) a la mezcla de reacción. Después de 2-3 h, la reacción se concentró al vacío a 50-55 °C. El material crudo se dividió en EtOAc (200 ml) y agua (1 x 50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (13,5 g, 106 %) como un aceite amarillo. MS(ESI) *m/z*: 287,2 (M+H)<sup>+</sup>. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## 3C. Preparación de (1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina

Se disolvió (*R*)-*N*-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (75 g, 261 mmol) en MeOH (1500 ml). Se añadió HCl 6 N (750 ml, 4,5 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua (2 l) y se lavó con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se basificó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, luego se extrajo en EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 1 l) y salmuera (1 x 1 l), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío a 50-55 °C para obtener (1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (43 g, 90 %) que se usó sin purificación adicional. MS(ESI) *m/z*: 183,2 (M+H)<sup>+</sup>.

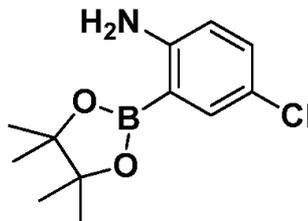
3D. Preparación de *N*-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (42 g, 230 mmol) se disolvió en DCM (420 ml). Se añadió Et<sub>3</sub>N (32,1 ml, 230 mmol), luego se añadió por goteo BOC<sub>2</sub>O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h. La reacción se diluyó con exceso de DCM (1 l) y se lavó con agua (1 x 500 ml) y salmuera (1 x 500 ml). La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener *N*-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (61 g, 86 %) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) *m/z*: 283,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (d, 1H), 7,26-7,16 (dd, 2H), 5,69-5,61 (m, 1H), 5,59 (bs, 1H), 5,07-5,03 (m, 2H), 4,76 (bs, 1H), 2,62-2,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

## Ejemplo 4. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol

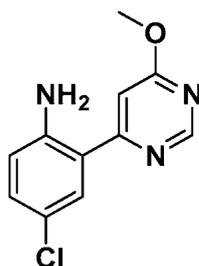


## 4A. Preparación de 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



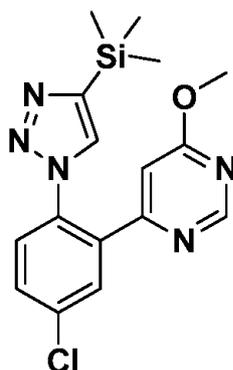
En un vial para microondas de 20 ml, se añadieron 2-bromo-4-cloroanilina (3 g, 14,53 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,53 g, 21,80 mmol), KOAc (3,66 g, 37,3 mmol), aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,32 g, 0,44 mmol) y DMSO (9 ml). La suspensión resultante se purgó con N<sub>2</sub>, se tapó y se calentó a 80 °C durante 22 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua para disolver las sales, luego la reacción se filtró. El sólido restante se suspendió en DCM, y el sólido insoluble se filtró. El filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,15 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 172,3 (M-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,72 (s a, 2H), 1,34 (s, 12H).

## 4B. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina



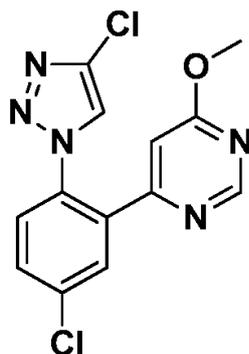
Un matraz de fondo redondo que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (3,13 g, 21,62 mmol), 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7,31 g, 21,62 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,29 g, 21,62 mmol), DME (86 ml), EtOH (10,81 ml) y agua (10,81 ml) se equipó con un condensador. La mezcla se purgó con argón durante varios minutos, luego se añadió aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,77 g, 2,16 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,86 g, 56,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) *m/z*: 236,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,89 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H).

#### 4C. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina



A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,5 g, 6,36 mmol) en ACN (90 ml) a 0 °C, se añadió nitrito de 3-metilbutilo (1,28 ml, 9,55 mmol), y luego se añadió por goteo azidotrimetilsilano (1,26 ml, 9,55 mmol). Se observó evolución de gas. Después de 10 minutos, el baño de hielo se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. (Precaución, las azidas de arilo son potencialmente explosivas). Después de 1 h, se añadieron etiniltrimetilsilano (2,72 ml, 19,09 mmol) y Cu<sub>2</sub>O (0,09 g, 0,64 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h más. La reacción se dividió en EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl saturado, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (2,13 g, 5,92 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) *m/z*: 360,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 6,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,32 - 0,28 (m, 9H).

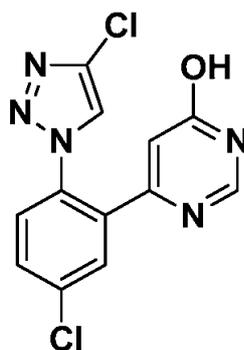
#### 4D. Preparación de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina



A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,56 g, 4,33 mmol) en

ACN (28,9 ml), se añadieron NCS (2,03 g, 15,17 mmol) y gel de sílice (6,51 g, 108 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Luego, la reacción se filtró para retirar el gel de sílice, y el gel de sílice recolectado se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2x), salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (0,90 g, 64,5 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS(ESI)  $m/z$ : 322,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

#### 4E. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol

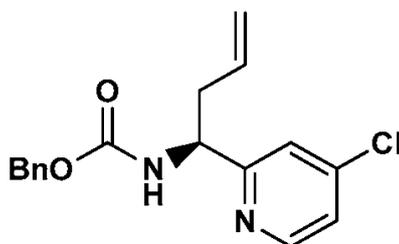


10

A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (900 mg, 2,79 mmol) en AcOH (6 ml), se añadió 48 % de HBr en agua (3 ml, 26,5 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse y luego se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y luego el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener un sólido blanco. El sólido se suspendió en Et<sub>2</sub>O, se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para obtener 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (610 mg, 70,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI)  $m/z$ : 308,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd,  $J=8,5, 2,3$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 6,44 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H).

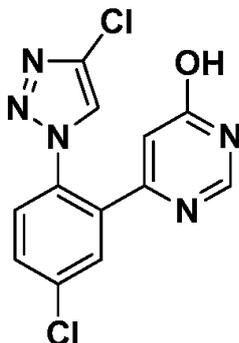
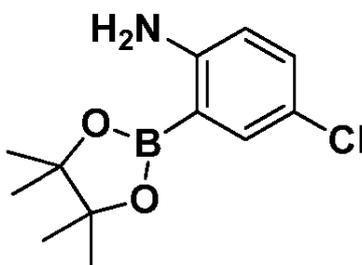
20

#### Ejemplo 5. Preparación de (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo



A una solución de (1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (15,37 g, 60,1 mmol) en THF (150 ml), se añadió NaHCO<sub>3</sub> (15,16 g, 180 mmol) en H<sub>2</sub>O (150 ml) a 0 °C, y luego CBz-Cl (12,88 ml, 90 mmol). Luego, la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal, que se eluyó con un gradiente de 0-20 % de EtOAc/éter de petróleo), para obtener (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (16 g, 84 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. MS(ESI)  $m/z$ : 317,5 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (d,  $J=5,3$  Hz, 1H), 7,41 - 7,12 (m, 7H), 5,77 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 5,72 - 5,57 (m, 1H), 5,16 - 5,00 (m, 4H), 4,86 (c,  $J=6,7$  Hz, 1H), 2,60 (t,  $J=6,2$  Hz, 2H).

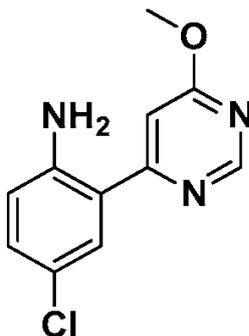
35

**Ejemplo 6. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol****6A. Preparación de 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina**

5

En un vial para microondas de 20 ml, se añadieron 2-bromo-4-cloroanilina (3 g, 14,53 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,53 g, 21,80 mmol), KOAc (3,66 g, 37,3 mmol), aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,32 g, 0,44 mmol) y DMSO (9 ml). La suspensión resultante se purgó con N<sub>2</sub>, se tapó y se calentó a 80 °C durante 22 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua para disolver las sales, luego la reacción se filtró. El sólido restante se suspendió en DCM, y el sólido insoluble se filtró. El filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,15 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 172,3 (M-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,72 (s a, 2H), 1,34 (s, 12H).

