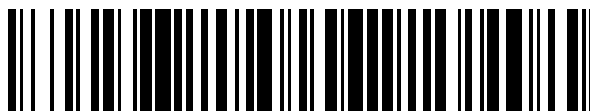


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 498**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2015 PCT/US2015/013654**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15116886**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2015 E 15705860 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3099687**

54 Título: **Macroциclos con grupos P2' heterocíclicos como inhibidores del factor XIa**

30 Prioridad:

31.01.2014 US 201461933942 P
01.10.2014 US 201462058293 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 687 498 T3

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

DESCRIPCIÓN

Macrociclos con grupos P2' heterocíclicos como inhibidores del factor Xla

5 **Campo de la invención**

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

Antecedentes de la invención

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

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

Una forma alternativa de inicio de la coagulación se acciona cuando la sangre se expone a superficies artificiales. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción superficial del factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula de factor XII, facilitando de ese modo la activación para las moléculas activas proteolíticas de factor XII (factor XIIa y factor XIIIf). El factor XIIa (o XIIIf) tiene un número de proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI.

La crecalicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa de tipo tripsina y está presente en el plasma a 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En conjunto, la secuencia de aminoácidos de calicreína plasmática tiene una homología de un 58 % con el factor XI. Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel en un número de trastornos inflamatorios. El inhibidor principal de calicreína plasmática es el inhibidor de serpina esterasa C1. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de la esterasa C1 padecen de angioedema hereditario (AEH) que da como resultado una hinchazón intermitente del rostro, las manos, la garganta, el tracto gastrointestinal y los genitales. Las ampollas que se forman durante los episodios agudos contienen unos niveles elevados de calicreína plasmática que escinde el cininógeno de alto peso molecular liberando bradicinina lo que conduce a una permeabilidad vascular aumentada. Se ha mostrado que el tratamiento con un inhibidor de calicreína plasmática de proteína grande trata de forma eficaz el AEH mediante la prevención de la liberación de bradicinina, que da lugar a una permeabilidad vascular aumentada (Lehmann, A., "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of angioedema hereditario and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", *Expert Opin. Biol. Ther.*, 8: 1187 - 1199 (2008)).

El sistema de calicreína plasmática - quinina es anómalamente abundante en los pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente, se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinianas 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 mejoró tanto la permeabilidad vascular retiniana como las anomalías del flujo sanguíneo retiniano en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de calicreína plasmática debería tener utilidad como un tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retiniana asociada a la retinopatía diabética y el edema

macular diabético. Otras complicaciones de la diabetes, tales como la hemorragia cerebral, la nefropatía, la cardiomiopatía y la neuropatía, todas las cuales están asociadas a la calicreína plasmática, también se pueden considerar como dianas para un inhibidor de calicreína plasmática.

- 5 Hasta la fecha, no se ha aprobado ningún inhibidor de calicreína plasmática sintético de molécula pequeña para un uso médico. Los inhibidores de calicreína plasmática de proteína grande presentan riesgos de reacciones anafilácticas, tal como se ha notificado en el caso de Ecallantide. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de compuestos que inhiban la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que se encuentren disponibles por vía oral. Además, las moléculas en el estado de la técnica presentan una funcionalidad de guanidina o de amidina muy polar e ionizable. Se sabe bien que tales funcionalidades pueden ser limitantes para la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, para la disponibilidad oral.

Sumario de la invención

- 15 La presente invención proporciona compuestos macrocíclicos novedosos, sus análogos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos del factor XIa o inhibidores dobles del factor XIa y calicreína plasmática.

20 La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para elaborar los compuestos de la presente invención.

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

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

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

30 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

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

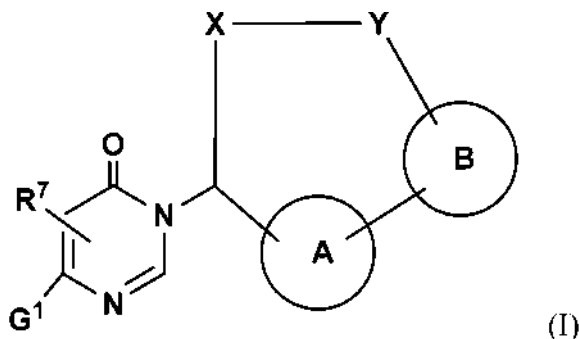
35 Los compuestos de la invención pueden usarse solos, junto con otros compuestos de la presente invención, o junto con uno o más, preferiblemente de uno a dos agentes distintos.

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

Descripción detallada de la invención

I. Compuestos de la invención

- 45 En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de la Fórmula (I):



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

el anillo A se selecciona independientemente de entre un arilo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con, en donde la valencia lo permita, uno o más R⁴;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^3 o un heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^{3c} , O, y $S(O)_p$ y opcionalmente sustituido con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^3 ;

G^1 se selecciona independientemente de entre carbociclilo C_{3-10} y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^8 ;

X se selecciona independientemente de entre alquileo C_{4-8} y alquenileno C_{4-8} , en donde dicho alquileo y dicho alquenileno están sustituidos con R^1 y R^2 ; como alternativa uno o más de los átomos de carbono de dicho alquileo y dicho alquenileno se pueden sustituir por O, C=O, $S(=O)_p$, $S(=O)_pNH$, y NR^{15} ;

Y se selecciona independientemente de entre $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-S(=O)_pNH-$, $-NHS(=O)_p-$, y alquileo C_{1-2} ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre H, D, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^6), hidroxilo, y alcoxi opcionalmente sustituido con R^6 , y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con R^6 ; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 están unidos al mismo átomo de carbono, juntos forman un grupo oxo o cicloalquilo C_{3-6} ; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes entre sí, juntos forman un enlace o carbociclilo; opcionalmente, R^1 y R^{15} o R^2 y R^{15} tomados juntos, forman un anillo;

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

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;

R^4 se selecciona independientemente de entre H, OH, NH_2 , halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2NH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;

R^5 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ; como alternativa, R^5 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^6 ;

R^6 se selecciona independientemente de entre H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, y $-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;

R^7 se selecciona independientemente de entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino, haloalquilo C_{1-3} , y alquilo C_{1-3} ;

R^8 se selecciona independientemente de entre H, halógeno, $-(CH_2)_nCN$, alquilo C_{1-6} , amino, aminoalquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, carboxilo, éster carboxílico, amida, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, arilalquilcarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfonamida, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;

como alternativa, dos grupos R^8 adyacentes tomados juntos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^{10} ;

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

R^{10} se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), halógeno, $-(CH_2)_nCN$, NO_2 , =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, Si (alquilo C_{1-4})₃, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$, y $C(=NOH)NH_2$;

R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterociclilo;

R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con R^{11} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

R^{13} se selecciona, independientemente en cada caso, de entre H, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , $C(=O)OH$,

$C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)O(CH_2)_2O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)O(\text{haloalquilo } C_{1-4})$, $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, y $-C(=O)NH(\text{alcoxi } C_{1-4})$;

R^{15} es H o alquilo C_{1-6} ;

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

5 p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

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:

10 el anillo A se selecciona independientemente de entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho arilo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^4 ;

el anillo B es un heterociclo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^3 ;

15 G^1 se selecciona independientemente de entre un carbociclo C_{3-10} y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^8 ;

X se selecciona independientemente de entre alquilenos C_{4-8} y alquenilenos C_{4-8} , en donde dicho alquilenos y dicho alquenilenos están sustituidos con R^1 y R^2 ; como alternativa uno o más de los átomos de carbono de dicho alquilenos y dicho alquenilenos se pueden sustituir por O, C=O, S(=O)_p, S(=O)_pNH, NH, y N(alquilo C_{1-4});

20 Y se selecciona independientemente de entre $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-S(=O)_pNH-$, $-NHS(=O)_p-$, y alquilenos C_{1-2} ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^6), hidroxilo, y alcoxi (opcionalmente sustituido con R^6), y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con R^6 ; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 están unidos al mismo átomo de carbono, juntos forman un grupo oxo o cicloalquilo C_{3-6} ; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes entre sí, juntos forman un enlace o un carbociclo;

25 R^3 se selecciona independientemente de entre H, NO_2 , =O, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), alquilenos C_{2-4} (opcionalmente sustituido con R^6), alquilenos C_{2-4} (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{11} , $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{11} , $-(CH_2)_n$ -carbociclo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^6 ; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el carbociclo y el heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6 ;

30 R^4 se selecciona independientemente de entre H, OH, NH_2 , halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $S(=O)_2NH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;

40 R^5 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n$ -carbociclo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^6 ; como alternativa, R^5 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^6 ;

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

50 R^7 se selecciona independientemente de entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino, y alquilo C_{1-3} ;

R^8 se selecciona independientemente de entre H, halógeno, CN, NH_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo, haloalquilcarbonilamina, alquilcarbonilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;

55 como alternativa, dos grupos R^8 adyacentes forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^{10} ;

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

R^{10} se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), alquilenos C_{2-6} , alquilenos C_{2-6} , arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), halógeno, CN, NO_2 , =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OH$, Si(alquilo C_{1-4})₃, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, y $C(=NOH)NH_2$;

60 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterociclo;

R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterociclo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

65 R^{13} se selecciona, independientemente en cada caso, de entre H, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , CO_2H , $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$

- 5 C₁₋₄), CO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), CO₂(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(CH₂)₂SO₂(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(alcoxi C₁₋₄), -CO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CONH(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, -CONHBn, -CONH(Obn), -(CO)₀₋₁(CH₂)₀₋₃-carbociclo C₃₋₆, y -(CH₂)₀₋₁-(CO)₀₋₁-(V)₀₋₁-(CH₂)₀₋₂-(heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O, y S(O)_p), en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están sustituidos con 0 - 2 R¹⁴;
- 10 R¹⁴ se selecciona independientemente en cada caso, de entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, y alquilo C₁₋₄;
- V se selecciona independientemente de entre O, NH y N(alquilo C₁₋₄);
- n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
- p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

- 15 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:

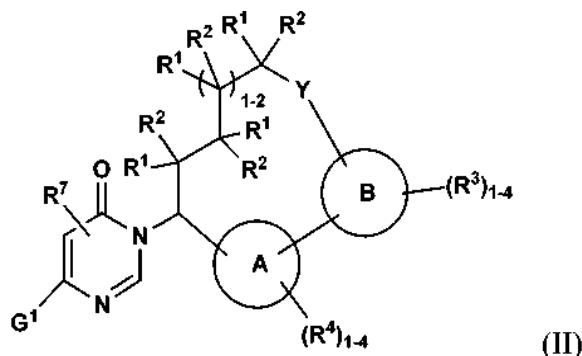
- el anillo A se selecciona independientemente de entre un anillo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho anillo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con, en donde la valencia lo permita, uno o más R⁴;
- 20 el anillo B es un heterociclo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con, en donde la valencia lo permita, uno o más R³;
- G¹ se selecciona independientemente de entre un carbociclo C₃₋₁₀ y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con, en donde la valencia lo permita, uno o más R⁸;
- 25 X se selecciona independientemente de entre alquilenos C₄₋₈ y alquilenos C₄₋₈, en donde dicho alquilenos y dicho alquilenos están sustituidos con R¹ y R²; como alternativa uno o más de los átomos de carbono de dicho alquilenos y dicho alquilenos se pueden sustituir por O, C=O, S(O)_p, S(O)_pNH, NH, y N(alquilo C₁₋₄);
- Y se selecciona independientemente de entre -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;
- 30 R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R⁶), hidroxilo, y alcoxi (opcionalmente sustituido con R⁶), y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con R⁶; opcionalmente, cuando R¹ y R² están unidos al mismo átomo de carbono, juntos forman un grupo oxo o cicloalquilo C₃₋₆; opcionalmente, cuando R¹ y R² están unidos a átomos de carbono adyacentes entre sí, juntos forman un enlace o un carbociclo;
- 35 R³ se selecciona independientemente de entre H, NO₂, =O, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquilenos C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquilenos C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵C(O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵C(N-CN)NHR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵C(NH)NHR⁵, -(CH₂)_n-N=CR⁵NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁵C(O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁵C(S)NR⁵C(O)R⁵, -(CH₂)_n-S(O)_pR¹², -(CH₂)_n-S(O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁵S(O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁵S(O)_pR¹², -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclo y el heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R⁶;
- 40 R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, NH₂, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, S(O)₂NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, anillo, y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho anillo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
- 45 R⁵ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶; como alternativa, R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R⁶;
- 50 R⁶ se selecciona independientemente de entre H, -(CH₂)_n-OH, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
- 55 R⁷ se selecciona independientemente de entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino, y alquilo C₁₋₃;
- R⁸ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, haloalquilcarbonilamina, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, -(CH₂)_n-anillo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 6 miembros;
- R⁹ es H o alquilo C₁₋₆;
- 60 R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alquilenos C₂₋₆, alquilenos C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OR¹¹, y -(CH₂)_n-NR¹¹R¹¹;
- 65 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo, o R¹¹ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

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

n , en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

p , en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

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



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

el anillo A se selecciona independientemente de entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho arilo y dicho heterociclo están sustituidos con 1 - 4 R^4 ;

el anillo B es un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 - 4 R^3 ;

G^1 se selecciona independientemente de entre un carbociclo C_{3-10} y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están sustituidos con 1 - 4 R^8 ;

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

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), hidroxilo, y alcoxi (opcionalmente sustituido con R^6), y cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con R^6 ;

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

R^4 se selecciona independientemente de entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;

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

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

R^7 se selecciona independientemente de entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, metilo, etilo, e isopropilo;

R^8 se selecciona independientemente de entre H, halógeno, CN, NH_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 6 miembros;

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

R^{10} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-O$ -heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OR^{11}$, y $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$;

R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo, o R^{11} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

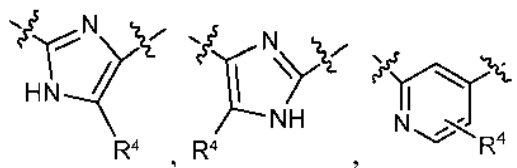
R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{11} ;

n , en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

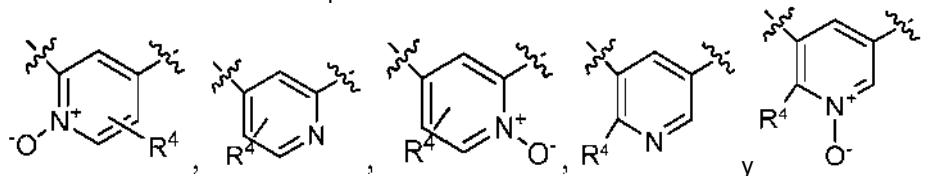
p , en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (II), o estereoisómeros, tautómeros,

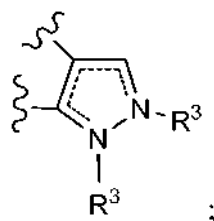
sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:



el anillo A se selecciona independientemente de entre

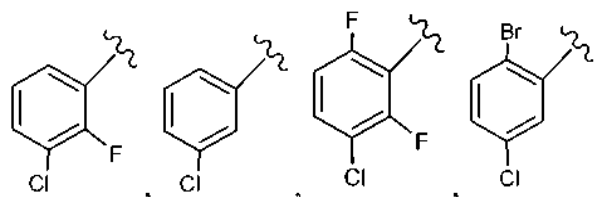


5

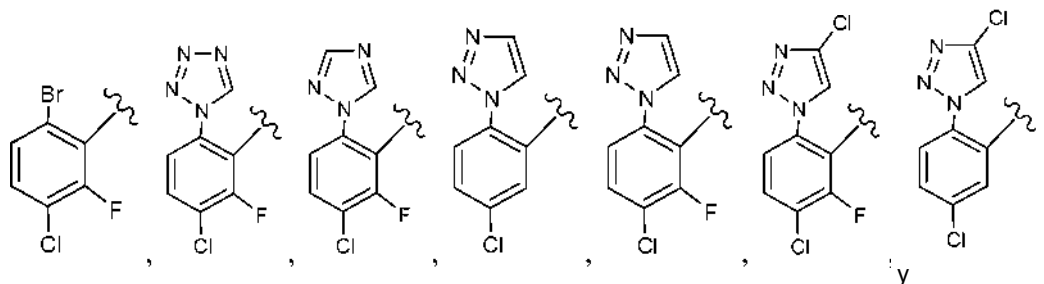


el anillo B es

--- es un enlace opcional;



G¹ se selecciona independientemente de entre



10

Y es -C(O)NH-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

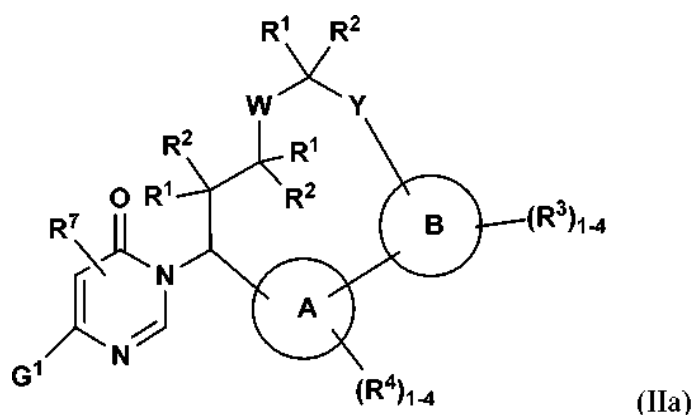
R³ se selecciona independientemente de entre H, F, alquilo C₁₋₄, haloalquilo, y -NHC(O)O-alquilo C₁₋₄; con la condición de que solo un R³ está presente en el anillo, y

15

R⁴ se selecciona independientemente de entre H, y alquilo C₁₋₄; y

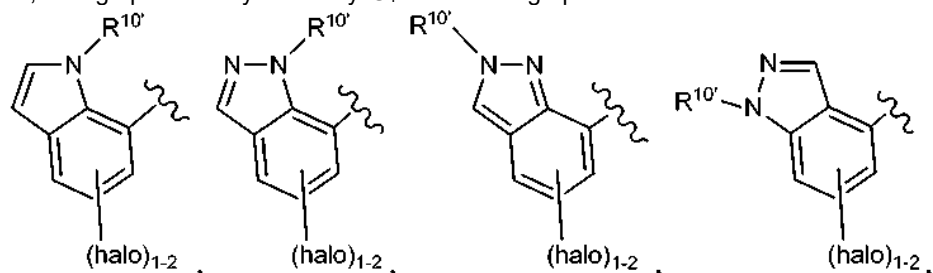
R⁷ es H.