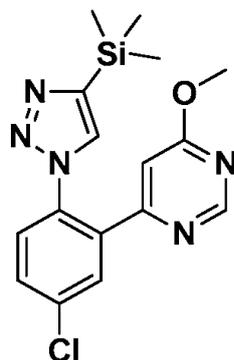
15

**6B. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina**

20 Un matraz de fondo redondo que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (3,13 g, 21,62 mmol), 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7,31 g, 21,62 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,29 g, 21,62 mmol), DME (86 ml), EtOH (10,81 ml) y agua (10,81 ml) se equipó con un condensador. La mezcla se purgó con argón durante varios minutos, luego se añadió aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,77 g, 2,16 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,86 g, 56,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) *m/z*: 236,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,89 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H).

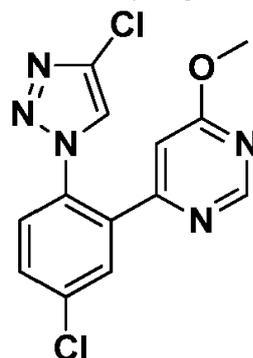
25

30 **6C. Preparación de 4-[5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-metoxipirimidina**



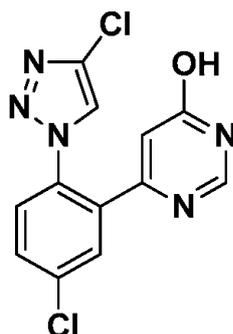
5 A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,5 g, 6,36 mmol) en ACN (90 ml) a 0 °C, se añadió nitrato de 3-metilbutilo (1,28 ml, 9,55 mmol), y luego se añadió por goteo azidotrimetilsilano (1,26 ml, 9,55 mmol). Se observó evolución de gas. Después de 10 minutos, el baño de hielo se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. (Precaución, las azidas de arilo son potencialmente explosivas). Después de 1 h, se añadieron etiniltrimetilsilano (2,72 ml, 19,09 mmol) y Cu<sub>2</sub>O (0,09 g, 0,64 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h más. La reacción se dividió en EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 10 4-[5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-metoxipirimidina (2,13 g, 5,92 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) *m/z*: 360,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 6,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,32 - 0,28 (m, 9H).

6D. Preparación de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina



15 A una solución de 4-[5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-metoxipirimidina (1,56 g, 4,33 mmol) en ACN (28,9 ml), se añadieron NCS (2,03 g, 15,17 mmol) y gel de sílice (6,51 g, 108 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Luego, la reacción se filtró para retirar el gel de sílice, y el gel de sílice recolectado se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2x), salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 20 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (0,90 g, 64,5 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS(ESI) *m/z*: 322,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

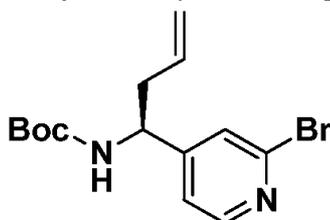
25 6E. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol



A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (900 mg, 2,79 mmol) en AcOH (6

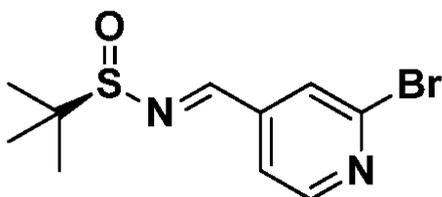
ml), se añadió 48 % de HBr en agua (3 ml, 26,5 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse y luego se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y luego el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener un sólido blanco. El sólido se suspendió en Et<sub>2</sub>O, se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para obtener 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (610 mg, 70,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 308,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J*=0,9 Hz, 1H).

**Ejemplo 7. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il] carbamato de *tert*-butilo**



10

**7A. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(2-bromopiridin-4-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida**



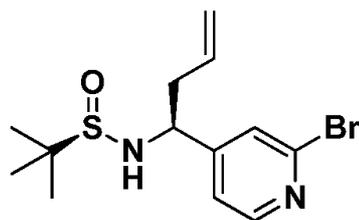
15

A una solución agitada de (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (13,03 g, 108 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52,5 g, 161 mmol) en DCM (400 ml), se añadió 2-bromopiridin-4-carbaldehído (20 g, 108 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción luego se agitó durante 18,5 h a temperatura ambiente. 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 en MgSO<sub>4</sub> y se filtró, y luego el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener (27,2 g, 87 %) de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(2-bromopiridin-4-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 289-291,0 (M+H)<sup>+</sup>.

20

**7B. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida**

25

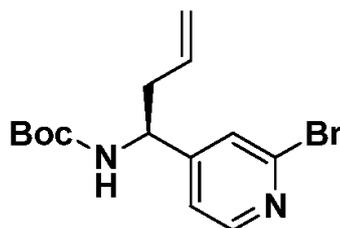


30

A una solución de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(2-bromopiridin-4-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,73 g, 2,52 mmol) e indio (0,435 g, 3,79 mmol) en THF (6 ml), se 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 añadió EtOAc (100 ml) y 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (acuoso) (1000 ml), y se formó inmediatamente una emulsión. La suspensión se filtró a través de papel. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener (0,62 g, 74 %) de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida como un líquido amarillo. MS(ESI) *m/z*: 331-333,0 (M+H)<sup>+</sup>.

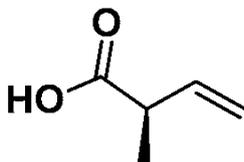
35

**7C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il] carbamato de *tert*-butilo**



5 A una solución de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida (1,38 g, 4,17 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió HCl 4 N en dioxano (5,21 ml, 20,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, luego se concentró. Al residuo resultante se añadieron ACN (10 ml), TEA (5,81 ml, 41,7 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (1,818 g, 8,33 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se absorbió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener (0,80 g, 58,7 %) de *N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo como un aceite amarillo pálido. MS(ESI) *m/z*: 324-326,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 8. Preparación de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico



15 8A. Preparación de (*R*)-4-bencil-3-((*R*)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona

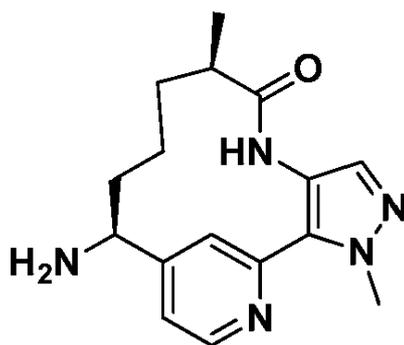
A la solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (5,59 g, 55,9 mmol) y NMM (6,14 ml, 55,9 mmol) en THF (62 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de pivaloilo (6,87 ml, 55,9 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante ~2 h. En un matraz diferente: A la solución de (*R*)-4-benciloxazolidin-2-ona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

#### 8B. Preparación de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico

35 A una solución incolora transparente 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 añadió por goteo 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso (9,53 ml, 93 mmol), y luego LiOH 2 N (23,33 ml, 46,7 mmol). Después de 30 min, la reacción se inactivó con 25 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturado y 25 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La reacción luego se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3x). La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta obtener un pH~3 y luego se extrajo con EtOAc (3x). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (2,15 g, 92 %) como un aceite incoloro. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,84 (s, 1H), 5,94 (ddd, *J* = 17,4, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

#### Ejemplo 9. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

45



9A. Preparación de *N*-[(1S)-1-[2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 5 A un vial para microondas grande, se añadieron *N*-[(1S)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,06 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 2, 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (0,427 g, 3,36 mmol), dioxano (10 ml), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,164 g, 0,458 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,267 g, 9,17 mmol) y ácido píválico (0,106 ml, 0,917 mmol). La reacción se desgasificó con Ar. Luego, se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,069 g, 0,306 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C. Después de 4 h, se detuvo el calentamiento, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1S)-1-[2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,62 g, 54 %) como una espuma blanca. MS(ESI) *m/z*: 374,08 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,28 - 8,15 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 5,76 - 5,63 (m, 1H), 5,26 - 5,16 (m, 2H), 4,99 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 3H), 2,66 - 2,46 (m, 2H), 1,45 (s a, 9H).