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

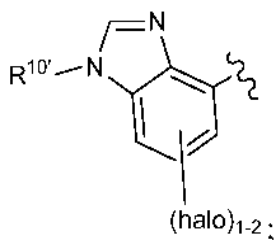


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

- 5 el anillo A se selecciona independientemente de entre un arilo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros;
- el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^{3c}, O, y S(O)_p;
- 10 G¹ se selecciona independientemente de entre carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están sustituidos con 1 - 4 R⁸;
- W se selecciona independientemente de entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);
- Y se selecciona independientemente de entre -CR¹³NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;
- 15 R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, D, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), hidroxilo, y alcoxi (opcionalmente sustituido con R⁶), y cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con R⁶;
- R³ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R⁵, y -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵;
- R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -(CH₂)₁₋₂-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están
- 20 opcionalmente sustituidos con R⁶;
- R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
- 25 R⁵ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclilo C₃₋₁₀ y heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
- R⁶ se selecciona independientemente de entre H, OH, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
- 30 R⁷ se selecciona independientemente de entre H, hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₂, y alquilo C₁₋₂;
- R⁸ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, hidroxicarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, y -(CH₂)_n, heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
- 35 como alternativa, dos grupos R⁸ adyacentes y G₁ forman un grupo heterocídico condensado seleccionado de



y



R⁹ es H o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, -(CH₂)_nCN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², -(CH₂)_nC(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², y -S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, y S(=O)_pNR¹²R¹²;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), y -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹);

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

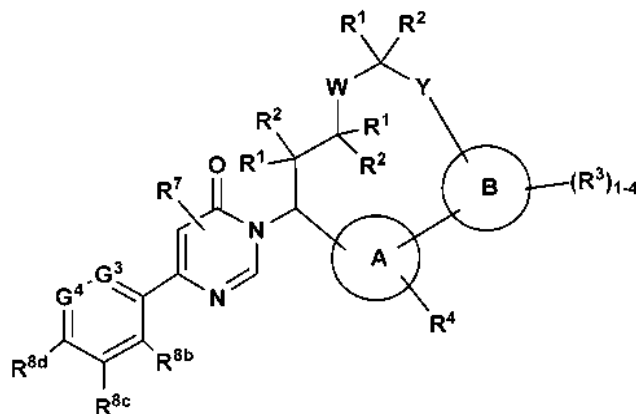
R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R¹³ se selecciona, independientemente en cada caso, de entre H, CF₃, C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C₁₋₄), y -C(=O)NH₂(alcoxi C₁₋₄);

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

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



(IIb)

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

el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^{3c}, O, y S(O)_p;

W se selecciona independientemente de entre (CR¹R²)₁-O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);

Y se selecciona independientemente de entre -CH₂NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

G³ se selecciona independientemente de entre N y CR^{8a};

G⁴ se selecciona independientemente de entre N y CR^{8e};

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, D, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, e hidroxilo;

R³ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R⁵, y -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -(CH₂)₁₋₂-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN, C(=O)NH₂,

cicloalquilo C₃₋₆, arilo, y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁵ se selecciona independientemente de entre H, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno e hidroxilo;

R⁶ se selecciona independientemente de entre H, -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, y -O-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁷ se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, CF₃, y CH₃;

R^{8a} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNH₂, alquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂, OH, O-alquilo C₁₋₂, O-haloalquilo C₁₋₂, C(=O)OH, C(=O)O-alquilo C₁₋₃, C(=O)NH₂, C(=O)NH-haloalquilo C₁₋₂, C(=O)NH-arilalquilo, C(=O)-alquilo C₁₋₃, NHC(=O)O-alquilo C₁₋₂, NHC(=O)-haloalquilo C₁₋₂, NH-arilo, NH-heteroarilo, arilo, cicloalquilo C₁₋₆, y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, OCHF₂, y OCH₃;

R^{8d} se selecciona independientemente de entre H, F, y Cl;

R^{8e} se selecciona independientemente de entre H, F, y Cl;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CONR¹²R¹², -(CH₂)_nC(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², y -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, y S(=O)_pNR¹²R¹²;

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y

p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

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

el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

el anillo B es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N y NR^{3c};

W se selecciona independientemente de entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);

Y se selecciona independientemente de entre -CH₂NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

G³ es CR^{8a};

G⁴ es CR^{8e};

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, D, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, e hidroxilo;

R³ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R⁵, y -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -(CH₂)₁₋₂-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂C(=O)O-alquilo C₁₋₄, S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

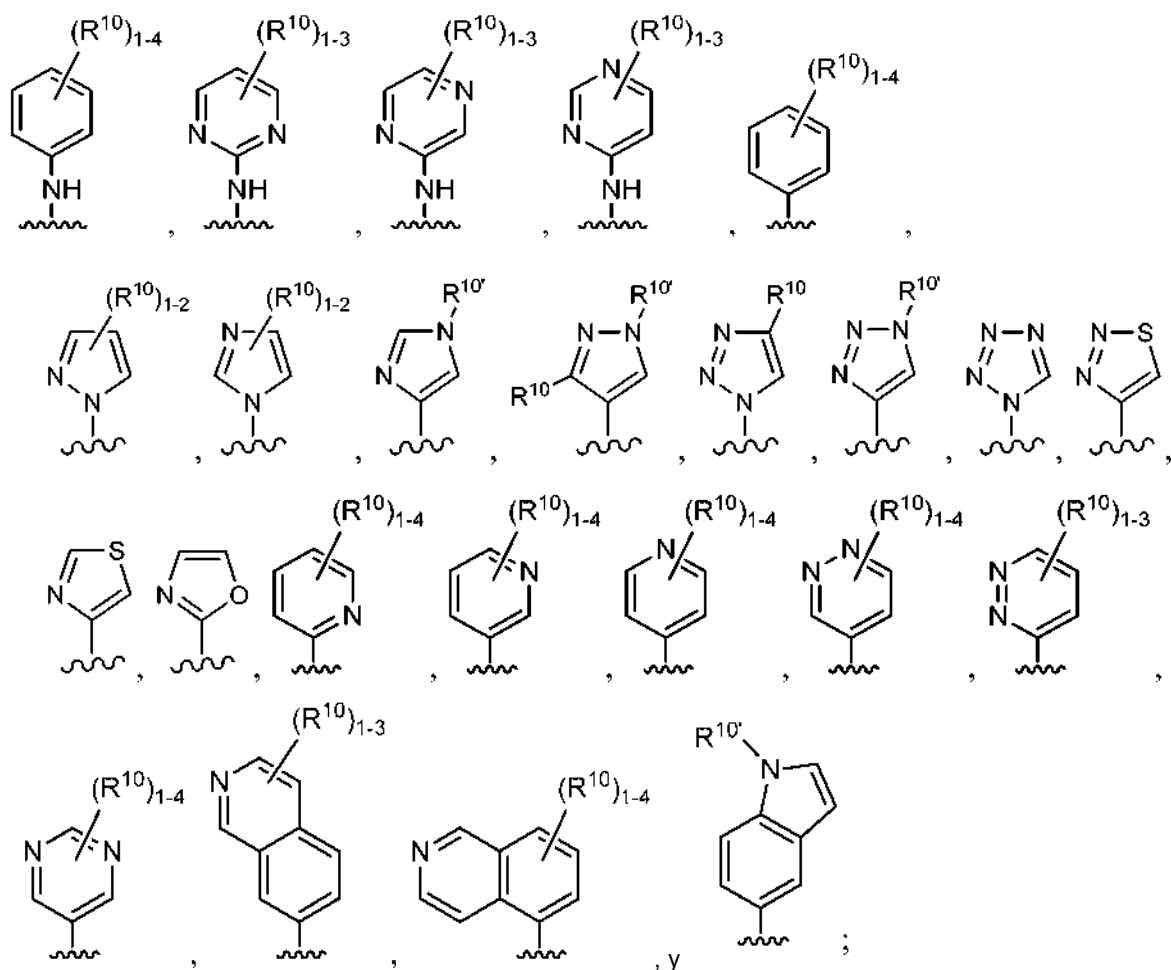
R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN, C(=O)NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

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

R⁶ se selecciona independientemente de entre H, -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, y -O-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

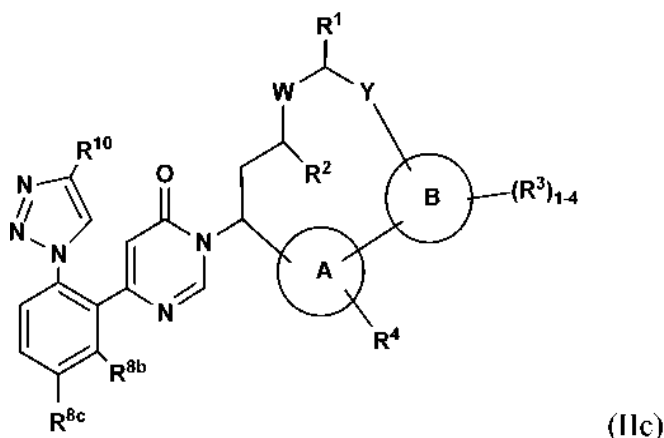
R⁷ se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, y metilo;

R^{8a} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNH₂, CH₃CHF₂, CCH₃F₂, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, C(=O)CH₃, C(=O)OH, C(=O)OCH₃, C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₂CF₃, C(=O)NHCH₂Ph, NHC(=O)OCH₃, NHC(=O)CF₃,



- 5 R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;
 R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, y OCH_3 ;
 R^{8d} se selecciona independientemente de entre H, F, y Cl;
 R^{8e} se selecciona independientemente de entre H, F, y Cl;
 R^{10} se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), alquenido C_{2-6} ,
10 alquino C_{2-6} , arilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $CONR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, Si (alquilo $C_{1-4})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;
 $R^{10'}$ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n$ -
15 cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), y $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11});
 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;
 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con R^{11} ,
20 cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos
unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;
n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y
p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

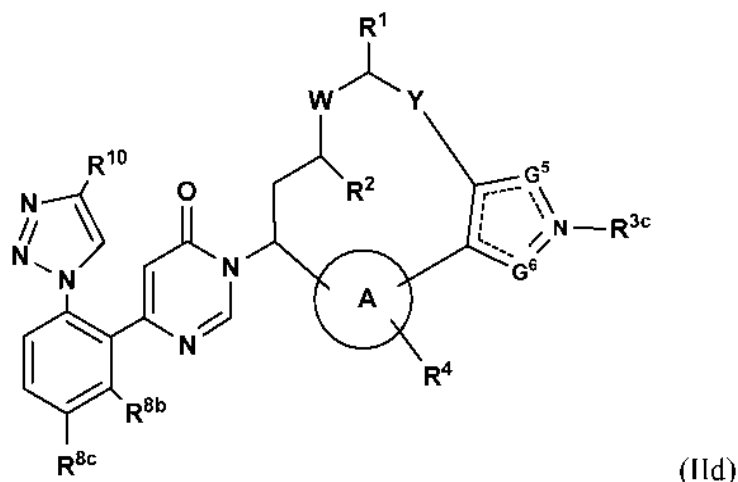
25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIc):



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

- 5 el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;
el anillo B es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 3 heteroátomos seleccionados de entre N y NR^{3c};
- W se selecciona independientemente de entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);
- Y se selecciona independientemente de entre -CH₂NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;
- 10 R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, D, F, alquilo C₁₋₄, e hidroxilo;
- R³ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), y CN;
- R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -
15 (CH₂)₁₋₂C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀
y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente
sustituidos con R⁶;
- R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN; C(=O)NH₂,
cicloalquilo C₃₋₆, arilo, y heterociclilo de 5 a 6 miembros;
- R⁶ se selecciona independientemente de entre H, -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -
20 (CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-
heterociclilo de 4 a 10 miembros, y -O-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y
dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
- R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;
- R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH₃, y OCH₃;
- 25 R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆,
alquino C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a
10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo
C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, y S(=O)_pNR¹²R¹²;
- 30 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo
C₃₋₆, y fenilo;
- R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y
heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo
heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
- 35 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y
p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

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

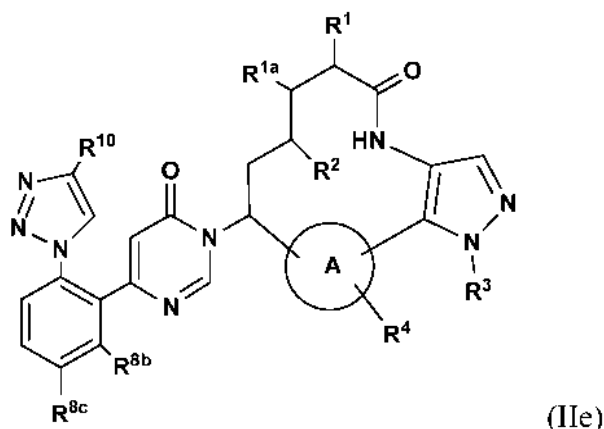


(IIId)

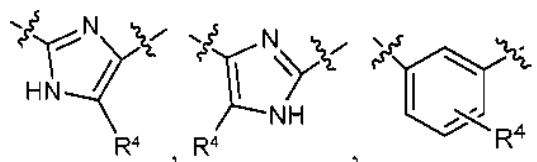
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

- 5 ---- es un enlace opcional;
 el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;
 W se selecciona independientemente de entre CHR^{1a} , O, NH, y N(alquilo C_{1-4});
 G^5 se selecciona independientemente de entre CH_2 y NR^{3c} ;
 G^6 se selecciona independientemente de entre CH_2 y NR^{3c} ;
 10 con la condición de que, cuando G^5 es CH_2 , G^6 es NR^{3c} ; cuando G^5 es NR^{3c} , G^6 es CH_2 y solo un R^{3c} está presente en el anillo;
 Y se selecciona independientemente de entre $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;
 R^1 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, D, F, CH_3 , y OH;
 15 R^2 se selecciona independientemente de entre H, D, y OH;
 R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido con R^6 , heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6 , y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6 ;
 20 R^4 se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , CN, y $C(=O)NH_2$;
 R^6 se selecciona independientemente de entre H, $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, NH_2 , $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, y $-O-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;
 25 R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;
 R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH_3 , y OCH_3 ;
 R^{10} se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, Si (alquilo $C_{1-4})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, y $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;
 30 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;
 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;
 35 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y
 p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

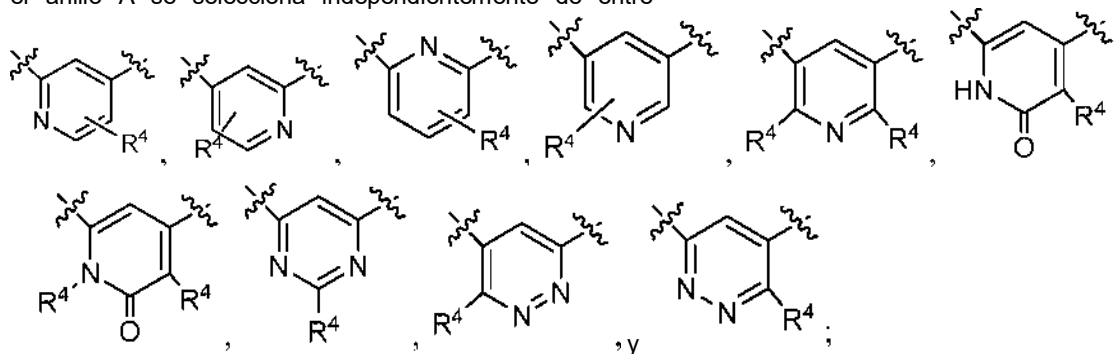
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIe):



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



5 el anillo A se selecciona independientemente de entre



10 R^1 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-4} ;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, D, F, CH_3 , y OH;

R^2 se selecciona independientemente de entre H, D, y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CHF_2 , CD_3 , CH_3 , CH_2CH_2OH , $CH_2C(=O)OH$, SO_2CH_3 , fenilo opcionalmente sustituido con R^6 , y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6 ;

R^4 se selecciona independientemente de entre H, F, y $C(=O)NH_2$;

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

R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

20 R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH_3 , y OCH_3 ;

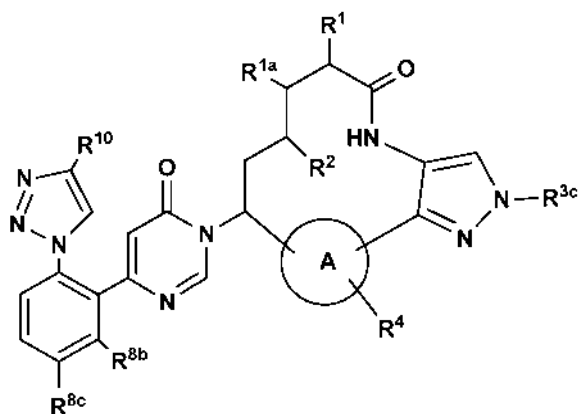
R^{10} se selecciona independientemente de entre H, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), heteroarilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, Si (alquilo C_{1-4}) $_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

25 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;

R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y

30 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

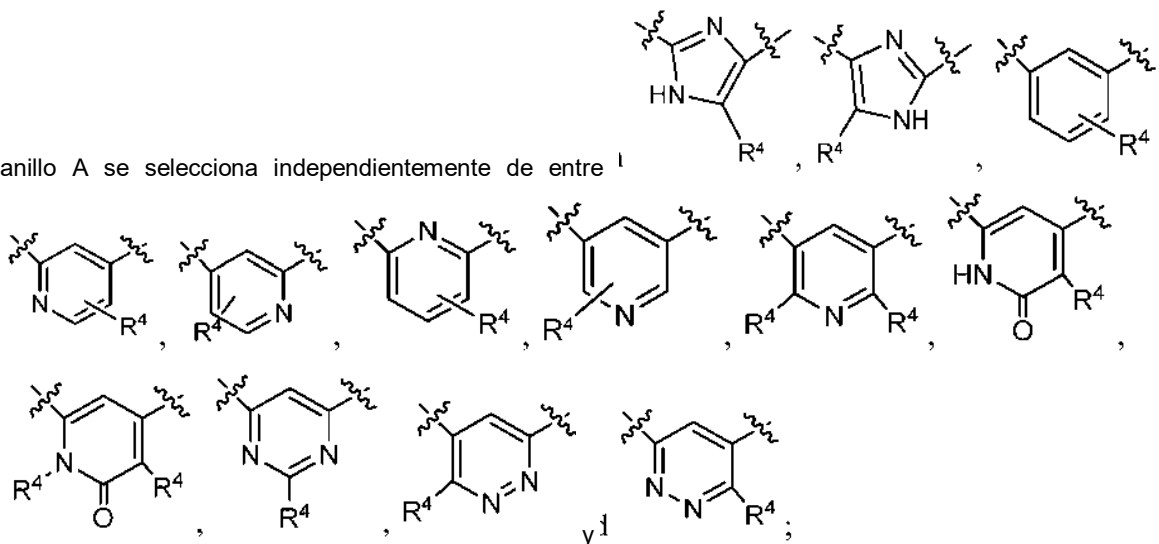
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIf):



(IIf)

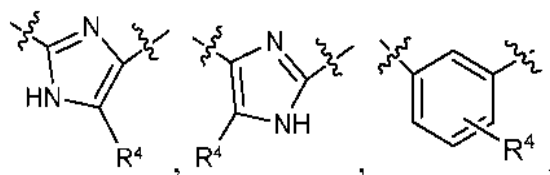
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

5 el anillo A se selecciona independientemente de entre 1

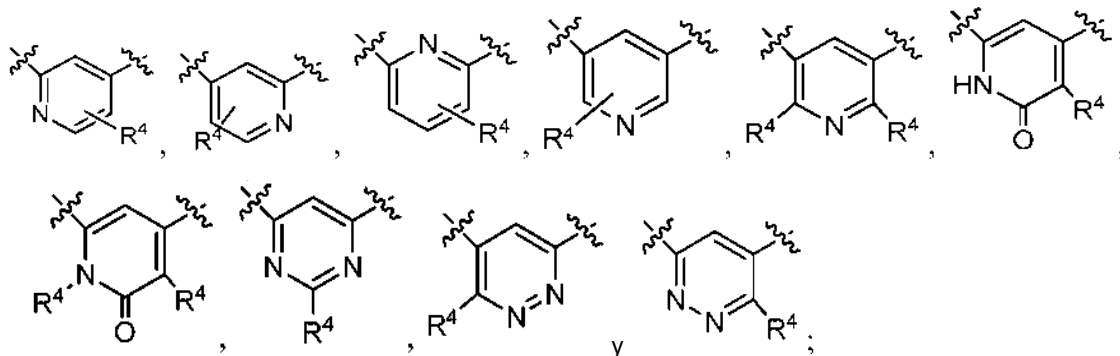


- 10 R^1 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, D, F, CH_3 , y OH;
 R^2 se selecciona independientemente de entre H, D, y OH;
 R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CHF_2 , CD_3 , CH_3 , SO_2CH_3 , fenilo opcionalmente sustituido con R^6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6 , heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6 ;
15 R^4 se selecciona independientemente de entre H y F;
 R^6 se selecciona independientemente de entre OH, $=O$, NH_2 , CN, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, y $-O-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;
 R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;
20 R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH_3 , y OCH_3 ;
 R^{10} se selecciona independientemente de entre H, CF_3 , CHF_2 , $C(CH_3)_2OH$, arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(alquilo\ C_{1-4})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo, y $S(=O)_p$ - $NR^{12}R^{12}$;
25 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n$ -OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;
 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y
30 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

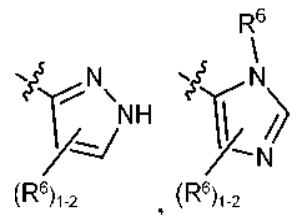
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIf): o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:



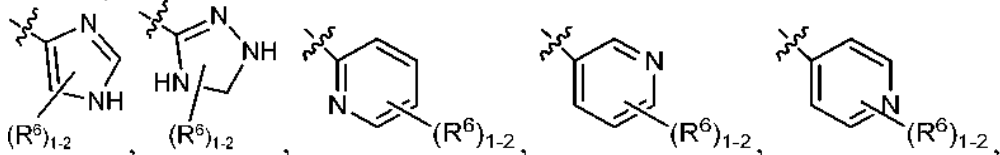
el anillo A se selecciona independientemente de entre



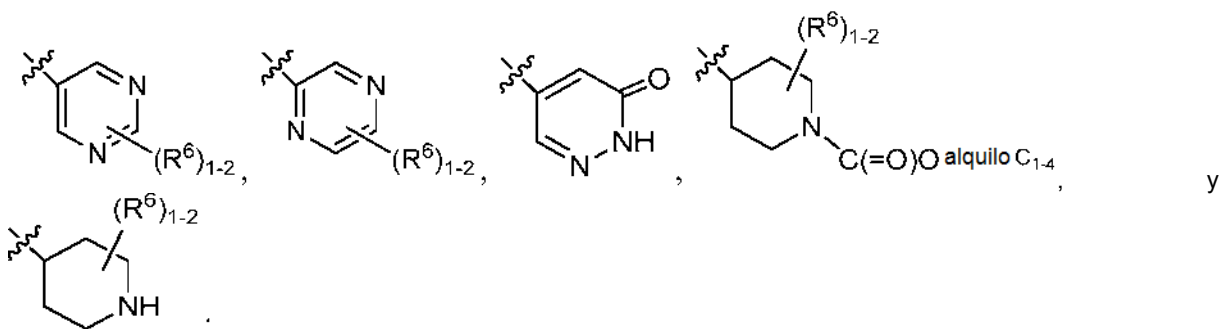
- 5 R^1 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, D, F, CH_3 , y OH;
 R^2 se selecciona independientemente de entre H, D, y OH;
 R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CHF_2 , CD_3 , CH_3 , SO_2CH_3 , fenilo opcionalmente sustituido con



R^6 , y heterocidilo que se selecciona de entre



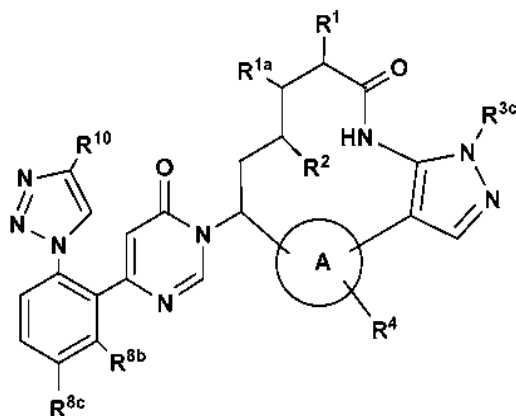
10



- 15 R^4 se selecciona independientemente de entre H y F;
 R^6 se selecciona independientemente de entre H, OH, O-alquilo C_{1-4} , CN, F, Cl, y alquilo C_{1-4} ;
 R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;
 R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH_3 , y OCH_3 ;
 R^{10} se selecciona independientemente de entre H, CF_3 , CHF_2 , $C(CH_3)_2OH$, arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-heterocidilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(alquilo\ C_{1-4})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;
 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;
 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterocidilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo
- 20
- 25

heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y
n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

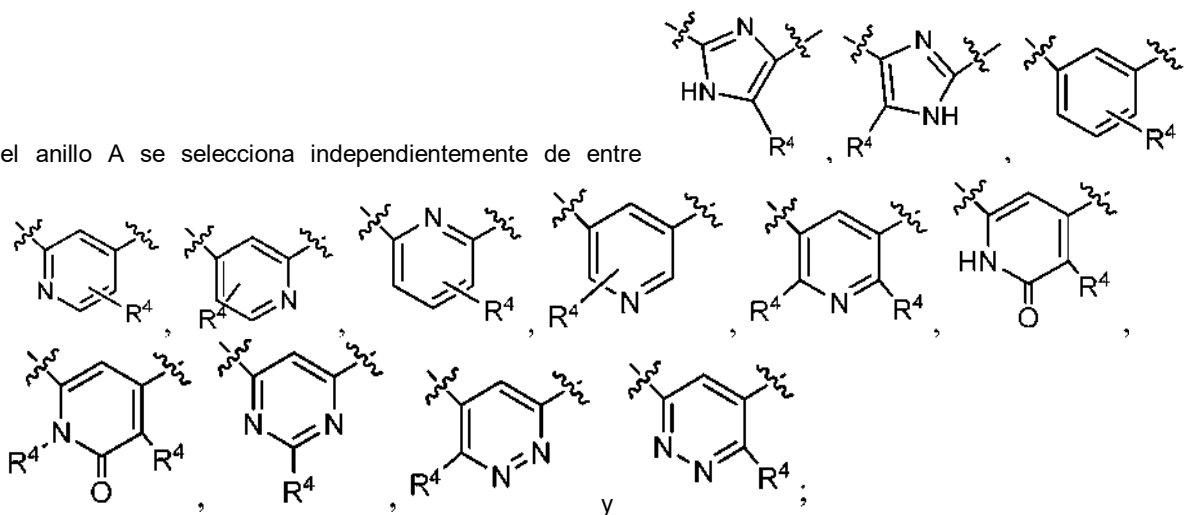
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIg):



(IIg)

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

el anillo A se selecciona independientemente de entre



R¹ se selecciona independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, F, CH₃, y OH;

R² se selecciona independientemente de entre H y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CHF₂, CD₃, y CH₃;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH₃, y OCH₃;

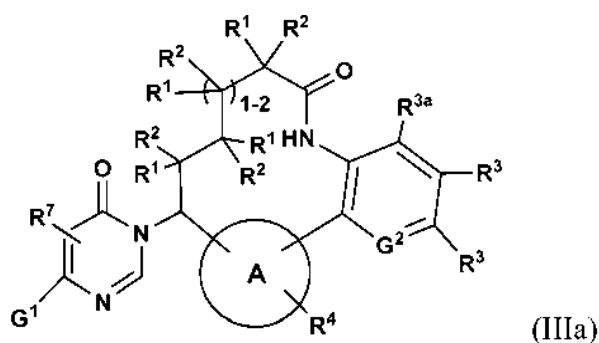
R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, CF₃, CHF₂, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, y S(=O)_pNR¹²R¹²;

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

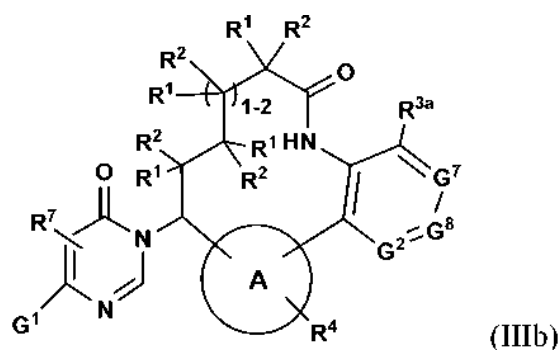
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIIa):



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

- 5 el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros;
 G¹ se selecciona independientemente de entre arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclo están sustituidos con 1 - 4 R⁸;
 G² es N;
 R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, e hidroxilo;
 10 R³ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquenilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, NO₂, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵, -(CH₂)_n-NHC(=O)OR⁵, -(CH₂)_n-NHC(=O)R⁵, -(CH₂)_n-NHC(N-CN)NHR⁵, -(CH₂)_n-NHC(NH)NHR⁵, -(CH₂)_n-N=CHNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NHC(=O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NHC(S)NR⁵C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-S(=O)_p-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, -(CH₂)_n-S(=O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NHS(=O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NHS(=O)_p-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclo y el heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R⁶;
 R^{3a} se selecciona independientemente de entre H y halógeno;
 20 R^{3b} se selecciona independientemente de entre H, halógeno, metilo, y CN;
 R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
 R⁵ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
 R⁶ se selecciona independientemente de entre -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, y -O-(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
 30 R⁷ se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, y metilo;
 R⁸ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, C₃₋₆, cicloalquilo, y heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
 35 R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², y -(CH₂)_n-NR¹²R¹²;
 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;
 40 R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y heterociclo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y
 45 p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

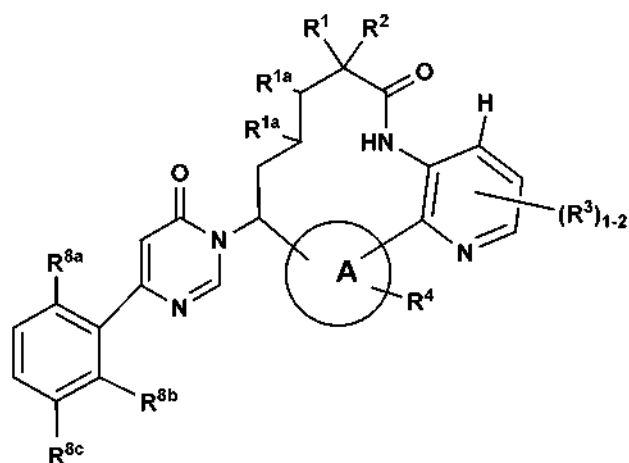
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIIb):



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

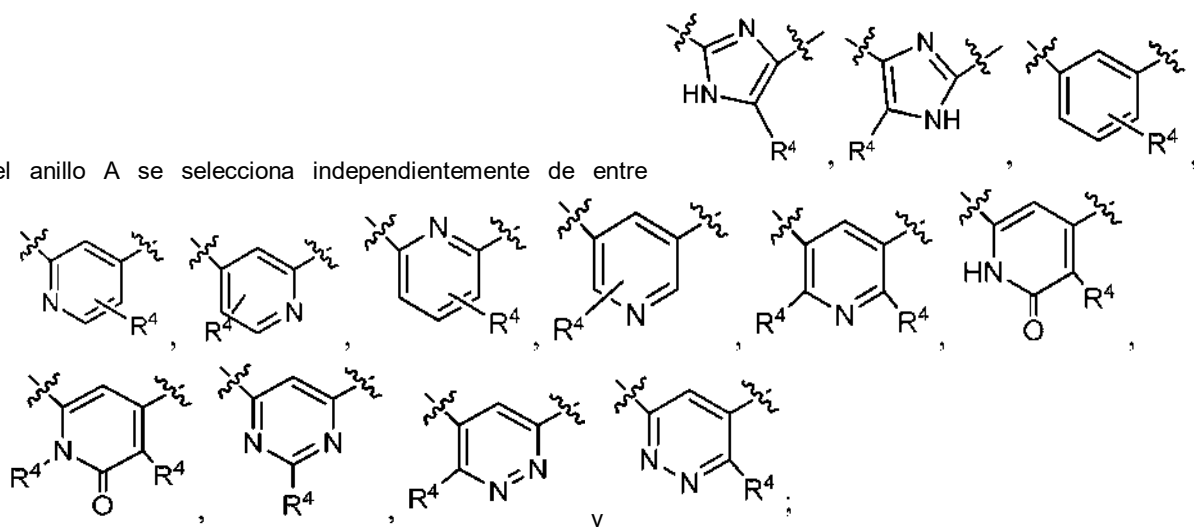
- 5 el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;
 G^1 se selecciona independientemente de entre arilo, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están sustituidos con 1 - 4 R^6 ;
 G^2 se selecciona independientemente de entre N y CR^{3b} ;
 G^7 se selecciona independientemente de entre N y CR^3 ;
 10 G^8 se selecciona independientemente de entre N y CR^3 ;
 con la condición de que al menos uno de G^2 , G^6 , y G^7 es N;
 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-6} , e hidroxilo;
 R^3 se selecciona independientemente de entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), alqueno C_{2-4} (opcionalmente sustituido con R^6), CN, NO_2 , $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^5C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{11} , $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{11} , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;
 20 opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el carbociclilo y el heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6 ;
 R^{3a} se selecciona independientemente de entre H y halógeno;
 R^{3b} se selecciona independientemente de entre H, halógeno, metilo, y CN;
 R^4 se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , CN, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;
 25 R^5 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;
 30 R^6 se selecciona independientemente de entre $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, NH_2 , $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, y $-O-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;
 R^7 se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, y metilo;
 35 R^8 se selecciona independientemente de entre H, halógeno, CN, NH_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, C_{3-6} , cicloalquilo, y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;
 R^{10} se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, Si(alquilo $C_{1-4})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;
 40 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;
 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;
 45 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y
 p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IVb):



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

5 el anillo A se selecciona independientemente de entre



10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre H, F, alquilo C_{1-4} , y OH;

R^{1a} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, F, CH_3 , y OH;

R^3 se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, alqueno C_{2-4} (opcionalmente sustituido $C(=O)OH$), CN, y $-(CH_2)_n-OH$;

15 R^4 se selecciona independientemente de entre H, OH, F, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , CN, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;

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

20 R^{8a} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, CN, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , $C(=O)CH_3$, CF_3 , $OCHF_2$, $NHC(=O)$ -alquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo C_{3-6} , y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;

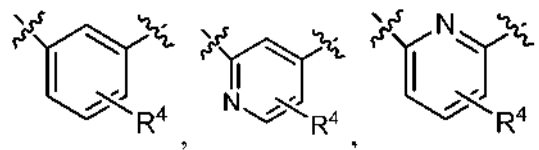
R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH_3 , y OCH_3 ;

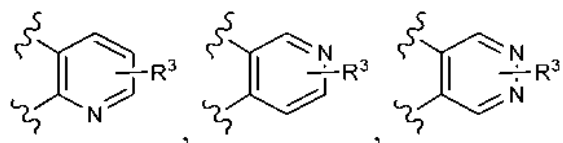
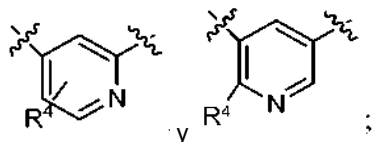
25 R^{10} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CN, y O-alquilo C_{1-5} ; y

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

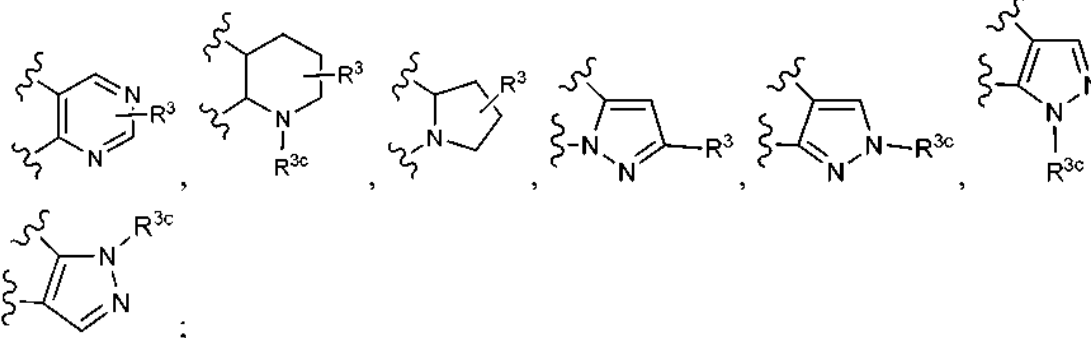
30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIb), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:



el anillo A se selecciona independientemente de entre



el anillo B se selecciona independientemente de entre



y

5

W se selecciona independientemente de entre CHR^{1a}, O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);

R¹ se selecciona independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, F, CH₃, e hidroxilo;

R² se selecciona independientemente de entre H e hidroxilo;

10 R³ se selecciona independientemente de entre H, =O, F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CH₃, CN, -(CH₂)₀₋₂-OH, O-alquilo C₁₋₄, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, y -NHC(=O)OC₁₋₄-alquilo;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CF₂H, CF₃, alquilo C₁₋₄, y CD₃;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H y F;

15 R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

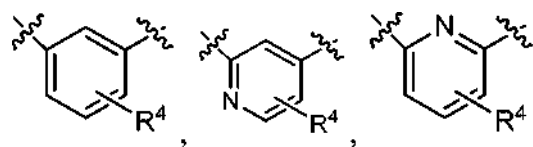
R^{8c} se selecciona independientemente de entre H y Cl;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR¹²R¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, y -(CH₂)_n-OR¹²;

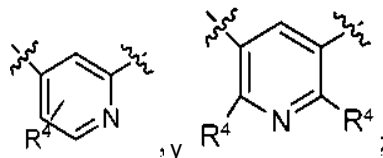
20 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, y alquilo C₁₋₅; y

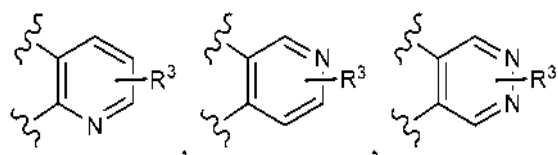
n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4; y otras variables son tal como se define en la Fórmula (IVb) en lo que antecede.