9B. Preparación de *N*-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 20 A una solución enfriada (0 °C) de *N*-[(1S)-1-[2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,62 g, 1,660 mmol) en acetona (40 ml)/agua (12 ml), se añadieron NH<sub>4</sub>Cl (0,444 g, 8,30 mmol) y Zn (1,086 g, 16,60 mmol). El baño de hielo se retiró, y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se filtró a través de papel y se dividió en agua (20 ml) y EtOAc (75 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La mezcla se filtró, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,46 g, 60 %). MS(ESI) *m/z*: 344,5 (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 9C. Preparación de *N*-[(1S)-1-(2-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

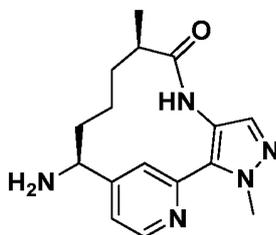
- 35 A *N*-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,6 g, 1,747 mmol) se añadió ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,189 g, 1,893 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 8, en EtOAc (5,8 ml), enfriado a 0 °C, se añadieron piridina (0,424 ml, 5,24 mmol) y una solución al 50 % de T3P® en EtOAc (2,1 ml, 3,49 mmol). Después de 24 h, la reacción se dividió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La mezcla se filtró y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1S)-1-(2-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,35 g, 47 %). MS(ESI) *m/z*: 426,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,23 (s a, 1H), 8,70 - 8,56 (m, 1H), 8,35 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 6,03 (ddd, *J*=17,2, 10,2, 8,0 Hz, 1H), 5,39 - 5,17 (m, 3H), 5,03 - 4,63 (m, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 3H), 3,22 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 9H), 1,42 - 1,37 (m, 3H), 1,06 - 0,93 (m, 1H).

- 45 9D. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

- 50 A una solución de *N*-[(1S)-1-(2-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,160 g, 0,376 mmol) en DCE desgasificado (20 ml), se añadió Grubbs II (0,096 g, 0,113 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener el producto deseado (29 mg, 19 %) como una película verde. MS(ESI) *m/z*: 398,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,23 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 1H), 6,61 (s, 1H),

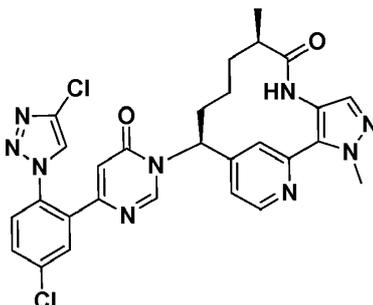
5,82 - 5,71 (m, 1H), 5,19 - 5,09 (m, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,67 (s a, 1H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 1,54 - 1,39 (m, 9H), 1,34 - 1,28 (m, 3H).

5 9E. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



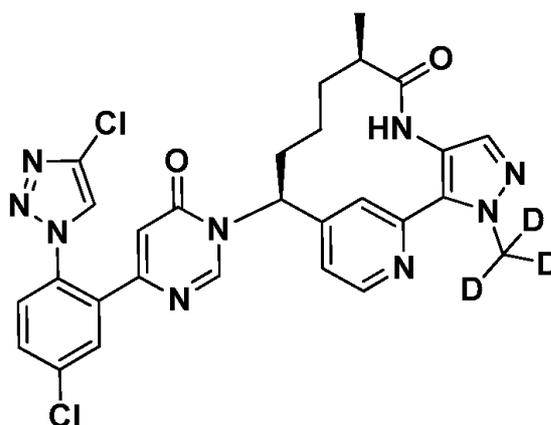
10 A una solución de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (29 mg, 0,073 mmol) en EtOH (3 ml), se añadió PtO<sub>2</sub> (4 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno, luego se hidrogenó a 3,86 kg/cm<sup>2</sup> (55 psi). Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de 0,45 μm y se concentró para obtener un sólido oscuro (MS(ESI) *m/z*: 400,3 (M+H)<sup>+</sup>). El residuo sólido oscuro se disolvió en HCl 4 N en dioxano (1 ml) y MeOH (1 ml). Después de 3 h, la mezcla se concentró, y la sal de HCl resultante se disolvió en DCM/MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho básico para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona como un sólido oscuro (21 mg, 96 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS(ESI) *m/z*: 300,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 10. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona**

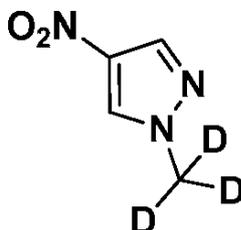


25 A una solución de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,019 g, 0,060 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 6, en CH<sub>3</sub>CN (0,4 ml), se añadieron HATU (0,030 g, 0,078 mmol) y DBU (0,014 ml, 0,090 mmol). Después de 30 min, se añadió (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se preparó como se describe en el Ejemplo 9, con DMF (0,2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, usando PHENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10:90 ACN/H<sub>2</sub>O a 90:10 ACN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % de TFA) (20 % de B inicio, gradiente de 14 min). Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11,9 mg, 27 %) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 590,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 - 8,70 (m, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 5,77 (dd, *J*=12,5, 3,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (dd, *J*=7,5, 4,2 Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 1H), 1,38 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 1,15 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (método A) TA = 7,38 min, pureza = 96 %.

40 **Ejemplo 11. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona**



11A. Preparación de 1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-nitro-1H-pirazol

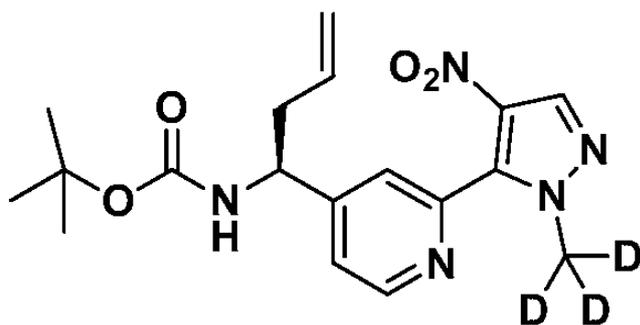


5

Se disolvió 4-nitro-1H-pirazol (10,3 g, 91 mmol) en THF (200 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió en porciones NaH (60 %, 4,37g, 109 mmol) y se agitó durante 0,5 h más en frío. A esta solución lechosa fría luego se añadió por goteo CD<sub>3</sub>l (6,23 ml, 100 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en frío durante 3 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se concentró, lo cual produjo un sólido amarillo. La recristalización del material de hexano/acetato de etilo produjo el compuesto deseado como un sólido amarillo (11,5 g, 97 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

10

15 11B. Preparación de N-[(1S)-1-{2-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

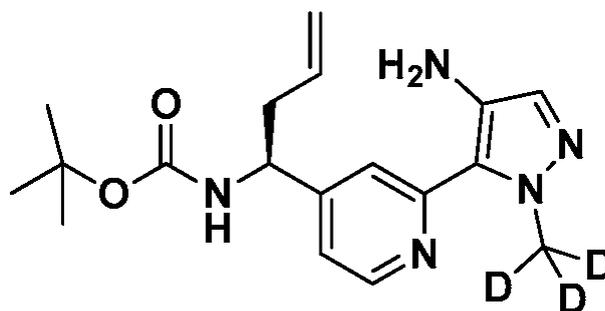


20

Se preparó N-[(1S)-1-{2-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,80 g, 70 %), una espuma blanca, de la misma manera que N-[(1S)-1-{2-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo, como se describe en el Ejemplo 9A, reemplazando 1-metil-4-nitro-1H-pirazol por 1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-nitro-1H-pirazol. MS(ESI) *m/z*: 377,5 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,28 - 8,15 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 5,73 - 5,63 (m, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 2H), 4,99 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 2,69 - 2,42 (m, 2H), 1,45 (s a, 9H).