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

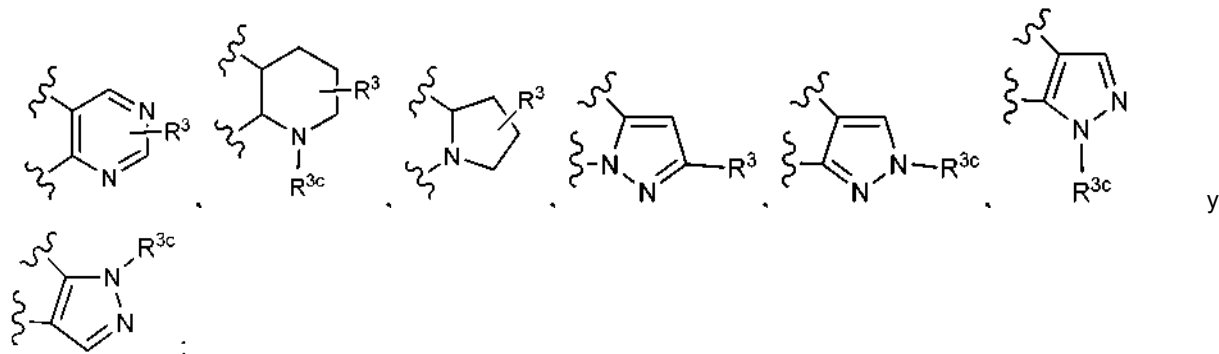


el anillo A se selecciona independientemente de entre





el anillo B se selecciona independientemente de entre,



W se selecciona independientemente de entre CHR^{1a}, O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);

R¹ se selecciona independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, F, CH₃, e hidroxilo;

R² se selecciona independientemente de entre H e hidroxilo;

R³ se selecciona independientemente de entre H, =O, F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CH₃, CN, -(CH₂)₀₋₂-OH, O-alquilo C₁₋₄, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, y -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CF₂H, CF₃, alquilo C₁₋₄, y CD₃;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H y Cl;

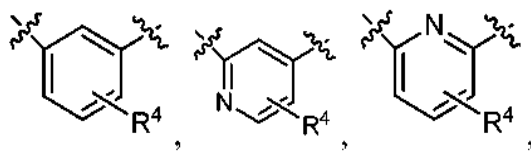
R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR¹²R¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, y -(CH₂)_n-OR¹²;

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, y alquilo C₁₋₅; y

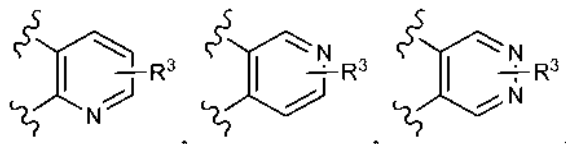
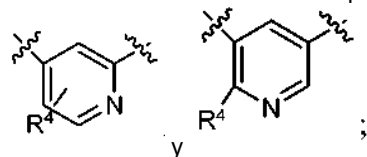
n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

otras variables son tal como se define en la Fórmula (IIc) en lo que antecede.

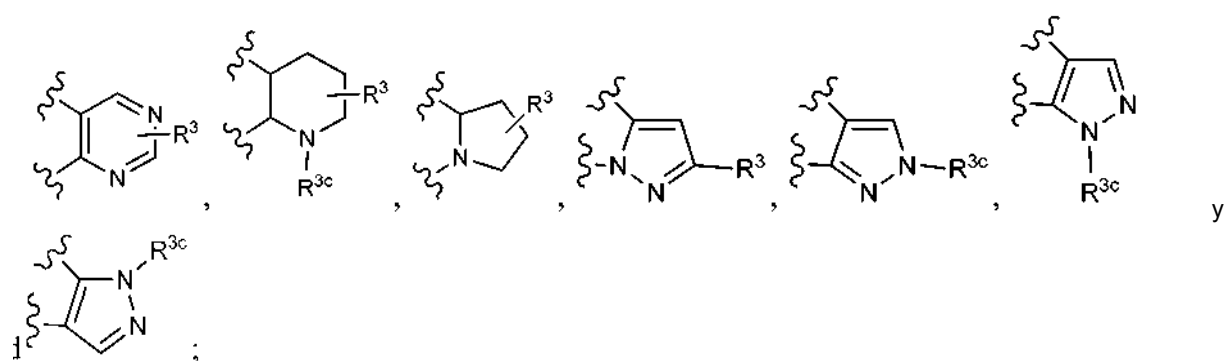
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIa), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:



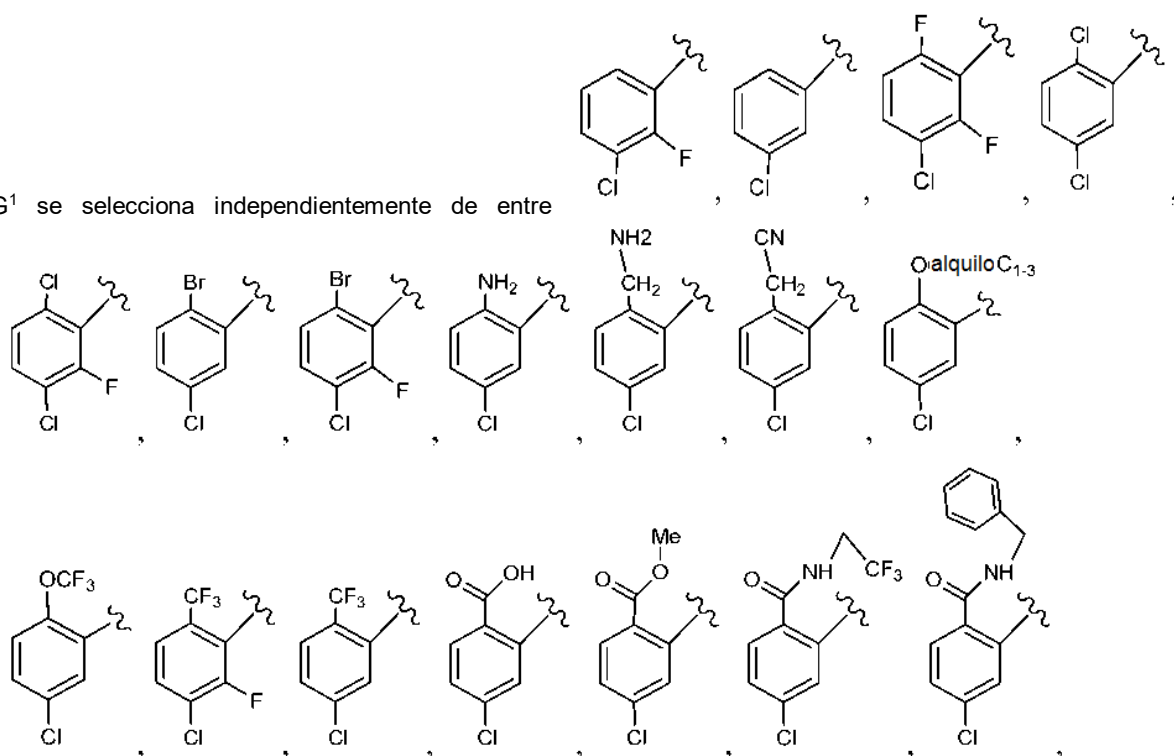
el anillo A se selecciona independientemente de entre

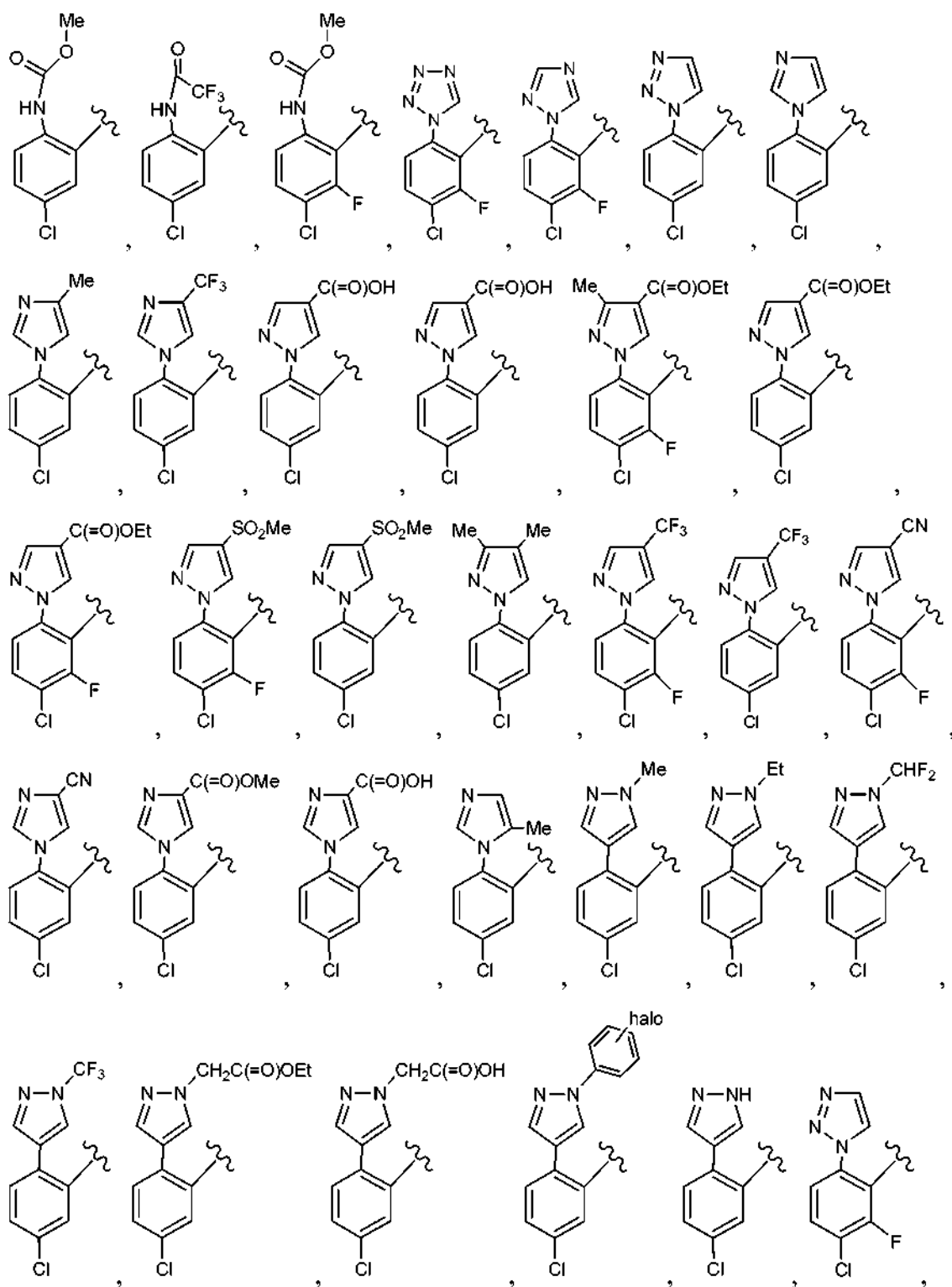


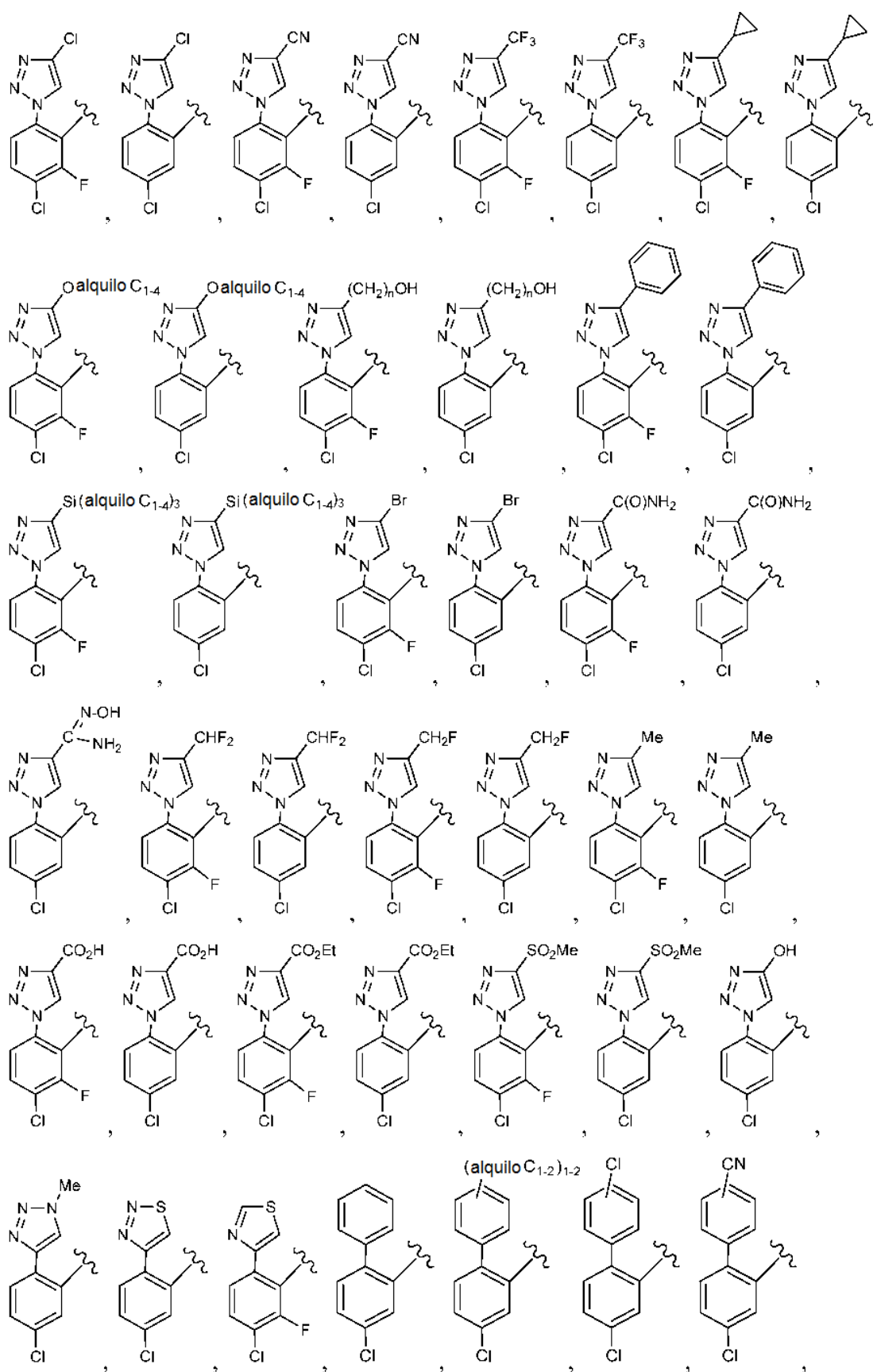
el anillo B se selecciona independientemente de entre

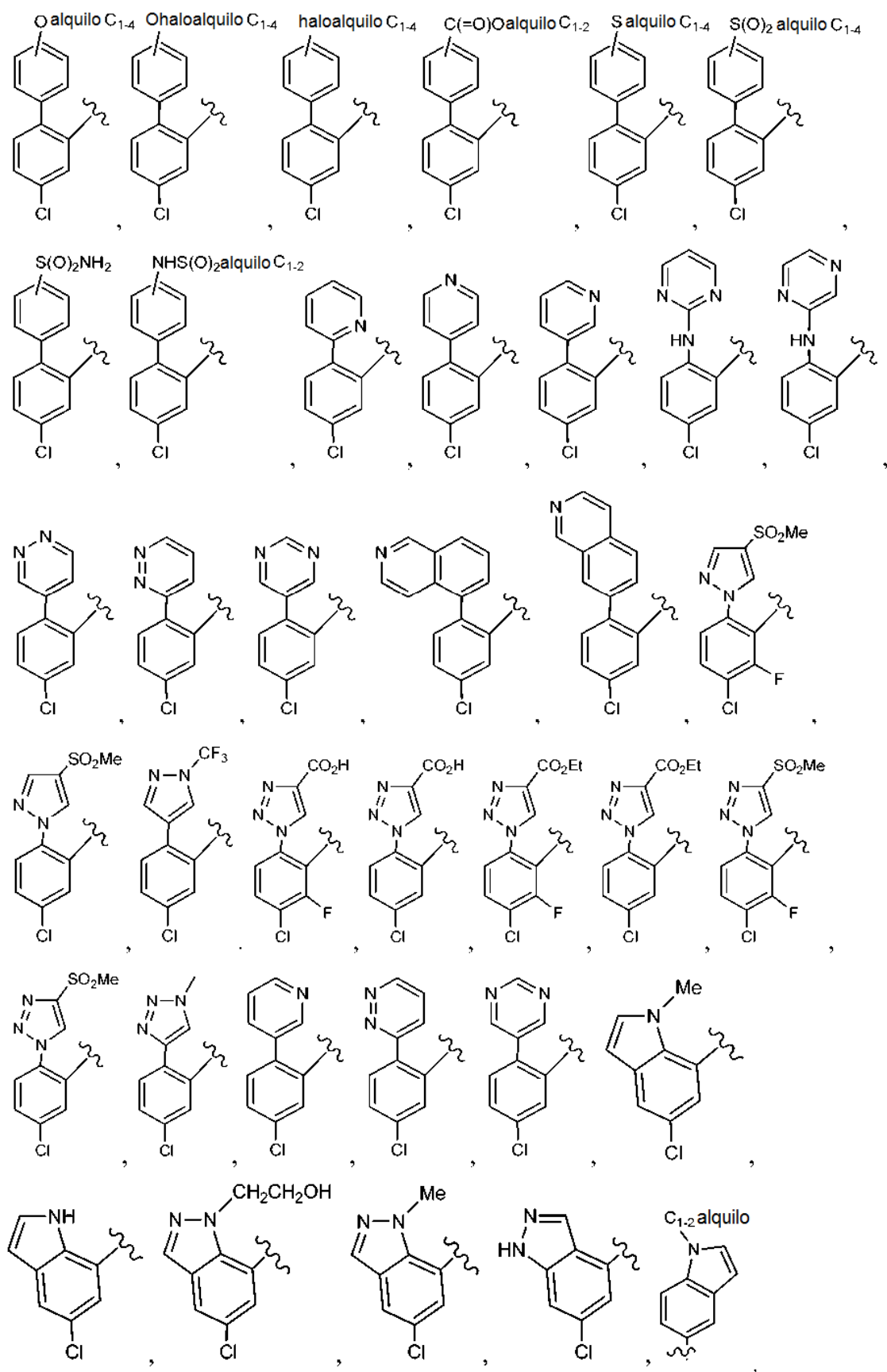


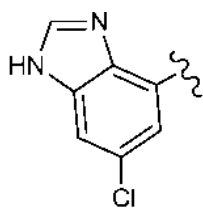
G^1 se selecciona independientemente de entre











W se selecciona independientemente de entre CHR¹, O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);

Y se selecciona independientemente de entre -NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, F, alquilo C₁₋₄, e hidroxilo;

R³ se selecciona independientemente de entre H, =O, F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CH₃, CN, -(CH₂)₀₋₂-OH, O-alquilo C₁₋₄, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, y -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄;

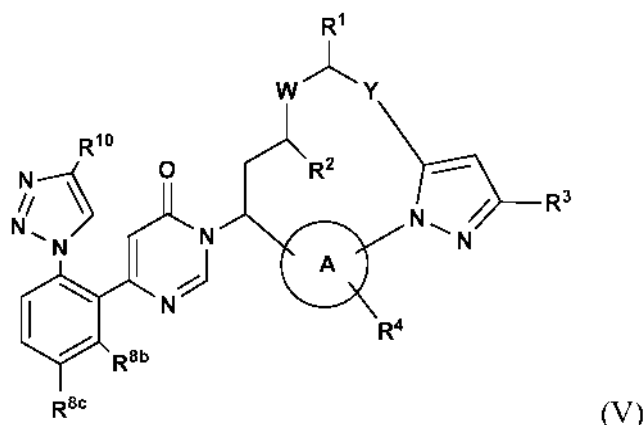
R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CF₂H, CF₃, alquilo C₁₋₄, y CD₃;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H, F, y alquilo C₁₋₄; y

R⁷ es H; y

otras variables son tal como se define en la Fórmula (IIa) en lo que antecede.

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



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

el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

W se selecciona independientemente de entre CHR^{1a}, O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);

R¹ se selecciona independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre H y F;

R² se selecciona independientemente de entre H e hidroxilo;

R³ se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, y alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), F, CN, C(=O)-alquilo C₁₋₄, C(=O)OH, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, y -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, y CN;

R⁵ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente de entre -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, y -O-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁷ se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, y metilo;

R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH₃, y OCH₃;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², y -(CH₂)_n-NR¹²R¹²;

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

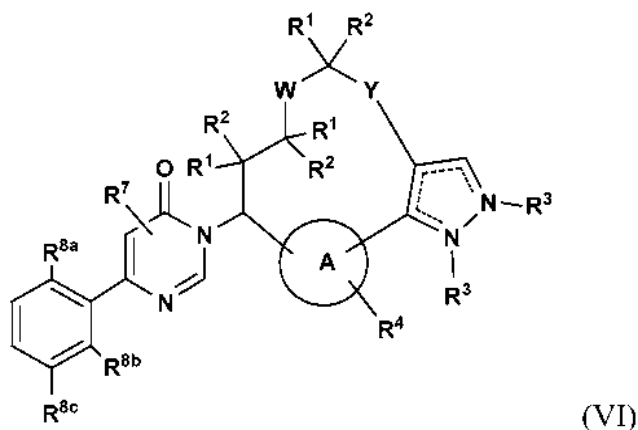
R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo

heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y

p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

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



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

10 el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

W se selecciona independientemente de entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);

Y se selecciona independientemente de entre -NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, e hidroxilo;

15 R³ se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, y alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -(CH₂)₀₋₂-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₂-C(=O)OH, y -C(=O)O-alquilo C₁₋₄; solo un R^{3c} está presente en el anillo; R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

20 R⁵ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcóxycarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente de entre -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, y -O-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁷ se selecciona independientemente de entre H, F, y metilo;

R^{8a} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, C(=O)CH₃, CHF₂, CF₃, CCH₃F₂, OCHF₂, arilo, cicloalquilo C₃₋₆, y heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R¹⁰;

30 R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH₃, y OCH₃;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CONR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², y -(CH₂)_n-NR¹²R¹²;

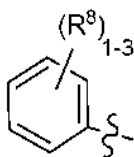
35 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

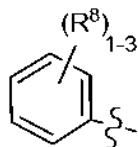
40 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y

p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

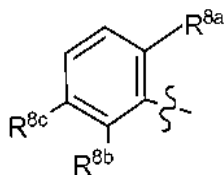
En una forma de realización, G¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en



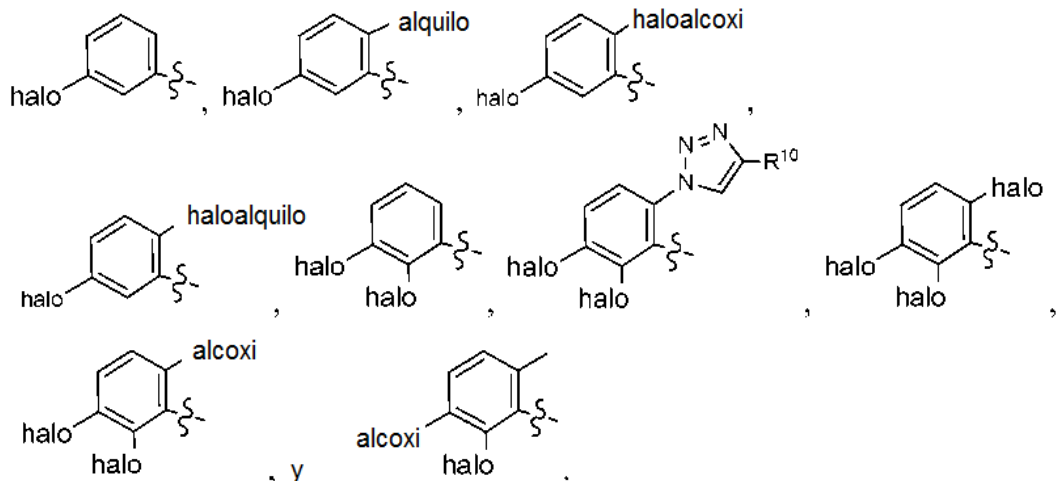
, en donde R^8 se selecciona, independientemente en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, y heterocíclico de 4 a 6 miembros.



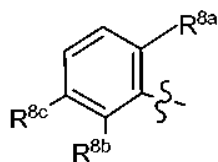
- 5 En otra forma de realización, G^1 es , en donde R^8 se selecciona, independientemente en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, metilo, etilo, CF_3 CHF_2 , OMe, OEt, OCF_3 , $OCHF_2$, arilo, cicloalquilo C_{3-6} , y heterocíclico de 4 a 6 miembros.



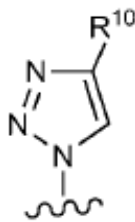
En otra forma de realización, G^1 es y se selecciona de entre el grupo que consiste en



10



En otra forma de realización, G^1 es : en donde R^{8a} se selecciona independientemente de entre

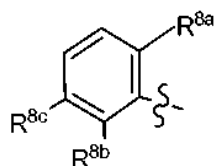


el grupo que consiste en H, F, OCH_3 , $OCHF_2$, y .

- 15 En otra forma de realización, R^{8b} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, F y Cl.

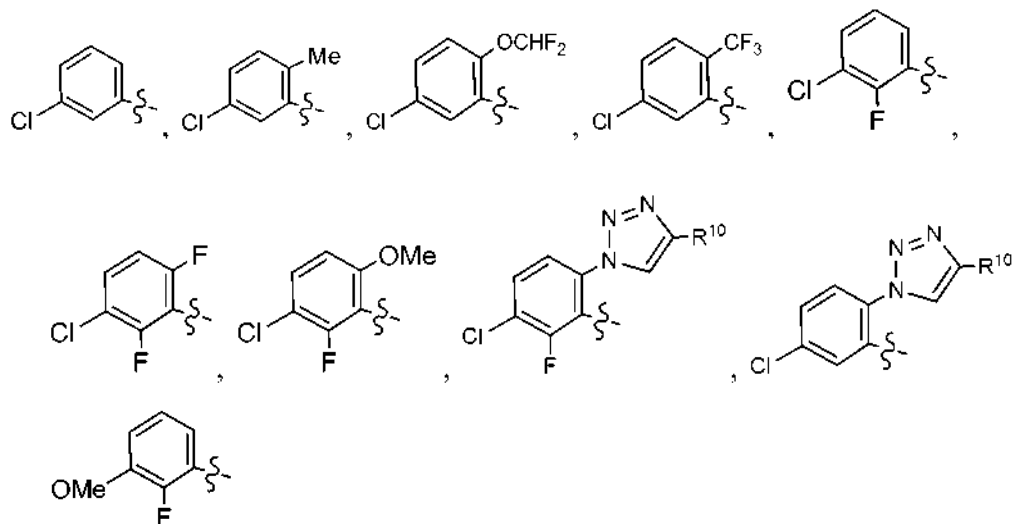
En otra forma de realización, R^{8b} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y F.

En otra forma de realización, R^{8c} es Cl.



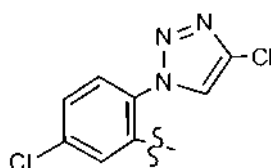
En otra forma de realización, G¹ es

que se selecciona de entre el grupo que consiste en



y

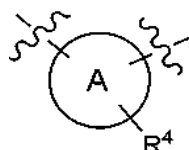
5



En otra forma de realización, G¹ es

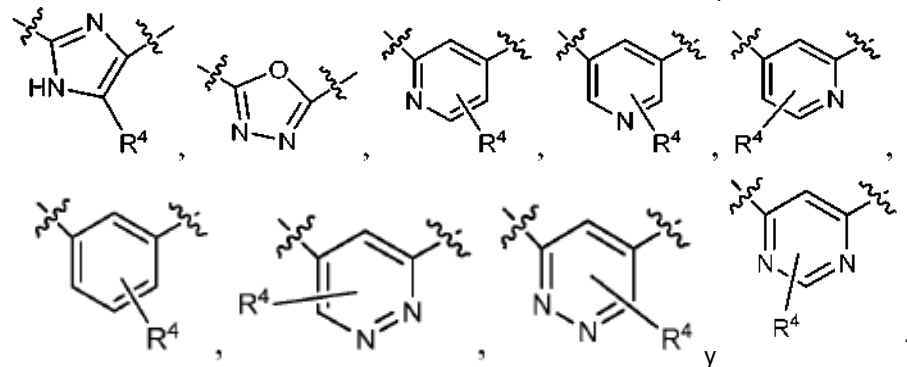
En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVb), (V), y (VI) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde el anillo A se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en imidazol, oxadiazol, piridina, piridinona, piridazina, piridazinona, y fenilo.

10



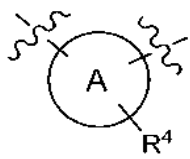
En otra forma de realización,

se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en



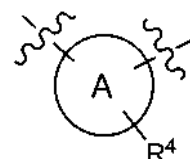
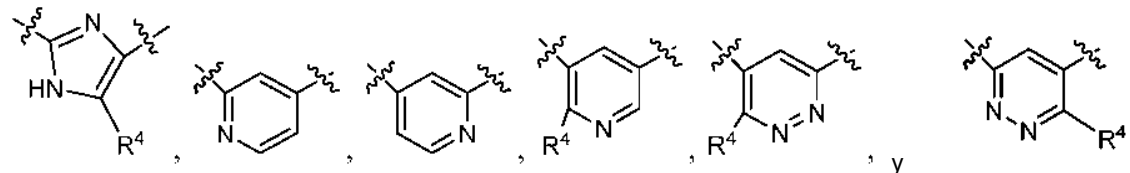
15

y



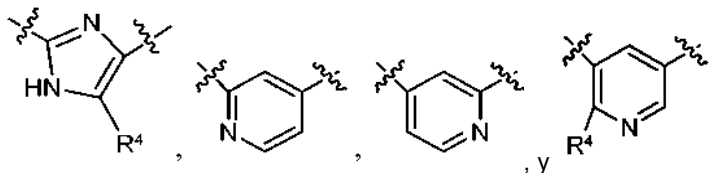
En otra forma de realización,

se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en

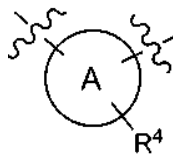


En otra forma de realización,

se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en

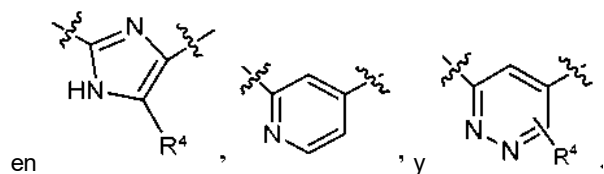


5

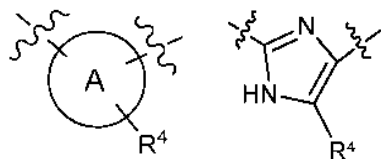


En aún otra forma de realización,

se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste

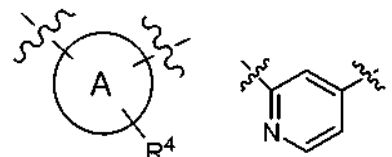


en



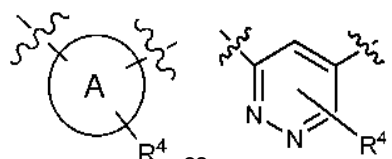
10 En otra forma de realización,

es



En otra forma de realización,

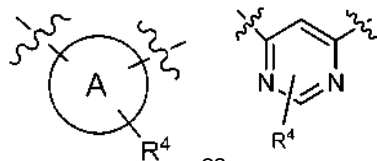
es



En otra forma de realización,

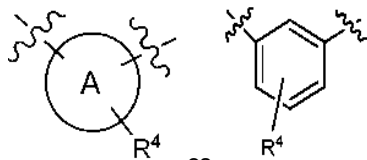
es

15



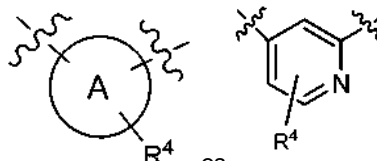
En otra forma de realización,

es



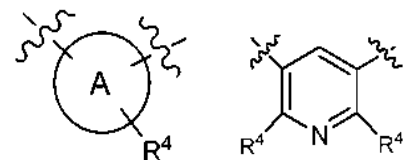
En otra forma de realización,

es



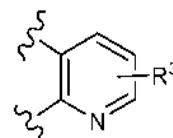
5 En otra forma de realización,

es

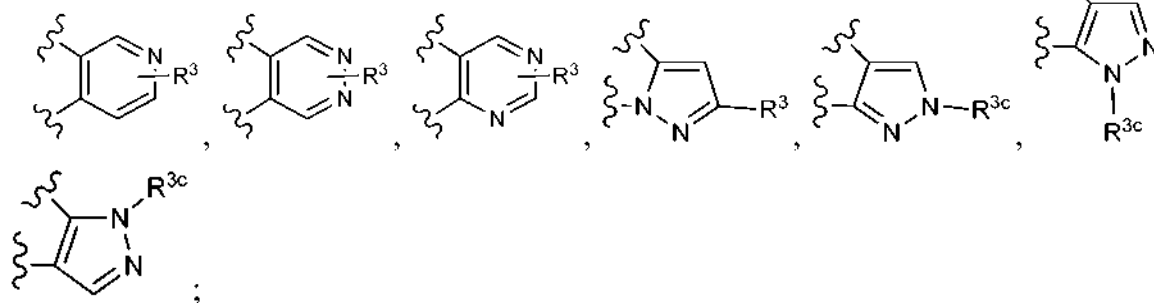


En otra forma de realización,

es

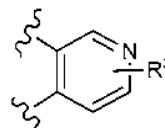


En otra forma de realización, el anillo B se selecciona independientemente de entre

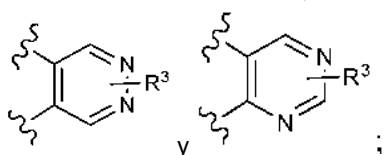


10

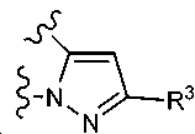
y



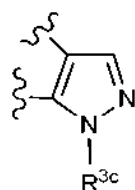
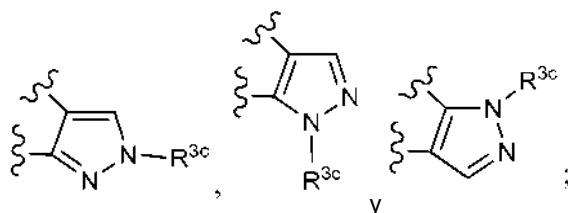
En otra forma de realización, el anillo B se selecciona independientemente de entre z,



15



En otra forma de realización, el anillo B se selecciona independientemente de entre,



En otra forma de realización, el anillo B es

5 H, CHF₂, CD₃, CH₃, y SO₂CH₃.

En otra forma de realización, R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, OH, F, y alquilo C₁₋₄.

10 En otra forma de realización, R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y metilo, etilo, e isopropilo.

En una forma de realización, R² se selecciona, independientemente en cada caso, de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄.

15 En otra forma de realización, R² se selecciona, independientemente en cada caso, de entre el grupo que consiste en H y metilo.