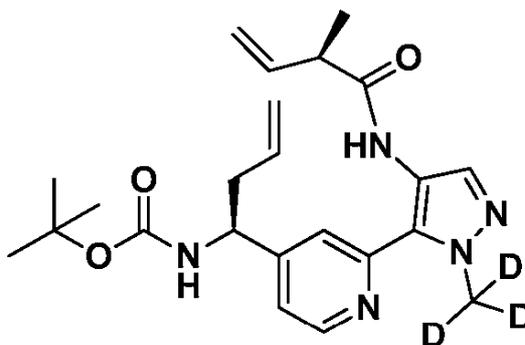
25

11C. Preparación de N-[(1S)-1-{2-[4-amino-1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1H-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo



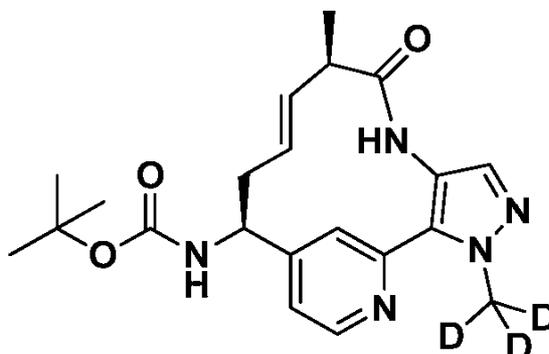
5 Se preparó *N*-[(1S)-1-{2-[4-amino-1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1*H*-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,56 g, 76 %), un sólido de color tostado, de la misma manera que *N*-[(1S)-1-{2-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, como se describe en el Ejemplo 9B, reemplazando *N*-[(1S)-1-{2-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, que se preparó como se describe en el Ejemplo 9A, por *N*-[(1S)-1-{2-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo. MS(ESI) *m/z*: 347,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10 11D. Preparación de *N*-[(1S)-1-{2-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo



15 Se preparó *N*-[(1S)-1-{2-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,49 g, 72 %), un sólido amarillo, de la misma manera que *N*-[(1S)-1-{2-[1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, como se describe en el Ejemplo 9C, reemplazando *N*-[(1S)-1-{2-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, que se preparó como se describe en el Ejemplo 9B, por *N*-[(1S)-1-{2-[4-amino-1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1*H*-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo. MS(ESI) *m/z*: 429,08 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,13 (s a, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 5,92 (ddd, *J*=17,1, 10,1, 8,0 Hz, 1H), 5,68 - 5,56 (m, 1H), 5,26 - 5,19 (m, 3H), 5,16 - 5,11 (m, 2H), 4,88 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 3,12 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 1H), 1,36 (s a, 9H), 1,30 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

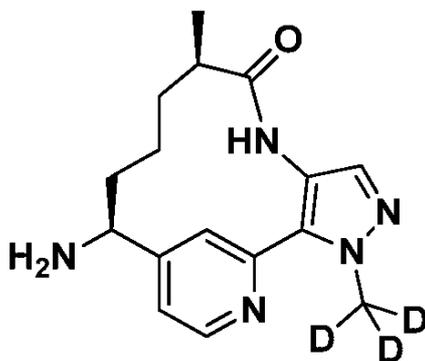
25 11E. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo



30 Se preparó *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (64 mg, 33 %), un sólido verde, de la misma manera que *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-

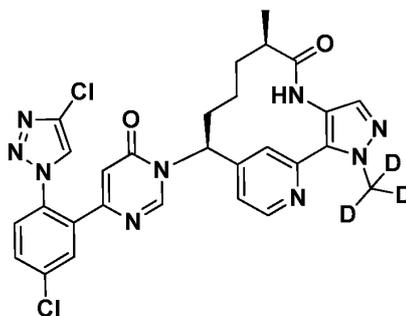
il]carbamato de *terc*-butilo, como se describe en el Ejemplo 9D, reemplazando *N*-[(1*S*)-1-(2-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo, que se preparó como se describe en el Ejemplo 9C, por *N*-[(1*S*)-1-{2-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]piridin-4-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo. MS(ESI) *m/z*: 401,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s a, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,20 (s a, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (s a, 1H), 5,74 (s a, 1H), 5,14 (s a, 2H), 4,76 (s a, 1H), 3,13 (s a, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,47 (s a, 9H), 1,28 (s a, 3H).

11F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



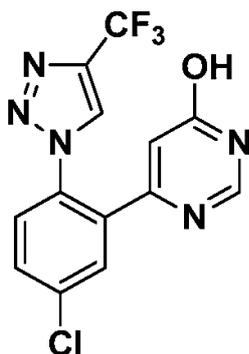
Se preparó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (48 mg), un sólido marrón, de la misma manera que (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, como se describe en el Ejemplo 9E, reemplazando *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, que se preparó como se describe en el Ejemplo 9D, por *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo. MS(ESI) *m/z*: 303,3 (M+H)<sup>+</sup>.

11G. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

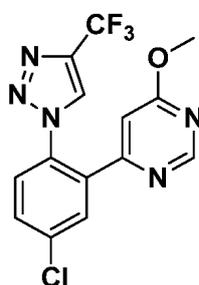


Se preparó trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, (10,8 mg, 18 %), un sólido blanco, de la misma manera que (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, como se describe en el Ejemplo 10, reemplazando (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se preparó como se describe en el Ejemplo 9E, por (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se preparó como se describe en el Ejemplo 11F. MS(ESI) *m/z*: 593,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 - 8,69 (m, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,21 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,51 - 6,43 (m, 1H), 5,77 (dd, *J*=12,5, 3,3 Hz, 1H), 2,62 (ddd, *J*=9,5, 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 1,15 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (método A) TA = 7,26 min, pureza = 96 %.

**Ejemplo 12. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol**



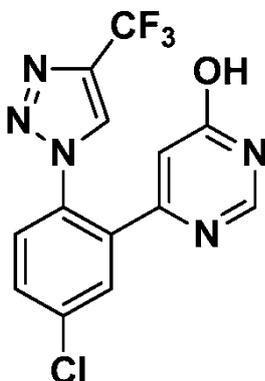
12A. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina



5

A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,0 g, 4,24 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 6B, en ACN (60,6 ml) a 0 °C, se añadió nitrito de 3-metilbutilo (0,86 ml, 6,36 mmol), y luego se añadió por goteo azidotrimetilsilano (0,84 ml, 6,36 mmol). Se observó evolución de gas. Después de 10 minutos, el baño de hielo se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. (Precaución, las azidas de arilo son potencialmente explosivas). Después de 2 h, se añadió Cu<sub>2</sub>O (61 mg, 0,42 mmol) y luego se hizo burbujear lentamente gas de 3,3,3-trifluoroprop-1-ino durante un período de 5 min. Después de 10 minutos más, la reacción se dividió en DCM y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y luego las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,46 g, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) *m/z*: 356,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). RMN-<sup>19</sup>F (376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -61,10 (s).

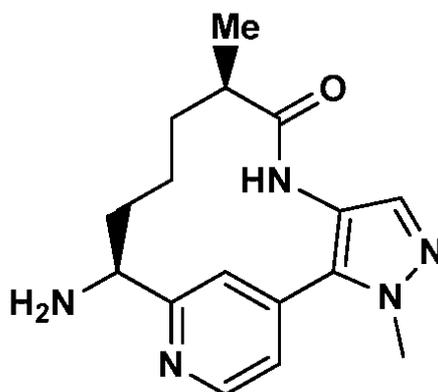
20 12B. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol



A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,46 g, 4,10 mmol) en AcOH (10 ml), se añadió 48 % de HBr en agua (5 ml, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse y luego se dividió en EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el disolvente se redujo al vacío hasta que empezó a formar un sólido. La suspensión resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O. El sólido se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para obtener 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (1 g, 71,3 % de rendimiento) como un

sólido amarillo pálido. MS(ESI)  $m/z$ : 342,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,83 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 6,45 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H). RMN-<sup>19</sup>F (376MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -62,61 (s).

5 **Ejemplo 13. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona**



10 13A. Preparación de 1-metil-4-nitro-1H-pirazol

A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (2,5 g, 22,11 mmol) en THF (50 ml), se añadió NaH (0,973 g, 24,32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta suspensión luego se añadió CH<sub>3</sub>I (1,382 ml, 22,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (2 x 25 ml) y se lavó con salmuera (25 ml). La capa orgánica se concentró y luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 1-metil-4-nitro-1H-pirazol como un sólido blanco (1,9 g, 80 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

20 13B. Preparación de (1-(4-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A un vial de presión purgado con N<sub>2</sub>, se añadieron (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (3,0 g, 10,61 mmol), 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (1,348 g, 10,61 mmol), di(adamant-1-il)(butil)fosfina (1,141 g, 3,18 mmol), PvOH (0,369 ml, 3,18 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,40 g, 31,8 mmol). A la mezcla anterior luego se añadió DMF (21 ml), y el vial se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. A esta mezcla luego se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,476 g, 2,122 mmol). La mezcla de reacción se volvió a purgar brevemente con N<sub>2</sub>. El vial se selló y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en 10 % de LiCl acuoso (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 en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,2 g, 29 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS(ESI)  $m/z$ : 374,4 (M+H)<sup>+</sup>.

30 13C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-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-1H-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 baño de aceite a 40 °C. A la solución transparente anterior, luego se añadió lentamente Zn (0,420 g, 6,43 mmol, en 3 porciones (50:25:25 %)) y se agitó a la misma temperatura durante 5 min. La mezcla de reacción se controló mediante LCMS, y, una vez que la reacción se completó, se añadieron a la mezcla de reacción enfriada 1 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 g para 1 ml de AcOH) y 1 ml de agua. La mezcla de reacción luego se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo luego se dividió en EtOAc (30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,88 g, 76 % de rendimiento) como un aceite marrón pálido. MS(ESI)  $m/z$ : 344,4 (M+H)<sup>+</sup>.

45 13D. Preparación de ((S)-1-(4-(1-metil-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 250 ml, purgado con N<sub>2</sub>, se añadió una solución de (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (620 mg, 1,805 mmol) y EtOAc (15 ml). La solución se enfrió a -10 °C, y se añadieron ácido (R)-2-metilbut-3-enoico, como se preparó en el Ejemplo 2, (271 mg,

2,71 mmol), piridina (0,437 ml, 5,42 mmol) y T3P® (2,149 ml, 3,61 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la solución se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante un período de 20 h. Se añadieron agua (15 ml) y EtOAc (15 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, produjo ((S)-1-(4-(1-metil-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0,26 g, 34 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 426,5 [M+H]<sup>+</sup>.

13E. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 250 ml, purgado con N<sub>2</sub>, se añadió una solución de ((S)-1-(4-(1-metil-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (266 mg, 0,625 mmol) en DCE (18 ml). La solución se roció con argón durante 15 min. Se añadió Grubbs II (213 mg, 0,250 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH, para obtener *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 398,4 [M+H]<sup>+</sup>.

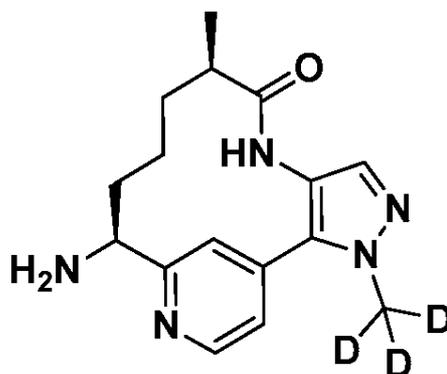
13F. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Se añadió Pd/C (0,016 g, 0,015 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr de 100 ml que contenía una solución de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,151 mmol) en EtOH (6 ml). El matraz se purgó con H<sub>2</sub>, se presurizó a 3,86 kg/cm<sup>2</sup> (55 psi) de H<sub>2</sub> y se agitó durante 5 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se concentró para obtener *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (48 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 400,5 [M+H]<sup>+</sup>.

13G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (48 mg, 0,120 mmol) en DCM (2,5 ml), se añadió TFA (0,6 ml, 7,79 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción luego se concentró para obtener bis trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (63 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido marrón que luego se disolvió en MeOH (1 ml) para obtener una solución marrón transparente. La solución se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO<sub>3</sub> MP previamente enjuagado. La filtración por gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente levemente amarillo. La concentración produjo (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (25 mg, 93 %) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) *m/z*: 300,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona**



14A. Preparación de 1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)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), CD<sub>3</sub>OD (0,898 ml, 22,11 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (unido a resina) (8,84 g, 26,5 mmol) en THF (40 ml) y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH, para obtener el producto deseado (1,92 g, 14,76 mmol, 66,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 131,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (d, J=0,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H).

14B. Preparación de *N*-[(1S)-1-{4-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A un vial para microondas grande se añadieron (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (2,61 g, 9,22 mmol), 1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-nitro-1H-pirazol (1,0 g, 7,69 mmol), di(adamantanil)(butil)fosfina (0,413 g, 1,15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,19 g, 23,06 mmol) y ácido pivalico (0,268 ml, 2,306 mmol) y DMF (15,37 ml). La reacción se purgó con argón durante 10 min, se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,173 g, 0,769 mmol) a un vial sellado y se agitó a 115 °C durante la noche. La reacción luego se dividió en EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, para obtener el producto deseado (1,49 g, 3,96 mmol, 51,5 % de rendimiento) como una espuma de color lavanda. MS(ESI) *m/z*: 377,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

14C. Preparación de *N*-[(1S)-1-{4-[4-amino-1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

*N*-[(1S)-1-{4-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (1,45 g, 3,85 mmol) se disolvió en acetona (15 ml)/agua (3 ml), se enfrió a 0 °C, se añadieron NH<sub>4</sub>Cl (1,030 g, 19,26 mmol) y zinc (2,52 g, 38,5 mmol) y luego se retiró el baño de hielo. Después de 1 h, la reacción se filtró, y el filtrado se dividió en agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante fase normal, que se eluyó un gradiente de cromatografía de DCM/MeOH, para obtener el producto deseado (0,62 g, 46,5 %). MS(ESI) *m/z*: 347,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

14D. Preparación de *N*-[(1S)-1-{4-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (233 mg, 2,327 mmol), *N*-[(1S)-1-{4-[4-amino-1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (620 mg, 1,79 mmol), piridina (0,433 ml, 5,37 mmol) en EtOAc (17,900 ml) se enfriaron a -10 °C en Ar, y luego se añadió por goteo T3P® (50 % en peso en EtOAc) (2,131 ml, 3,58 mmol) y luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,5 M y luego con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, para obtener el producto deseado (529 mg, 1,234 mmol, 69,0 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS(ESI) *m/z*: 429,2 (M+H)<sup>+</sup>.

14E. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Se cargaron 5 viales para microondas grandes en cantidades iguales con lo siguiente: *N*-[(1S)-1-{4-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,51 g, 1,190 mmol) en DCE desgasificado (90 ml) se irradió a 120 °C durante 30 min en presencia de Grubbs II (0,404 g, 0,476 mmol). Las reacciones se combinaron, se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, para obtener el producto deseado (0,124 g, 26,0 %) como un sólido marrón. MS(ESI) *m/z*: 401,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

14F. Preparación de *N*-[(9R,13S)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

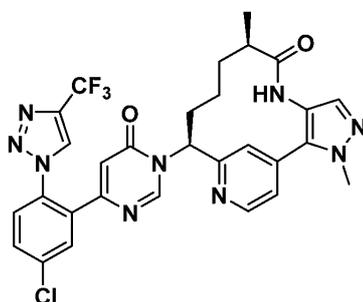
Se añadió PtO<sub>2</sub> (6,80 mg, 0,030 mmol) a una solución en agitación de *N*-[(9R,10E,13S)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,120 g, 0,300 mmol) en EtOH (10 ml). La suspensión se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3,86 kg/cm<sup>2</sup> (55 psi)) durante 1 h. El catalizador se filtró a través de un tapón de CELITE®, y el filtrado se concentró. El producto (0,104 g, 86 %) se usó en la siguiente reacción en el estado en que se encontraba sin purificación adicional. MS(ESI) *m/z*:

403,2 (M+H)<sup>+</sup>.

14G. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

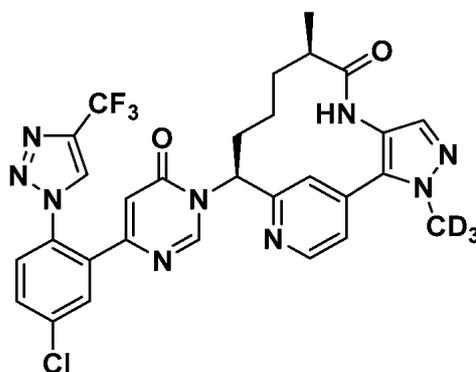
5 Una solución de HCl 4,0 M en dioxano (1,621 ml) se añadió a una solución en agitación de *N*-[(9R,13S)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,248 mmol) en MeOH (3 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se colocó en alto vacío. La sal de cloruro de hidrógeno se convirtió en base libre mediante la disolución en MeOH, se hizo pasar a través de un cartucho de NaHCO<sub>3</sub> unido a resina (StratoSpheres SPE; 500 mg, se cargaron 0,90 mmol), y el filtrado se concentró. El material se usó en la siguiente reacción en el estado en que se encontraba. MS(ESI) *m/z*: 303,4 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 15. 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-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona**



20 A un vial de centelleo que contenía 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (22,8 mg, 0,067 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 12, y HATU (33,0 mg, 0,087 mmol) en ACN anhidro (0,5 ml), se añadió DBU (15 ml, 0,100 mmol). Después de 30 min, se añadió una solución de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0,067 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 13, en 0,5 ml de CH<sub>3</sub>CN y DMF (0,1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener, después de la concentración y liofilización, trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (26,98 mg, 53,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 624,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,53 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,02 - 5,93 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, *J*=6,7, 3,3 Hz, 1H), 2,27 (tt, *J*=12,7, 4,4 Hz, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,45 (ddd, *J*=15,0, 9,8, 5,0 Hz, 1H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,69 (s a, 1H). RMN-<sup>19</sup>F (376MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -62,54 (s), -77,44 (s). HPLC analítica (método A): TA = 11,02 min, pureza = 96,7 %