En otra forma de realización, uno de R¹ y R² es H y el otro es metilo;

20 En otra forma de realización, R¹ y R² juntos son =O;

En una forma de realización, el anillo B es un heteroarilo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y heteroátomos seleccionados de entre N y NR^{3c}; R³ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R⁵, y -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵; R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -(CH₂)₁₋₂C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶; R⁵ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonil), -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶; R⁶ se selecciona independientemente de entre OH, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que se selecciona de entre cualquier lista de subconjuntos de los compuestos que se ilustran en la presente solicitud.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que se selecciona de entre:

(9*R*, 13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirimidin-2-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*, 13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-1-il]acetato de etilo;

45 ácido 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*, 13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-1-il]acético;

- 2-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)acetonitrilo;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 5 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (10R,14S)-14-{4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
 10 (9R,13S)-13-{4-[2-bromo-5-clorofenil]-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 15 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 trifluoroacetato de (9R,13S)-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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-
 20 etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 25 trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(1,1-difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 30 (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2,6-difluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 35 (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-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-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 40 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 45 1-{4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
 (9R,13S)-13-{4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 50 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]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-carbonitrilo;
 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]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-carbonitrilo;
 55 (9R,13S)-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-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (10R,14S)-14-{4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (9R,13S)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 60 (9R,13S)-13-{4-[2-(4-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-[4-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 65 (10R,14S)-14-{4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

- (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- (10R,14S)-5-cloro-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 5 (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carboxamida;
- 10 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]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-carboxamida;
- (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 15 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-(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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 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)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 20 trifluoroacetato;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 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)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 25 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)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 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-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 30 pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de ácido 2-[(9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;
- trifluoroacetato de ácido 2-[(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;
- 35 trifluoroacetato de ácido 2-[(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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;
- trifluoroacetato de ácido 2-[(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;
- 40 trifluoroacetato de ácido 2-[(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 45 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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (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-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato trifluoroacetato de metilo;
- 50 (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-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato trifluoroacetato de metilo;
- trifluoroacetato de ácido (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-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxílico;
- trifluoroacetato de ácido (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxílico;
- 55 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)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 60 (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-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 65 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 5 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 10 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}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 15 (9R,13S)-13-{4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- bis*-trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- (9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-13-{4-(5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 20 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (10R,14S)-14-{4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato;
- 25 (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-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9R,13S)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona;
- (9S,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)-10-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 30 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-11-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 35 (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(²H₃,f)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 40 6-[3-cloro-6-({4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9S,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona;
- (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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carbonitrilo;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 45 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (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)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 50 (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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metil-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 55 (9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-13-{4-(5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-13-{4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 60 (9R,13S)-13-{4-(5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-13-{4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 65 (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-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

- 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)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 5 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 10 trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
- (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-[4-{3H-1,2,3}triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi}metil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 15 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(hidroxilmetil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 20 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(fluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 25 trifluoroacetato de 1-{4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
- 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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 30 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 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-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 35 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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9S,13R)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13R)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 40 (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(piridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 45 (9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(6-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-[5-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 50 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 5-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)piridina-3-carbonitrilo;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 55 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato de metilo;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 60 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 65 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-[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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

- trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*, 13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
- trifluoroacetato de (9*R*, 13*S*)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*, 13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
- trifluoroacetato de (9*R*, 13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9*R*, 13*S*)-13-{4-(3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9*R*, 13*S*)-13-{4-(3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-13-{4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- ácido 4-cloro-2-{1-[(9*R*, 13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoico;
- (9*R*, 13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(6-oxo-4-[5-(propan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitrilo;
- (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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9*S*, 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}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-etil-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9*S*, 13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9*R*, 13*S*)-13-(5-cloro-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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-13-{4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-13-{4-(5-cloro-2-fenilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*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-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-13-{4-(5-cloro-1-etil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9*R*, 13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9*R*, 13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- trifluoroacetato de (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-13-(5-bromo-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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-3-fluoro-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

- (10R, 14S)-14-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- (10R, 14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 5 (9R, 13S)-13-{4-(6-cloro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 4-[(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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]piperidina-1-carboxilato de metilo;
- (9R, 13S)-13-{4-(4-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo
- 10 [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona; (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-yodofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 15 trifluoroacetato de (9R, 13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-fenil-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- N-{4-cloro-2-[1-[(9R, 13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-3-fluorofenil}carbamato trifluoroacetato;
- 20 (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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-15-ilo-15-olato;
- trifluoroacetato de (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (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^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
- 25 (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-3-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (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-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 30 (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R, 13S)-13-(5-bromo-4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 35 (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R, 13S)-13-{4-[4,5-Dicloro-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 40 (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-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
- 4-cloro-2-[1-[(9R, 13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
- (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona;
- 45 (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R, 13S)-13-{4-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 50 (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- 55 (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
- 60 (10R, 14S)-3-cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- (9R, 13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
- N-bencil-4-cloro-2-[1-[(9R, 13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]benzamida;
- 65 (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-2-il)-

- 3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 1-[4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 1-[4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 5 (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (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-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 10 (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-3-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 1-[4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil]-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
 N-[4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida;
 15 (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-[4-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 20 (9R,13S)-3-(difluorometil)-13-[4-(5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-[4-[2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 25 (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 30 (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 35 (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 3-[(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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]benzonitrilo;
 40 trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(5-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (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-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (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-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 45 (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-4-(pirazin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-[4-(2-Amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 50 (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 55 (9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 trifluoroacetato de (14S)-14-[4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 60 (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipirazin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (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-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-17-carbonitrilo;
 65 (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*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}-4-(5-fluoro-2-hidroxi-
 5 piridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-[(pirazin-2-il)amino]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*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)-4-(4-
 10 hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 1-{4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-
 pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 1-{4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-
 15 pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil}-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-
 20 3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (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}-4-metanosulfonil-9-
 metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (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-metanosulfonil-9-
 metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-(2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-
 25 (difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 1-{4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-
 pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil}-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-(2,5-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 30 trifluoroacetato de (9*R*,13*R*)-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-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-(2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-
 (2*H*₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 ácido 1-{4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-
 35 pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil}-1*H*-imidazol-4-carboxílico;
 (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-3,4,7,18-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,5,8-
 triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 40 (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-
 3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2*H*-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-
 45 3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-(6-cloro-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (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}-4-(6-hidroxipiridin-3-il)-
 9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 50 (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-
 3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-
 dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-
 55 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*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)-4-(2-
 hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 60 (9*R*,13*S*)-13-{4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(piridazin-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*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}-4-(2-hidroxipirimidin-5-
 65 il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-{4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-

5,8,17-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (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-(piperidin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 1-{4-cloro-2-[1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-3-fluorofenil}-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 5 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(1H-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (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-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 10 N-{4-cloro-2-[1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(2-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (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-3-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 15 (9R,13S)-13-{4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-[(pirimidin-4-il)amino]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 20 (9R,13S)-13-{4-[2-(aminometil)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-2-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(2-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 25 (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-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 30 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-hidroxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 35 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metoxifenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 40 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 45 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(propan-2-ilsulfanil)fenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 50 4-{4-cloro-2-[1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil]benceno-1-sulfonamida;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-(difluorometoxi)fenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 N-{3-[4-cloro-2-[1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil]fenil]metanosulfonamida;
 55 3-{4-cloro-2-[1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil]benzonitrilo;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 60 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metanosulfonilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 4-{4-cloro-2-[1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil]benzoato de metilo;
 (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 65 4-{4-cloro-2-[1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil]benzonitrilo;
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(isoquinolin-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 3-{4-cloro-2-{1-[(9*R*, 13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-
 pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil]benzoato de metilo;
 N-[4-{4-cloro-2-{1-[(9*R*, 13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-
 pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil]fenil]metanosulfonamida;
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-{3-(trifluorometil)fenil}fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-{4-metoxifenil}fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(isoquinolin-7-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(pirimidin-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;
 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*, 13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-
 pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-1-il]acetato de etilo;
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-
 tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona; y
 (9*R*, 13*S*)-13-{4-(5-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-
 3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen unos valores de K_i de Factor Xla o de caliceína plasmática $\leq 10 \mu\text{M}$.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen unos valores de K_i de Factor Xla o de caliceína plasmática $\leq 1 \mu\text{M}$.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen unos valores de K_i de Factor Xla o de caliceína plasmática $\leq 0,5 \mu\text{M}$.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen unos valores de K_i de Factor Xla o de caliceína plasmática $\leq 0,1 \mu\text{M}$.

II. Otras formas de realización de la invención

En otra forma de 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.

En otra forma de 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.

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

En otra forma de realización, la presente invención describe un proceso para preparar un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención describe un producto intermedio para preparar un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente agente(s) terapéutico(s) adicional(es). En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el/los agente(s) terapéutico(s) adicional(es) son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el/los agente(s) antiplaquetario(s) son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

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

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

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

15 En otra forma de realización, la presente divulgación 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.

20 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente que se selecciona de entre un inhibidor de factor Xa tal como apixaban, rivaroxaban, betrixaban, edoxaban, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, 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 que se selecciona de entre warfarina, 25 heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, eribaxaban, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, desulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferiblemente, el/los 30 agente(s) antiplaquetario(s) 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. Ejemplos del trastorno tromboembólico incluyen, pero sin limitación, 35 angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la 40 trombosis.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un 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 el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno inflamatorio. Los ejemplos del trastorno inflamatorio 45 incluyen, pero sin limitación, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un 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 donde está implicada la actividad de la calicreína plasmática. 50

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

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agente(s) terapéutico(s) adicional(es) para un uso simultáneo, separado o secuencial en 60 terapia.

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

La presente invención se puede materializar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de los atributos esenciales de la misma. La presente invención engloba todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención que se indican en el presente documento. Se entiende que cualesquiera y todas las formas de realización de la presente invención se pueden tomar junto con cualquier otra forma de realización o formas de realización para describir formas de realización adicionales. También se ha de entender que cada elemento individual de las formas de realización es su propia forma de realización independiente. Además, se tiene por objetivo que cualquier elemento de una forma de realización se combine con cualesquiera y todos los otros elementos a partir de cualquier forma de realización para describir una forma de realización adicional.

10 III. Química

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o un nombre químico determinados incluirán todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de los mismos, en caso de que existan dichos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas anulares, y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención.

Los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los productos intermedios elaborados en la misma se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si así desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

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

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

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

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

“Alquenilo” o “alquenileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración o bien lineal o bien ramificada que tienen uno o más, preferiblemente de uno a tres, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “alquenilo C₂ a C₆” o “alquenilo C₂₋₆” (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆; tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

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

El término “alcoxi” o “alquiloxi” se refiere a un grupo -O-alquilo. “Alcoxi C₁ a C₆” o “alcoxi C₁₋₆” (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Grupos alcoxi de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), y t-butoxi. Alcoxi también incluye deuteroalcoxi tal como OCD₃. De forma análoga, “alquiltio” o “tioalcoxi” representa un grupo alquilo tal como se ha definido en lo que antecede con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

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

“Haloalcoxi” o “haloalquiloxi” representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido en lo que antecede con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, “haloalcoxi C₁ a C₆” o “haloalcoxi C₁₋₆”, pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, y pentafluorotoxi. De forma análoga, “haloalquiltio” o “tiohaloalcoxi” representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido en lo que antecede con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, y pentafluoroetil-S-.

El término “amino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NH₂.

La expresión “amino sustituido”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a los términos definidos en lo sucesivo que tienen el sufijo “amino” tal como “arilamino”, “alquilamino”, “arilamino”, etc.

El término “alcoxycarbonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi que está unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término “alcoxycarbonilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un -NHR en donde R es un grupo alcoxycarbonilo.

El término “alquilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alquilo.

El término “alquilcarbonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que está unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término “alquilcarbonilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo alquilcarbonilo.

El término “aminosulfonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -SO₂NH₂.

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

El término “arilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo arilo.

El término “arilcarbonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo que está unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término “arilcarbonilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo arilcarbonilo.

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

El término “cicloalquilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo cicloalquilo.

El término “cicloalquilcarbonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo que está unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término “cicloalquilcarbonilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo cicloalquilcarbonilo.

El término “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo que está unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término “dialquilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a NR_2 , en donde cada R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.

El término “haloalcoxi”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo que está unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

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

El término “haloalquilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo haloalquilo.

El término “carbonilo” se refiere a $\text{C}(=\text{O})$ o $\text{C}(\text{O})$.

El término “carboxilo” o “carboxilo” se refiere a $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

Los términos “éster carboxílico” y “oxicarbonilo” se refieren a los grupos $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo sustituido, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alqueno, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alqueno sustituido, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquino, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquino sustituido, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo sustituido, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo sustituido, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo sustituido, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico, y $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico sustituido.

El término “aminoacilo” o “amida”, o el prefijo “carbamoilo”, “carboxamida”, “carbamoilo sustituido” o “carboxamida sustituida” se refiere al grupo $\text{C}(\text{O})\text{NR}$ en donde cada R se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico sustituido, y grupo heterocíclico sustituido.

El término “haloalquilcarbonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término “haloalquilcarbonilamino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo haloalquilcarbonilo.

Los términos “alquilcarbonilo” se refieren a un alquilo o alquilo sustituido unido a un carbonilo.

El término “alcoxicarbonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular original a través de un grupo carbonilo.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a OH.

Tal como se usa en el presente documento el término “tiol” significa -SH. Un tiol puede estar sustituido con un sustituyente que se describe en el presente documento, en particular alquil(tioalquilo), aril(tioarilo), o alcoxi(tioalcoxi).

Tal como se usa en el presente documento el término “sulfonilo”, usado solo o ligado a otros términos tales como alquilsulfonilo o arilsulfonilo, se refiere a los radicales divalentes $\text{-SO}_2\text{-}$. En aspectos de la invención un grupo sulfonilo, el grupo sulfonilo se puede unir a un hidroxilo sustituido o no sustituido, grupo alquilo, grupo éter, grupo alqueno, grupo alquino, grupo arilo, grupo cicloalquilo, grupo cicloalqueno, grupo cicloalquino, grupo heterocíclico, carbohidrato, péptido o derivado de péptido.

El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o poli-cíclicos. “Cicloalquilo C_3 a C_7 ” o “cicloalquilo C_{3-7} ” pretende incluir grupos cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , y C_7 . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y norbornilo. Grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo se incluyen en la definición de “cicloalquilo”.

Tal como se usa en el presente documento, “carbociclo”, “carbociclilo” o “residuo carbocíclico” pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros estable o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo,

ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclododecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno, y tetrahidronaftilo (tetralina). Tal como se ha mostrado en lo que antecede, los anillos con puente también se incluyen en la definición de carbocíclico (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbocíclicos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, 5 ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, e indanilo. Cuando se usa el término “carbocíclico”, pretende incluir “arilo”. Se produce un anillo con puente cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puentado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “carbociclo bicíclico” o “grupo carbocíclico bicíclico” pretende indicar un sistema anular carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo de benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado, o 15 insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico que se describe en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, e indanilo.

20 Los grupos “arilo” se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos, que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, y fenantrano. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997).

25 “Arilo C₆ o C₁₀” o “arilo C₆₋₁₀” se refieren a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, “arilo”, “arilo C₆ o C₁₀” o “arilo C₆₋₁₀” o “resto aromático” pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos, preferiblemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, y CO₂CH₃.

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

35 Tal como se usan en el presente documento, el término “heterociclo”, “heterocíclico” o “anillo heterocíclico” pretende indicar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o un anillo heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido en lo que antecede está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos 40 de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en la que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en la que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos que se describen en el presente documento pueden estar sustituidos sobre carbono o en un átomo de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable. Un 45 nitrógeno en el heterocíclico puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que, cuando el número total de átomos de S y O en el heterocíclico exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterocíclico no sea más de 1. Cuando se usa el término “heterocíclico”, pretende incluir heteroarilo.

50 Los ejemplos de heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4- 60 piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen compuestos de anillo y espiro condensados que contienen, por ejemplo, los

heterociclos anteriores.

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

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

También se incluyen compuestos de anillo y espiro condensados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo bicclico" "heterociclilo bicclico" o "grupo heterociclico bicclico" pretende indicar un sistema de anillo heterociclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno condensado con 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 heterociclilo de 5 miembros, un heterociclilo de 6 miembros o un carbociclilo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo será un carbociclilo).

El grupo heterociclico bicclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterociclico bicclico que se describe en el presente documento puede estar sustituido sobre carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo supera 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclilo no sea superior a 1.

Ejemplos de un grupo heterociclico bicclico son, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, y 1,2,3,4-tetrahydroquinazolinilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo heterociclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un heteroátomo miembro de anillo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden opcionalmente estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

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

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

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

Tal como se hace referencia en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Cuando un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo

carbonilo o un doble enlace, significa que el grupo carbonilo o el doble enlace es parte (es decir, está dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, tal como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

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

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

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

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

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

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

Además, los compuestos de la divulgación pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro de la divulgación. Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

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

60 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos hidrolizándose en el organismo para producir compuestos de la fórmula I en sí. Tales profármacos se administran preferiblemente por vía oral puesto que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas.

La administración parenteral se puede usar en donde el éster en sí es activo, o en aquellos casos en donde la hidrólisis se produce en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por

ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcóxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metóxicarbonil-oximetilo o etóxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos que se usan, por ejemplo, en las especies de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

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

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y que tiene dos veces la masa del hidrógeno común. El deuterio se puede representar mediante símbolos tales como ²H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí o que se usan para modificar un compuesto o grupo, se refiere a la sustitución de uno o más átomo o átomos de hidrógeno, que está unido a carbono(s), con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

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

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

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

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

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	terc-butilo
Ph	fenilo

Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	azobisisobutironitrilo
acuoso	ac.
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>tert</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2 diazafosforina
reactivo de BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	metanimidato de 1-metoxi-N-trietilammoniosulfonilo
Cbz	carbobenciloxi
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre(II)
CuI	yoduro de cobre(I)
CuSO ₄	sulfato de cobre(II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I)
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
InCl ₃	cloruro de indio(III)
reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, 2 M
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
K ₂ HPO ₄	fosfato dibásico de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato tribásico de potasio
KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio

MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NH ₄ COOH	formiato de amonio
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dihencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio(II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
t. a.	temperatura ambiente
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño(II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBN	nitrito de <i>t</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P®	anhídrido de ácido propanofosfónico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano
pTsoH	ácido p-toluenosulfónico

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varios modos conocidos por un experto en la materia de síntesis orgánica, que se describen en mayor detalle en la sección VI.

5 IV. Biología

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

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

Los agentes antitrombóticos se administran frecuentemente a pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la tríada de Virchow para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en un entorno de cirugía ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y rodilla), se administra frecuentemente un agente antitrombótico antes de un procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico compensa el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones

del flujo vascular (estasis), la posible lesión quirúrgica de la pared vascular, así como los cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo del uso de un agente antitrombótico para la prevención primaria es la dosificación con aspirina, un inhibidor de la activación de plaquetas, en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo bien reconocidos en este contexto incluyen la edad, el sexo masculino, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones lipídicas y obesidad.

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

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

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

Una forma alternativa de inicio de la coagulación se opera cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular "en bomba", injertos de vasos, septicemia bacteriana), en superficies celulares, receptores celulares, restos celulares, ADN, ARN, y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción superficial del factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando así la activación para las moléculas del factor XII proteolíticas activas (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene varias proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática activa adicionalmente activa el factor XII, lo que conduce a una amplificación de la activación por contacto. Como alternativa, la serina proteasa proilicarbóxilpeptidasa puede activar la calicreína plasmática complejada con quinínógeno de alto peso molecular en un complejo multiproteico formado en la superficie de células y matrices (Shariat-Madar et al., Blood, 108:192 - 199 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie sensible, en parte, a la regulación de la trombosis y la inflamación, y está mediada, al menos en parte, por las rutas humorales y celulares fibrinolíticas, de complemento, de cininógeno / quinina, y otras (para revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, págs. 103 - 122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A. H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, págs. 105 - 128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación de contacto para enfermedades tromboembólicas está apoyada por el fenotipo de ratones deficientes en factor XII. Más específicamente, los ratones deficientes en factor XII se protegieron de la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis, así como en modelos de ictus y el fenotipo de los ratones deficientes en XII era idéntico al de los ratones deficientes en XI (Renne et al., J. Exp. Med., 202:271 - 281 (2005); Kleinschmitz et al., J. Exp. Med., 203:513 - 518 (2006)). El hecho de que el factor XI esté aguas abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones deficientes en XII y XI, sugiere que el sistema de activación de contacto podría desempeñar un papel principal en la activación del factor XI *in vivo*.

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

Además de los mecanismos de activación de retroalimentación que se han descrito en lo que antecede, la trombina activa el inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los residuos de lisina y arginina C-terminales en la fibrina, reduciendo la capacidad de la fibrina para mejorar el activador de plasminógeno de tipo tejido (tPA) dependiente de la activación de plasminógeno. En presencia de anticuerpos contra FXIa, puede presentarse la lisis de coágulos más rápidamente de forma independiente de la concentración

TAFI en el plasma. (Bouma, B. N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329 - 354 (2001).) Por lo tanto, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

Otra evidencia de los efectos antitromboembólicos del direccionamiento del factor XI se deriva de ratones deficientes en el factor XI. Se ha demostrado que los ratones protegidos por deficiencia de fXI completa de trombosis de la arteria carótida inducida por cloruro férrico (FeCh) (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774 - 777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695 - 702 (2005)). Además, la deficiencia del factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de deficiencia completa de proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469 - 479 (2001)). Además, los anticuerpos de bloqueo de función de reacción cruzada de babuino para el factor XI humano protegen frente a la trombosis de derivación arteriovenosa del babuino (Gruber et al., *Blood*, 102:953 - 955 (2003)). La evidencia de un efecto antitrombótico de inhibidores de molécula pequeña del factor XIa también se desvela en la publicación de patente de Estados Unidos publicada N.º 2004/0180855 A1. En su conjunto, estos estudios sugieren que el factor XI diana reducirá la propensión a las enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

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

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

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

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

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

Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de los inhibidores del factor XIa de molécula pequeña en el modelo de trombosis arterial y venosa de conejo y rata, a dosis que preservaban la hemostasia (Wong P. C. et al., *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 32 (2): 129 - 137 (agosto de 2011); Schumacher, W. et al., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3 (Supl. 1): P1228 (2005); Schumacher, W. A. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 167 - 174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* del aPTT por inhibidores

específicos de XIa es un buen predictor de eficacia en estos modelos de trombosis. Por lo tanto, el ensayo de aPTT *in vitro* puede usarse como un sustituto para determinar la eficacia *in vivo*. Estudios preclínicos y clínicos usando FXI antisentido (ASO) han demostrado ser efectivos en diversos modelos de trombosis venosa y arterial, en comparación con warfarina o enoxaparina sin aumento de hemorragia (Bueller et al., DOI: 10.1056/NEJMoa1405760 (2014)).

Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” incluye todas las especies de mamíferos.

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

Tal como se usa en el presente documento, “profilaxis” es el tratamiento protector de una patología para reducir y/o minimizar el riesgo y/o reducción del riesgo de reaparición de una patología mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención de un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos. Los pacientes se pueden seleccionar para terapia profiláctica basándose en factores que se conoce que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Para el tratamiento profiláctico, las condiciones de la patología clínica pueden o no haberse ya presentado. El tratamiento “profiláctico” 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 patología en un paciente en el que todavía no se ha presentado una patología clínica, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de una reaparición o segunda aparición de la misma patología clínica o una patología clínica similar.

Tal como se usa en el presente documento, “prevención” cubre el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de padecer una patología clínica, en comparación con la población general.

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

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

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

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

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario

agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método para tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis resultante de implantes y dispositivos médicos.

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

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

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

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

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

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

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

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

La trombosis se ha asociado a varios tipos de tumores, por ejemplo, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, neoplasias gastrointestinales, y linfoma de Hodgkin o no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo particular de cáncer en la población general (Levitan, N. et al., Medicine (Baltimore), 78 (5): 285 - 291 (1999); Levine M. et al., N. Engl. J. Med., 334(11): 677 - 681 (1996); Blom, J. W. et al., JAMA, 293(6): 715 - 722 (2005)). Por lo tanto, los cánceres más comunes asociados a la trombosis en los hombres son cáncer de próstata, colorrectal, cerebro, y pulmón, y en las mujeres son cáncer de mama, ovario y pulmón. La

tasa observada de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con cáncer es significativa. Las tasas variables de TEV entre diferentes tipos de tumores están muy probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes con cáncer en riesgo de trombosis pueden poseer cualquiera o los siguientes factores de riesgo: (i) la fase del cáncer (es decir, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres de venas centrales, (iii) cirugía y las terapias contra el cáncer incluyendo quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, es una práctica clínica común administrar dosis a los pacientes con tumores avanzados de heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir trastornos tromboembólicos. Un número de preparaciones de heparina de bajo peso molecular han sido aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

Existen tres situaciones clínicas principales cuando se considera la prevención de la TEV en un paciente con cáncer médico: (i) el paciente se encuentra en cama durante períodos prolongados de tiempo; (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente está con catéteres de vena central permanentes. La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes anti-trombóticos eficaces en pacientes con cáncer sometidos a cirugía. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913 - 930 (2001)).

A. Ensayos *In Vitro*

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

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

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

Las determinaciones del Factor IXa se hicieron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, Recludan 0,0000001 M (Berlex), base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. Se añadió Recludan para inhibir pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales del Factor IXa humano. Las determinaciones se hicieron usando el Factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 20 - 100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafuor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph¹Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004 - 0,0005 M.

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

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

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

0,0004 M.

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

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

$$(V_o - V_s)/V_s = I/(K_i(1 + S/K_m)) \text{ para un inhibidor competitivo con un sitio de enlace; o}$$

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

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

en donde:

v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;

v_s es la velocidad en presencia del inhibidor;

V_{max} es la velocidad de reacción máxima;

I es la concentración del inhibidor;

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

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

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

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

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

S es la concentración del sustrato; y

K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

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

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación pueden determinarse usando un ensayo de coagulación estándar o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación del plasma en presencia de inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido por el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este ensayo se pueden expresar como $CI_{1,5x}$ o CI_{2x} , la concentración de inhibidor requerida para aumentar el tiempo de coagulación 1,5 veces o 2 veces, respectivamente, con respecto al tiempo de coagulación en ausencia del inhibidor. El $CI_{1,5x}$ o CI_{2x} se encuentra por interpolación lineal a partir del tiempo de coagulación relativo frente a los diagramas de concentración de inhibidor usando la concentración de inhibidor que abarca el $CI_{1,5x}$ o CI_{2x} .

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

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

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

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

Se realizaron determinaciones de tripsina en tampón fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de

sodio 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se realizaron usando tripsina humana purificada (Sigma) a una concentración de ensayo final de 0,1 - 1 nM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (γ -OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0005 - 0,005 M.

- 5 Los Ejemplos ilustrados desvelados a continuación se sometieron a ensayo en el ensayo del Factor XIa que se ha descrito en lo que antecede y se encontró que tenían actividad inhibitoria del Factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibitoria del Factor XIa (valores de K_i) de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM).

- 10 Los Ejemplos ilustrados que se divulgan en lo sucesivo se sometieron a prueba en el ensayo de calicreína plasmática que se ha descrito en lo que antecede, teniendo algunos ejemplos una actividad inhibitoria tanto del Factor XIa como de la calicreína plasmática. Para aquellos ejemplos en donde la actividad inhibitoria de la calicreína plasmática se observó como valores de K_i de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM), se notifica la actividad inhibitoria.

B. Ensayos *In Vivo*

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

- 20 a. Modelo de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente (ECAT) en vivo

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

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

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

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

- La capacidad de los compuestos de la actual invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, tal como se observa durante los procedimientos cardiovasculares en bombeo, puede ensayarse en sistemas de perfusión *in vitro*, o por procedimientos quirúrgicos en bombeo en mamíferos más grandes, incluyendo perros y bovinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la invención

incluyen, por ejemplo, reducción de pérdida de plaquetas, reducción de complejos de plaquetas / glóbulos blancos, reducción de los niveles de elastasa de neutrófilos en plasma, reducción de la activación de factores de complemento, y reducción de la activación y/o consumo de las proteínas de activación por contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, quinínogeno de alto peso molecular, inhibidores de C1-esterasa).

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, particularmente trombina humana, calicreína plasmática humana y plasmina humana. Debido a su acción inhibidora, estos compuestos están indicados para su uso en la prevención o tratamiento de reacciones fisiológicas, incluyendo la coagulación de la sangre, fibrinólisis, regulación de la presión sanguínea e inflamación, y cicatrización de heridas catalizada por las clases anteriores de enzimas. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de una actividad elevada de la trombina de las serina proteasas que se han mencionado en lo que antecede, tal como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de sangre para plasma para el diagnóstico y otros propósitos comerciales.

V. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y combinaciones

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por administración parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, o subcutánea).

Cuando se administran por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede dar de forma continua o intermitente. Además, la formulación se puede desarrollar para que la administración intramuscular y subcutánea garantice una liberación gradual del principio farmacéutico activo. En una forma de realización, la composición farmacéutica es una formulación sólida, por ejemplo, una composición secada por pulverización, que se puede usar como tal, o a la que

el médico o el paciente añaden disolventes, y/o diluyentes antes de su uso.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel.

5 Cuando se administran en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de las dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Normalmente, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes, o vehículos farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados en el presente documento como vehículos farmacéuticos) que se seleccionan de forma adecuada con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos

10 orales, cápsulas, elixires, y jarabes, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato 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, vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados

20 incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes 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 disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano; y similares.

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles, como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituida con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos, y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Las dispersiones sólidas se denominan también dispersiones de estado sólido. En algunas formas de realización, cualquier compuesto que se describe en el presente documento se formula como una dispersión secada por pulverización (SDD). Una SDD es una dispersión molecular amorfa de una sola fase de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida preparada disolviendo el fármaco y un polímero en un disolvente (por ejemplo, acetona, metanol o similares) y secando por pulverización la solución. El disolvente se evapora rápidamente a partir de gotas lo que solidifica rápidamente la mezcla de polímero y fármaco atrapando el fármaco en forma amorfa como una dispersión molecular amorfa.

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

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares.

Pueden usarse diluyentes similares para fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para enmascarar el sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de forma entérica para la desintegración selectiva en el tubo gastrointestinal.

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

En general, el agua, un aceite adecuado, una solución salina, soluciones acuosas de dextrosa (glucosa), y soluciones de azúcares relacionados y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferiblemente una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario,

sustancias tampón. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, en solitario o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno, y clorobutanol.

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

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

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo orientativo, normalmente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a aproximadamente
20 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

25 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, normalmente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramo del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente, y en el caso de agentes trombolíticos, la dosificación usual del agente trombolítico cuando se administra en solitario, se puede reducir en aproximadamente un 50 - 80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

30 Particularmente, cuando se proporciona como una única unidad de dosificación, existe un potencial para una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una única unidad de dosificación, estos se formulan de forma que, aunque los principios activos se combinen en una única unidad de dosificación, el contacto físico entre los principios activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo se puede recubrir de forma
35 entérica. Al recubrir de forma entérica uno de los principios activos, es posible, no solamente minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino más bien se libere en los intestinos. Uno de los principios activos se puede también recubrir con un material que afecte una liberación sostenida a través del tracto gastrointestinal, y sirva también para minimizar el contacto físico entre los
40 principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede recubrirse adicionalmente de forma entérica de tal forma que la liberación de este componente suceda solamente en el intestino. Todavía otro enfoque implicará la formulación de un producto de combinación en el que un componente se recubre con un polímero de liberación entérica y/o sostenida, y el otro componente también se recubre con un polímero tal como uno de grado de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados que se
45 conocen en la técnica, con el fin de separar además los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Estas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya sea administrados en una forma de dosis unitaria o administrados en forma separadas pero al
50 mismo tiempo por la misma forma, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, una vez equipados con la presente divulgación.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre abridores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de intercambiadores de hidrógeno de sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de reemplazo
60 hormonal, moduladores de receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes antiansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiúlcera y de enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol / lípidos y terapias de perfil lipídico, y agentes que imitan el
65 precondicionamiento isquémico y/o miocardio aturdido, o una combinación de los mismos.

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

además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los canales de potasio, un agente reductor del colesterol / lípidos, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre warfarina, heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno; naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa, y estreptocinasa, o una combinación de los mismos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en ensayos de diagnóstico que implican trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática. Por ejemplo, la presencia de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida, se puede determinar por la adición del sustrato cromogénico relevante, por ejemplo, S2366 para el Factor XIa, a una serie de soluciones que contienen la muestra de ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa la producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, entonces se concluirá que el Factor XIa estaba presente.

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

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

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica.

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

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

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

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

VI. Síntesis generales, incluyendo esquemas

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

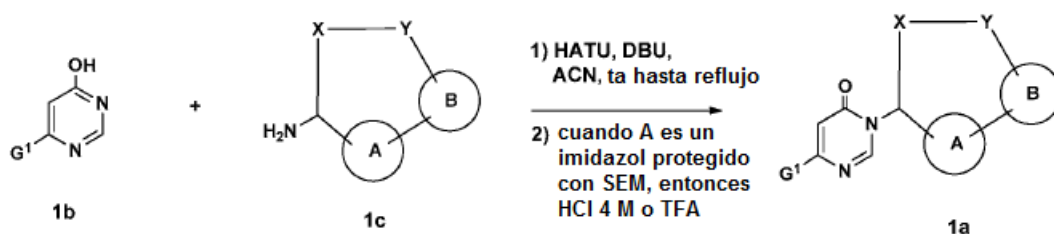
Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados con los métodos que se describen en los esquemas generales se proporcionan en la sección de productos intermedios y ejemplos expuesta en lo sucesivo en el presente documento. La preparación de ejemplos homquirales se puede realizar a temperatura ambiente mediante las técnicas conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos homquirales se pueden preparar mediante la separación de productos racémicos por medio de HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo se pueden preparar con los métodos conocidos para obtener productos enriquecidos en forma enantiomérica. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los intermediarios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, lo cual proporciona productos enriquecidos en forma enantiomérica tras la escisión del auxiliar quiral.

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

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

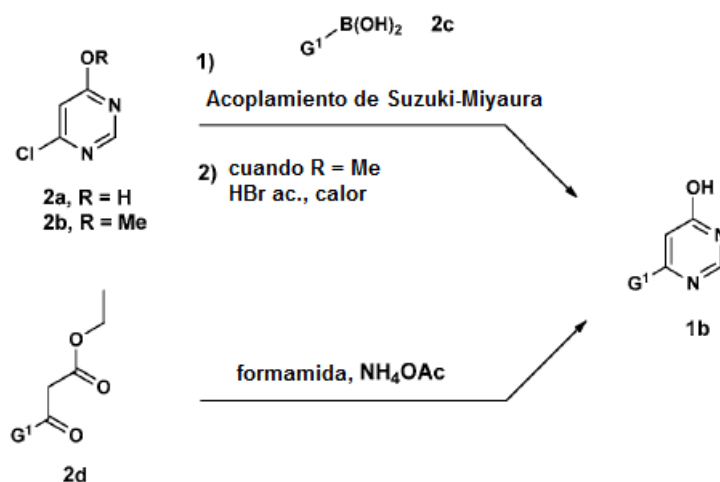
Compuestos de pirimidinona representativos **1a** de la presente invención se pueden preparar tal como se describe en el Esquema 1. Usando un procedimiento modificado que se describe por Xiao (*Organic Letters*, 11:1421 (2009)), derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos **1b** se pueden acoplar con una amina macrocíclica apropiadamente sustituida **1c** en presencia de HATU y DBU en un disolvente tal como CH₃CN para proporcionar compuestos de pirimidinona **1a**. Cuando el anillo A es un anillo de imidazol protegido con SEM, se usa una etapa de desprotección adicional empleando HCl 4 N en dioxano o TFA en DCM para dar compuestos de la presente invención.

Esquema 1



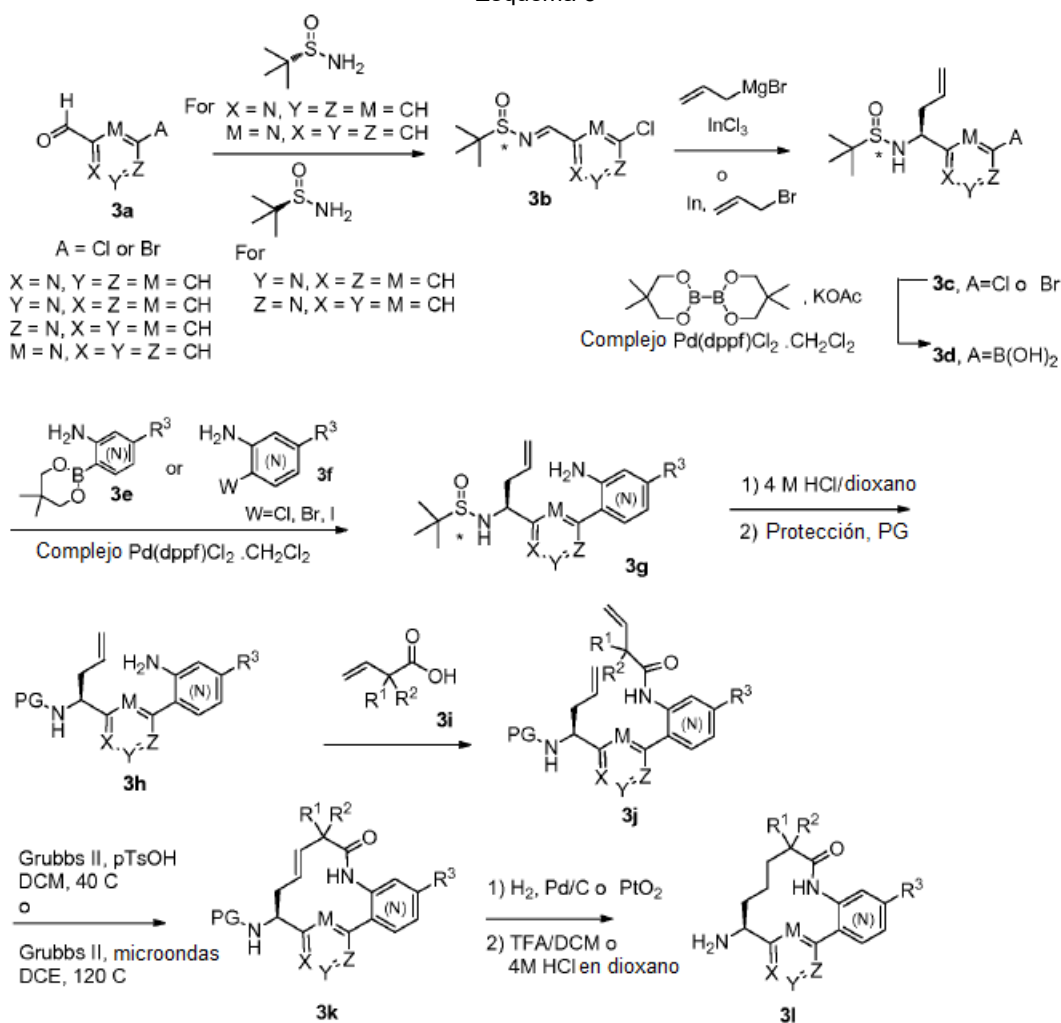
El esquema 2 describe la síntesis de derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos **1b**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 6-cloropirimidin-4-ol (**2a**) y un ácido heteroarilborónico o éster apropiadamente sustituido **2c** en presencia de una base tal como base de Hunig o fosfato de potasio tribásico, en una mezcla de disolventes, tal como tolueno y etanol, o THF, usando un precatalizador tal como Pd(PPh₃)₄ o XPhos de 2ª generación proporciona **1b**. Como alternativa, cuando se usa 4-cloro-6-metoxipirimidina **2b**, se requiere una etapa de desprotección adicional, empleando HBr acuoso a temperaturas elevadas, para proporcionar derivados de pirimidin-4-ol **1b**.