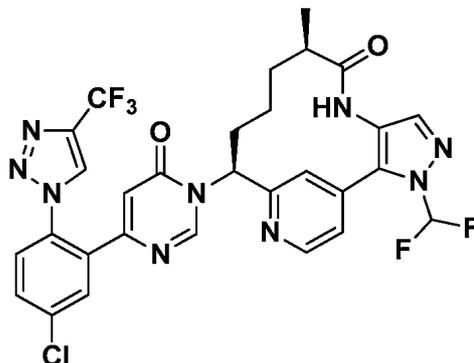
35 **Ejemplo 16. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona**



40 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-dihidropirimidin-1-il)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 30 % de rendimiento) de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, reemplazando

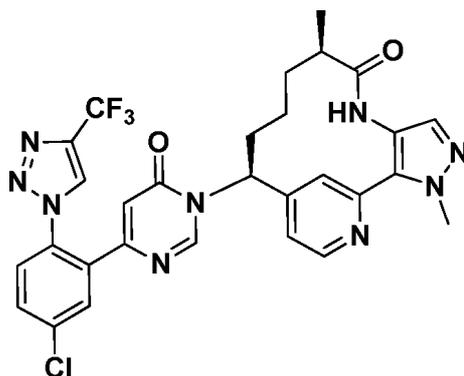
(9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona por (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0,050 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 14. MS(ESI) *m/z*: 627,3 (M+H). RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,77 - 8,66 (m, 2H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 3H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,97 (dd, *J*=12,4, 3,9 Hz, 1H), 2,76 - 2,62 (m, *J*=6,5, 3,4, 3,4 Hz, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,78 - 0,63 (m, 1H). HPLC analítica (método A): TA = 8,64 min, pureza = 99,4 %

**Ejemplo 17. 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-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona**



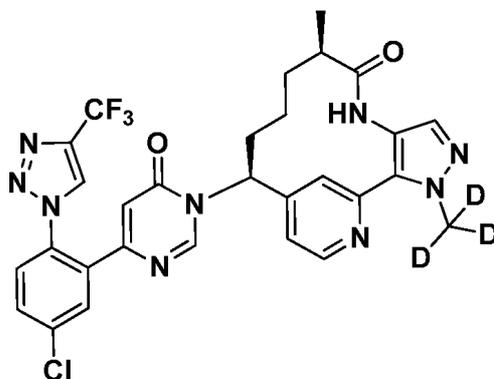
Se preparó (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (20 mg, 50 % de rendimiento) de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 15, reemplazando (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona por (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (17 mg, 0,051 mmol). MS(ESI) *m/z*: 660,3 (M+H). RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (d, *J*=3,7 Hz, 2H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,62 (m, 5H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,70 (td, *J*=6,5, 3,0 Hz, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 1,91 (m, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 0,99 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,70 - 0,51 (m, 1H). HPLC analítica (método A): TA = 9,74 min, pureza = 97,8 %

**Ejemplo 18. 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-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona**



Se preparó (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, sal de TFA (9 mg, 20 %), un sólido blancuzco, de la misma manera que el Ejemplo 10, reemplazando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, que se preparó como se describe en el Ejemplo 6, por 6-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol, que se preparó como se describe en el Ejemplo 12B. MS(ESI) *m/z*: 624,3(M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,17 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J*=12,4, 3,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (s a, 1H), 2,11 (dd, *J*=13,1, 3,6 Hz, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,64 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 1,39 (dd, *J*=16,9, 8,1 Hz, 2H), 1,14 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (método A) TA = 8,05 min, pureza = 95 %.

**Ejemplo 19. 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-dihidropirimidin-1-il)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona**

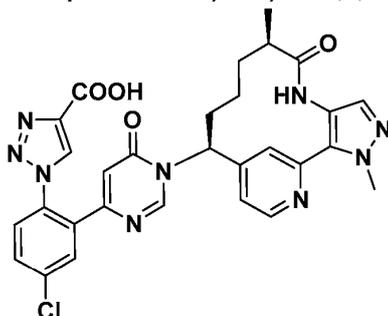


5

Se preparó trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11,7 mg, 23 %), un sólido blancuzco, de la misma manera que el Ejemplo 10, reemplazando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, que se preparó como se describe en el Ejemplo 6, por 6-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol, que se preparó como se describe en el Ejemplo 12B. Asimismo, (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se preparó como se describe en el Ejemplo 9, se reemplazó por (9R,13S)-13-amino-3-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se preparó como se describe en el Ejemplo 6F. MS(ESI) *m/z*: 627,3(M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,86 - 8,82 (m, 1H), 8,75 - 8,69 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 6,56 - 6,51 (m, 1H), 5,77 (dd, *J*=12,5, 3,3 Hz, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 2H), 1,14 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (método A) TA = 8,02 min, pureza = 96 %.

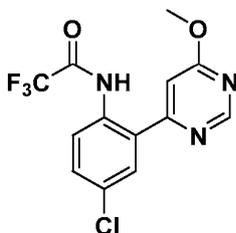
20

**Ejemplo 20. Preparación de ácido 1-(4-cloro-2-(1-((5R,9S)-21,5-dimetil-4-oxo-21H-3-aza-1(2,4)-piridin-2(5,4)-pirazolaciclonoanfan-9-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, trifluoroacetato**



20A. Preparación de N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

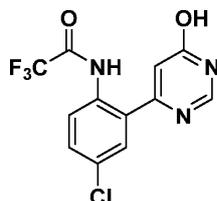
25



Se añadió TEA (0,371 ml, 2,66 mmol) a una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,523 g, 2,219 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 6B, y anhídrido trifluoroacético (0,376 ml, 2,66 mmol) en DCM (17,47 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,684 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 332,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 13,95 (s a, 1H), 8,83 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*=9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

30

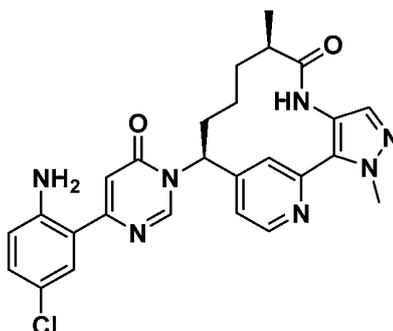
## 20B. Preparación de N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



- 5 Se añadió 48 % de HBr en H<sub>2</sub>O (1,693 ml, 14,97 mmol) a una solución en agitación de N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,68 g, 2,05 mmol) en THF (13,67 ml) a 60 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía de fase normal para obtener el producto deseado (0,195 g, 30 %). MS(ESI) *m/z*: 318,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,50 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,66 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 6,89 (s, 1H).

## 20C. Preparación de (5R,9S)-9-(4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-21,5-dimetil-21H-3-aza-1(2,4)-piridin-2(5,4)-pirazolacilonafan-4-ona

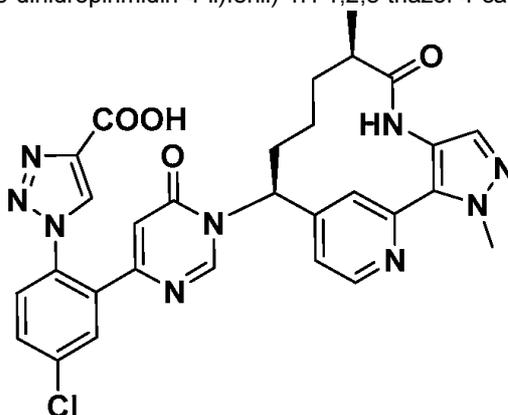
15



- A un vial de 1 dram que contenía una suspensión blanca de N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,035 g, 0,110 mmol) y HATU (0,054 g, 0,143 mmol) en ACN (1,10 ml), se añadió DBU (0,025 ml, 0,165 mmol). Después de 10 min, se añadió la solución púrpura del Ejemplo 9 (0,033 g, 0,110 mmol) en DMF (1,102 ml). Después de agitarse durante la noche, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x), los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener el intermediario deseado como una película amarilla (30 % del isómero no deseado también se observó en RMN-<sup>1</sup>H). El material se usó en las reacciones posteriores. El grupo trifluoroacetamida se retiró mediante la disolución del compuesto en MeOH (2 ml), el tratamiento con HCl (1 ml) y el calentamiento a 75 °C. Después de 2 h, los orgánicos se retiraron, y la capa acuosa se liofilizó. La sal de HCl se neutralizó mediante la disolución del residuo en MeOH y se hizo pasar a través de dos cartuchos de NaHCO<sub>3</sub> sucesivos (500 mg), y el filtrado se concentró para obtener el producto deseado (0,040 g, 0,079 mmol, 72,0 % de
- 20 rendimiento) como una película amarilla. MS(ESI) *m/z*: 504,3 (M+H)<sup>+</sup>.

25

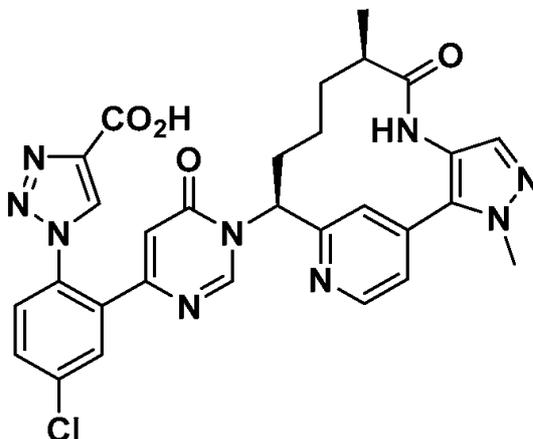
## 20D. Preparación de ácido 1-(4-cloro-2-(1-((5R,9S)-21,5-dimetil-4-oxo-21H-3-aza-1(2,4)-piridin-2(5,4)-pirazolacilonafan-9-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, trifluoroacetato



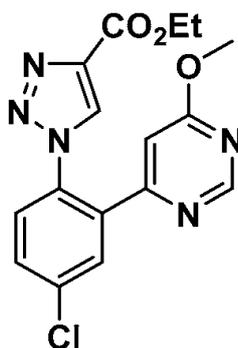
30

A una solución amarilla de 20C (0,040 g, 0,079 mmol) en ACN (1,134 ml) a 0 °C, se añadió nitrito de isoamilo (0,032 ml, 0,238 mmol) en ACN (0,25 ml), y luego se añadió por goteo azidotrimetilsilano (0,031 ml, 0,238 mmol) en ACN (0,25 ml). Después de 10 minutos, el baño frío se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadieron propiolato de *tert*-butilo (0,050 g, 0,397 mmol) en ACN (0,25 ml) y Cu<sub>2</sub>O (1,136 mg, 7,94 μmol) a temperatura ambiente. Después de 6 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener el intermediario deseado como una película amarilla. Se hidrolizó *t*-butiléster mediante el tratamiento con 50 %/TFA/DCM. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante cromatografía de fase inversa y se liofilizó para obtener el producto deseado (15 mg, 25 %). Este material se sometió a purificación quiral para retirar cualquier isómero residual no deseado. El compuesto del título fue el isómero que se eluyó antes, luego de la separación mediante HPLC quiral usando CHIRALPAK® IC, 21 x 250 mm ID, 5 μ, con 40 % de MeOH:ACN:FA/60 % de CO<sub>2</sub> a 45,0 ml/min, 100 bar y 40 °C. MS(ESI) *m/z*: 600,3(M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H: (400MHz, ACN-d<sub>3</sub>) δ 8,66 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (d, J=4,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,66 - 5,61 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,52 (s a, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,54 (dd, J=13,4, 5,5 Hz, 1H), 1,31 (d, J=7,9 Hz, 1H), 1,19 - 1,14 (m, 1H), 1,05 (d, J=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (método A) TA = 5,31 min, pureza > 95 %.

**Ejemplo 21. Preparación de trifluoroacetato de ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico**

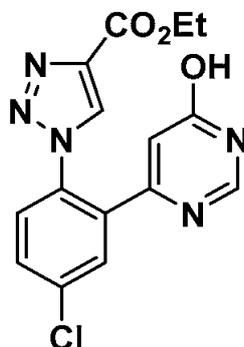


21A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo



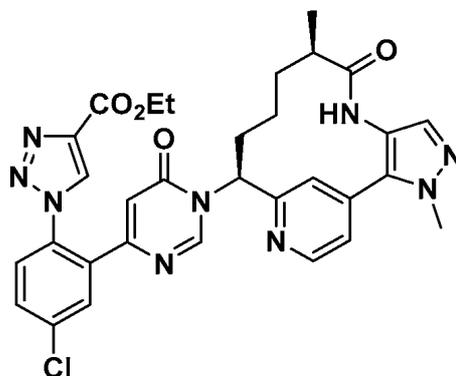
A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,400 g, 1,70 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 4B, en CH<sub>3</sub>CN (24,2 ml), se añadió nitrito de isoamilo (0,34 ml, 2,55 mmol), y luego se añadió por goteo azidotrimetilsilano (0,34 ml, 2,55 mmol). Se observó evolución de gas. Después de 10 min, el baño frío se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se formó una suspensión amarilla. Luego, se añadieron propiolato de etilo (0,500 g, 5,09 mmol) y Cu<sub>2</sub>O (0,024 g, 0,17 mmol). Después de 1 h, la reacción verdosa turbia se diluyó con DCM y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (0,507 g, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) *m/z*: 360,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J=1,1 Hz, 1H), 4,44 (c, J=7,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,2 Hz, 3H).

21B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo



5 A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,56 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (3 ml), se añadió TMS-I (0,38 ml, 2,78 mmol). La solución amarilla transparente resultante se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en una mezcla de 10 % de tiosulfato de sodio y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La reacción se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (0,098 g, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 345,9 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 4,44 (c, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,42 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

15 21C. Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo, trifluoroacetato



20 A un vial de 1 dram que contenía una suspensión blanca de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (0,035 g, 0,10 mmol) y HATU (0,050 g, 0,13 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1,0 ml), se añadió DBU (0,023 ml, 0,15 mmol). La solución amarilla transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Luego, se añadió una solución púrpura transparente de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,030 g, 0,10 mmol), que se preparó como se describe en el Ejemplo 13, en DMF (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se detuvo y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa que produjo, después de la concentración y liofilización, 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo, trifluoroacetato (0,0292 g, 39 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z*: 628,4 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,52 (dd, *J*=5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,99 - 5,93 (m, 1H), 4,40 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 1,93 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,50 - 1,41 (m, 1H), 1,38 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,73 - 0,61 (m, 1H). HPLC analítica (método A) TA = 4,90 min, pureza = 98,8 %.

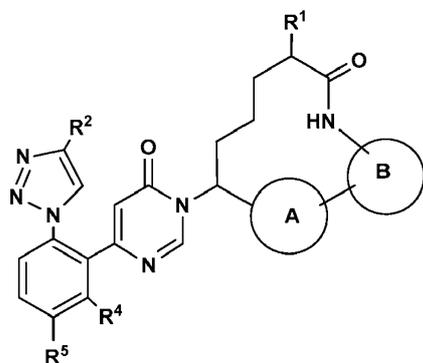
21D. Preparación de trifluoroacetato de ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

40

Una solución incolora transparente de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo, trifluoroacetato (0,020 g, 0,027 mmol) en MeOH (0,54 ml) y NaOH 1,0 M (0,14 ml, 0,14 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se detuvo, se neutralizó con HCl 1,0 M, y luego la reacción se concentró para obtener un sólido blanco. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo, después de la concentración y liofilización, ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, trifluoroacetato (0,0126 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z*: 600,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,50 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,00 - 5,94 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 1,93 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,00 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,73 - 0,61 (m, 1H). HPLC analítica (método A) TA = 3,37 min, pureza = 100 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

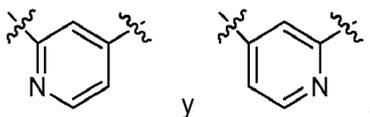


5

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

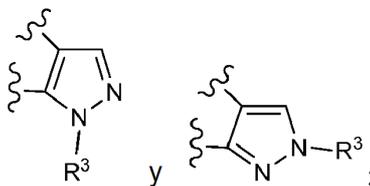
10

el anillo A se selecciona independientemente de



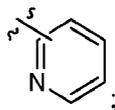
15

el anillo B se selecciona independientemente de



20

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> y COOH;  
 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H, CHF<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, y



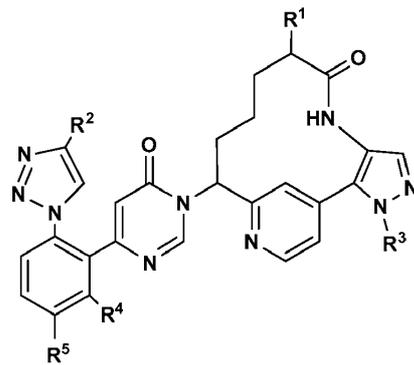
25

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de H y F; y  
 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CF<sub>3</sub> y CHF<sub>2</sub>.

30

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene la Fórmula (II):



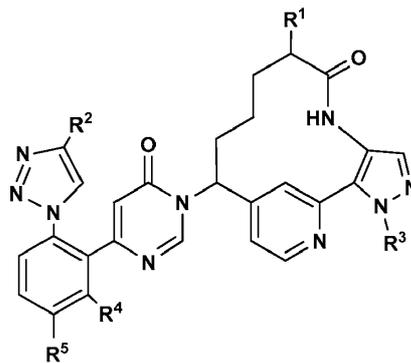
(II)

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

- 5 R<sup>1</sup> is alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CF<sub>3</sub> y CHF<sub>2</sub>;  
 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de CHF<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>4</sup> is H; y  
 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de F y Cl.

10

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la Fórmula (III):



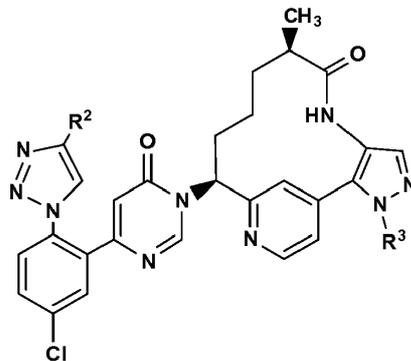
(III)

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

- R<sup>1</sup> is alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CF<sub>3</sub> y CHF<sub>2</sub>;  
 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de CHF<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;  
 20 R<sup>4</sup> is H; y  
 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de F y Cl.

20

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene la Fórmula (IV):



(IV)

25

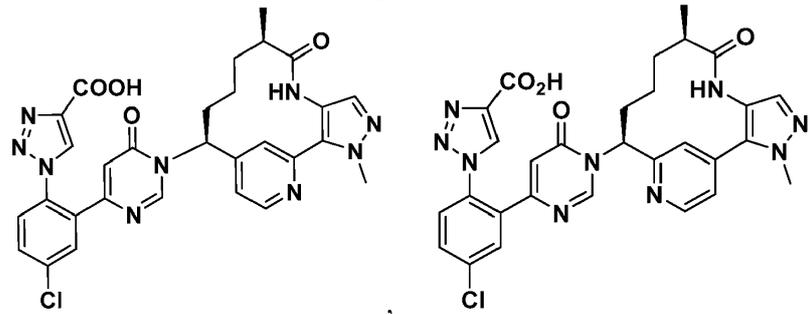
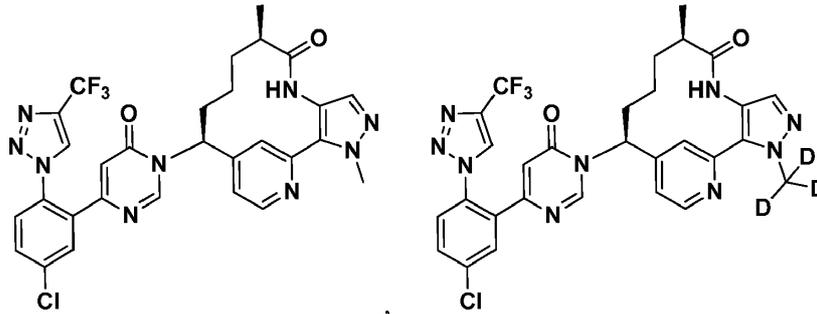
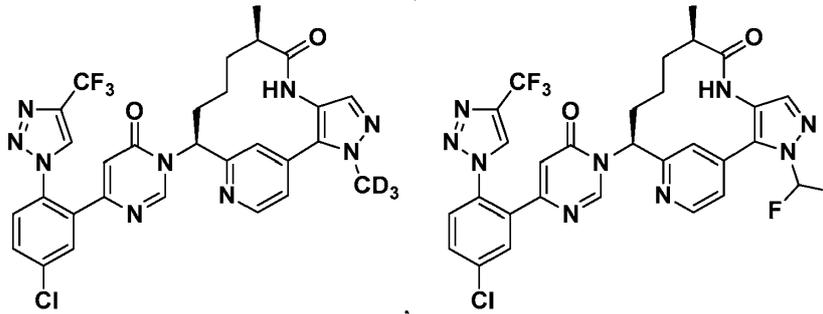
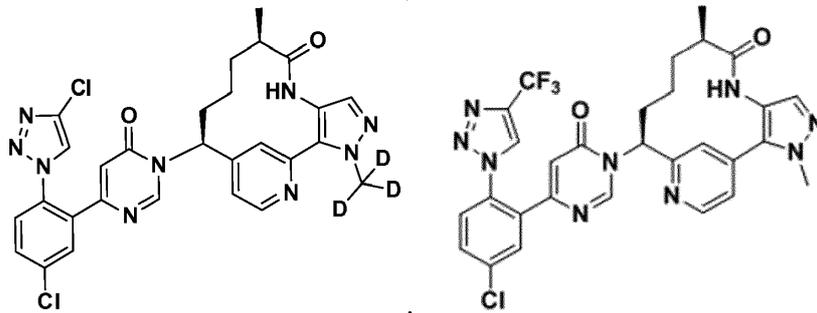
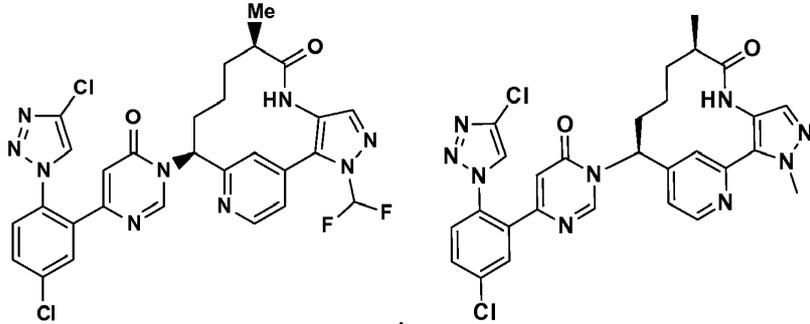
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, CF<sub>3</sub> y CHF<sub>2</sub>; y

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de CHF<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado del grupo que consiste en:

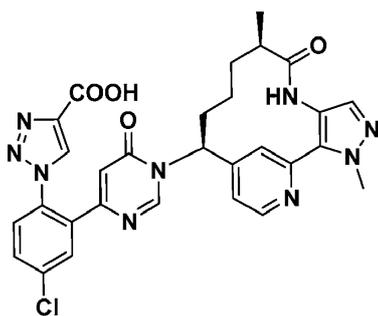
5



10

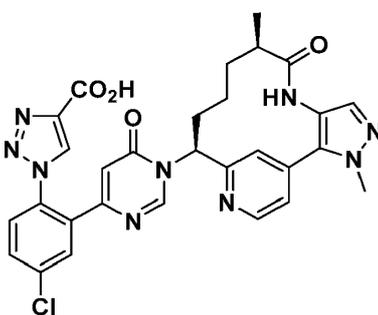
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



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

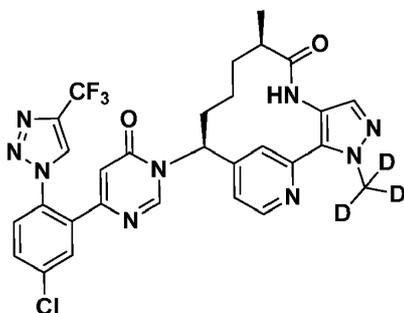
5 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



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

10

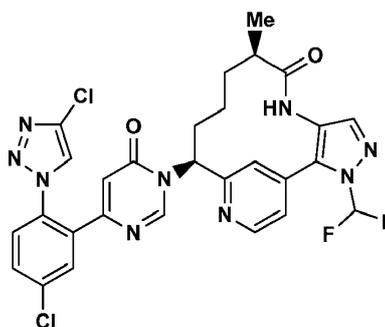
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



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

15

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



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

20

11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1-10 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

5 12. Un compuesto o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

10 13. Un compuesto o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

15 14. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica.

20 15. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie arterial que promueve la trombosis.