Esquema 2



- 5 Los productos intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en donde el anillo A y B son un heterociclilo de 6 miembros (ejemplo - piridina) que se pueden derivar de aldehídos apropiadamente sustituidos **3a** de acuerdo con el método general bosquejado en el Esquema 3. La condensación de aldehído **3a** (X = N, Y = Z = M = CH) preparado de acuerdo con un procedimiento modificado que se describe por Negi (Synthesis, 991 (1996)), con (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida en presencia de sulfato de cobre anhidro o carbonato de cesio en un disolvente tal como DCM da la sulfinimina **3b** (Ellman, J., J. *Org. Chem.*, 64:1278 (1999)). Usando un procedimiento modificado que se describe por Kuduk (*Tetrahedron Letters*, 45:6641 (2004)), reactivos de Grignard adecuadamente sustituidos, por ejemplo bromuro de alil magnesio, se pueden añadir a sulfinimina **3b** para dar una sulfinamida **3c**, como una mezcla de diastereómeros que se puede separar en diversas fases de la secuencia. La diastereoselectividad para la adición de bromuro de alil magnesio para dar la sulfinamina **3b** se puede mejorar empleando cloruro de indio (III) de acuerdo con un procedimiento modificado de Xu (Xu, M-H, *Organic Letters*, 10 (6): 1259 (2008)). El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina **3c** y un ácido heteroarilborónico o éster apropiadamente sustituido **3e** en presencia de una base tal como fosfato de potasio, en una mezcla de disolventes, tal como DMSO y H_2O , o DMF, usando un precatalizador tal como el complejo $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporciona **3g**. Como alternativa, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el ácido borónico **3d** y un haluro de heteroarilo apropiadamente sustituido **3f** se puede usar para preparar **3g**. La interconversión del grupo protector puede realizarse en dos etapas para dar **3h**. Como alternativa, la interconversión del grupo protector puede tener lugar inicialmente sobre **3c** seguido del acoplamiento de Suzuki-Miyaura. La anilina **3h** se puede acoplar entonces con un ácido carboxílico apropiadamente sustituido **3i** usando T3P® y una base, tal como piridina, para dar la amida **3j**. Usando un procedimiento modificado que se describe por Lovely (*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003)), **3j**, a continuación de un pretratamiento con ácido p-toluenosulfónico para formar el ion piridinio, se puede ciclar a través de metátesis de cierre de anillo usando un catalizador, tal como catalizador de Grubbs de 2ª generación en un disolvente adecuado, tal como DCM, DCE, o tolueno a temperatura elevada, para dar el macrociclo que contiene piridina **3k**. El alqueno se puede reducir con hidrógeno sobre o bien paladio sobre carbono o bien óxido de platino, y la subsiguiente desprotección con TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano proporciona la amina **3l**. Los compuestos de la fórmula **3l** se pueden convertir en compuestos en la presente invención de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 3



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

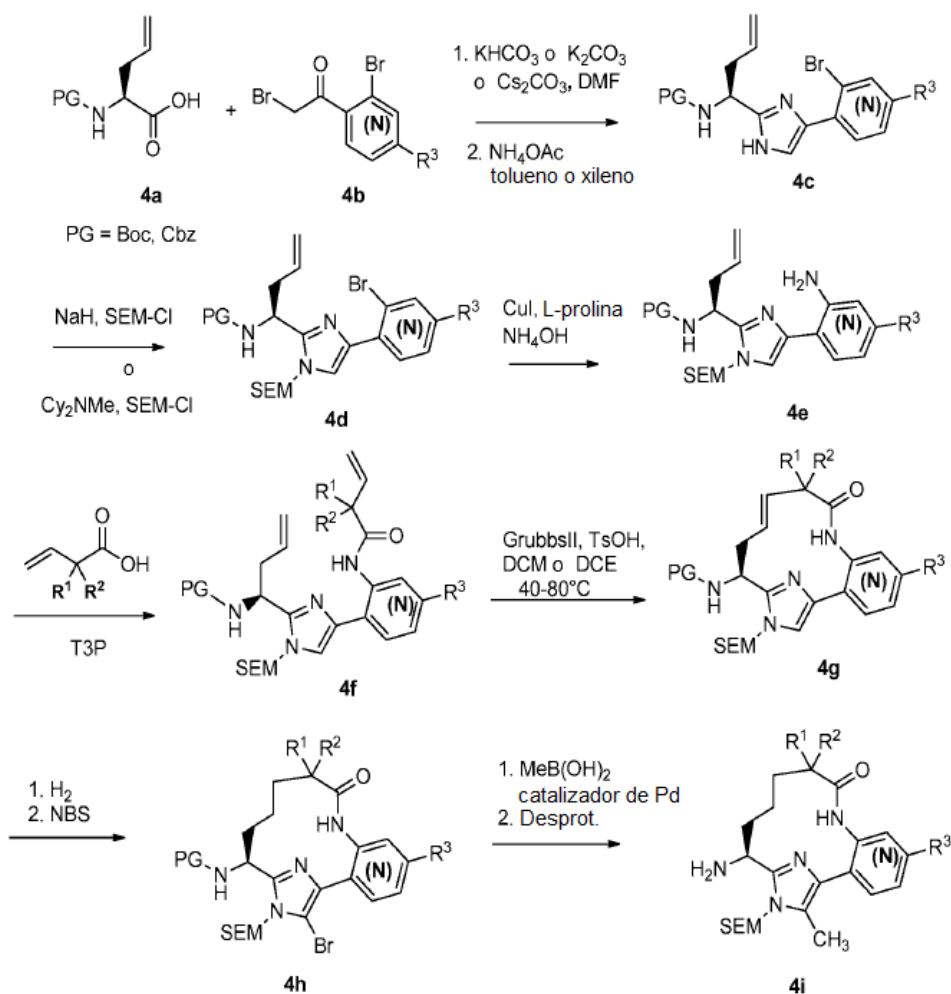
En los casos en donde los ácidos borónicos adecuadamente sustituidos no se encuentran comercialmente disponibles, se puede adoptar una modificación a este enfoque en donde un haluro de heteroarilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro tal como bis(pinacolato)diboro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

Se observa también que el alcance de la síntesis de productos intermedios se puede extender adicionalmente fuera del uso de la metodología de acoplamiento de Suzuki-Miyaura puesto que los haluros de heteroarilo precursores o triflatos que se han descrito en lo que antecede son también precursores para las metodologías de acoplamiento cruzado de tipo Stille, Negishi, Hiyama, y Kumada (Tsuji, J., *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in*

Organic Synthesis, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1996)).

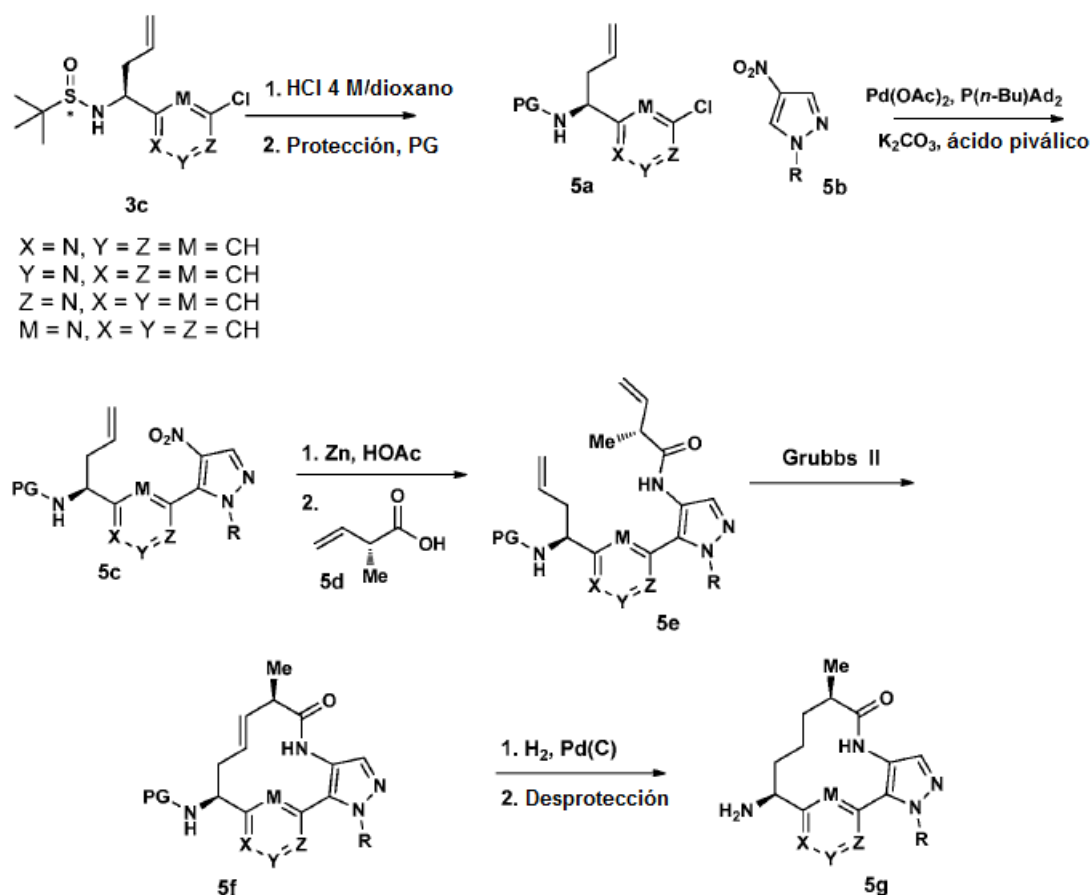
Los productos intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en donde el anillo A es un anillo de imidazol, se pueden preparar a partir de una alilglicina N-protégida apropiadamente (**4a**) de acuerdo con el método general bosquejado en el Esquema 4 (Contour-Galcerà et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11 (5): 741 - 745 (2001)). La condensación de **4a** con una alfa-bromo-cetona adecuadamente sustituida que porta un grupo heteroarilo (**4b**) en presencia de una base adecuada tal como bicarbonato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como DMF proporciona un producto intermedio de ceto éster que se puede ciclar para dar un imidazol (**4c**) mediante calentamiento en presencia de acetato de amonio en exceso en un disolvente tal como tolueno o xileno. Esta última transformación se puede llevar a cabo convenientemente a pequeña escala a 160 °C en un reactor de microondas o a gran escala sometiendo a reflujo la mezcla mientras se elimina el agua a través de un purgador Dean-Stark. El producto intermedio de imidazol resultante (**4c**) se protege es entonces por tratamiento con SEM-C1 en presencia de una base tal como hidruro de sodio o diciclohexilmetilamina en un disolvente tal como THF o DCM. El bromuro de heteroarilo resultante (**4d**) después se convierte en el amino-heterociclilo (**4e**) correspondiente mediante calentamiento en un recipiente sellado con exceso de hidróxido de amonio, en presencia de yoduro de cobre, una base tal como carbonato de potasio y una cantidad catalítica de prolina en DMSO como disolvente. La acilación de **4e** con el ácido alquenoico apropiado y un agente de acoplamiento tal como T3P® o reactivo BOP, o como alternativa, por tratamiento con un cloruro de ácido alquenoico en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, o piridina proporciona el dieno **4f**, que experimenta metátesis de cierre de anillo mediante calentamiento en solución diluida en presencia de ácido p-toluenosulfónico y catalizador de Grubbs de 2ª generación en un disolvente adecuado tal como DCM o DCE para proporcionar el macrociclo (**4g**) correspondiente. Como alternativa, RCM se puede ejecutar en un microondas a temperaturas elevadas sin pTsOH. La reducción del doble enlace seguido de bromación con NBS a temperatura ambiente da **4h**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura con ácido metilborónico o tetrametilestannano y eliminación del grupo protector (PG), proporciona el producto intermedio **4i**. El producto intermedio **4i** se puede convertir en compuestos de la presente invención siguiendo las etapas que se describen en el Esquema 1.

Esquema 4



El esquema 5 describe los productos intermedios en la presente invención en donde el anillo B es un heterociclilo (ejemplo - pirazol). La cloropiridina **3b** experimenta interconversión del grupo protector para proporcionar **5a** que se puede acoplar con 4-nitropirazoles **5b** tras calentamiento con una sal de Pd(II) tal como Pd(OAc)₂ en presencia de un ligando de fosfina y una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como DMF o DMA, tal como se describe por Sames (Goikhman, R., Jacques, T. L. y Sames, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 131:3042 (2009)). La reducción con Zinc/HOAc del nitropirazol, **5c**, seguido de amidación con un ácido carboxílico apropiadamente sustituido, **5d**, proporciona **5e**. La macrociclación se lleva a cabo entonces a través de metátesis de cierre de anillo usando el catalizador de rutenio de 2ª generación de Grubbs para producir **5f**. La hidrogenación de la olefina resultante y la escisión del grupo protector dan la amina **5g**. Los compuestos de las fórmulas **5g** se pueden convertir en compuestos en la presente invención tras el acoplamiento con un derivado de pirimidin-4-ol apropiadamente sustituido, **1b**, de acuerdo con el Esquema 1.

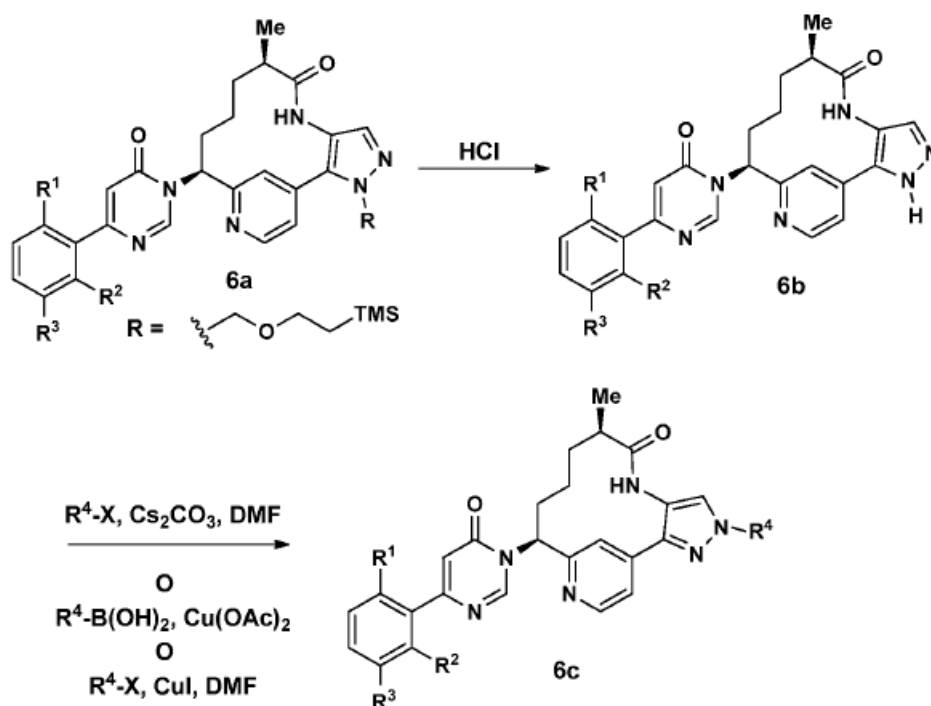
Esquema 5



Los compuestos en la presente invención que portan una sustitución con pirazol regioquímica alterna se pueden sintetizar tal como se muestra en el Esquema 6. Cuando R es un grupo protector apropiado (ejemplo - trimetilsililetoximetilo), la desprotección de **6a** para dar **6b** puede ir seguida de alquilación con un haluro de alquilo en condiciones básicas, tras la reacción con un ácido borónico en presencia de sales de Cu(II) tales como Cu(OAc)₂, o tras la reacción con un yoduro de arilo en presencia de CuI y un ligando de diamina. En la mayor parte de los casos, la alquilación avanza para dar únicamente el producto que se muestra en **6c**. En casos seleccionados, los productos con la regioquímica del pirazol mostrada en el Esquema 5 se forman como un componente minoritario.

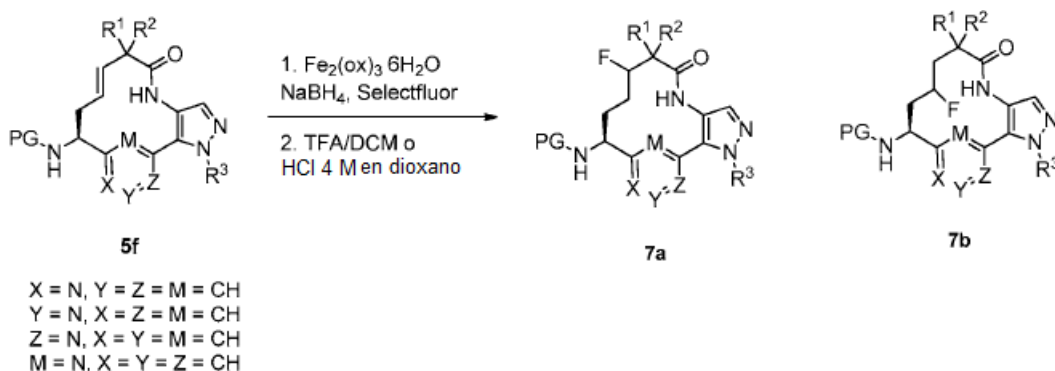
Los compuestos en la presente invención que portan una sustitución con pirazol regioquímica alterna se pueden sintetizar tal como se muestra en el Esquema 6. Cuando R es un grupo protector apropiado (ejemplo - trimetilsililetoximetilo), la desprotección de **6a** para dar **6b** puede ir seguida de alquilación con un haluro de alquilo en condiciones básicas, tras la reacción con un ácido borónico en presencia de sales de Cu(II) tales como Cu(OAc)₂, o tras la reacción con un yoduro de arilo en presencia de CuI y un ligando de diamina. En la mayor parte de los casos, la alquilación avanza para dar únicamente el producto que se muestra en **6c**. En casos seleccionados, los productos con la regioquímica del pirazol mostrada en el Esquema 5 se forman como un componente minoritario.

Esquema 6



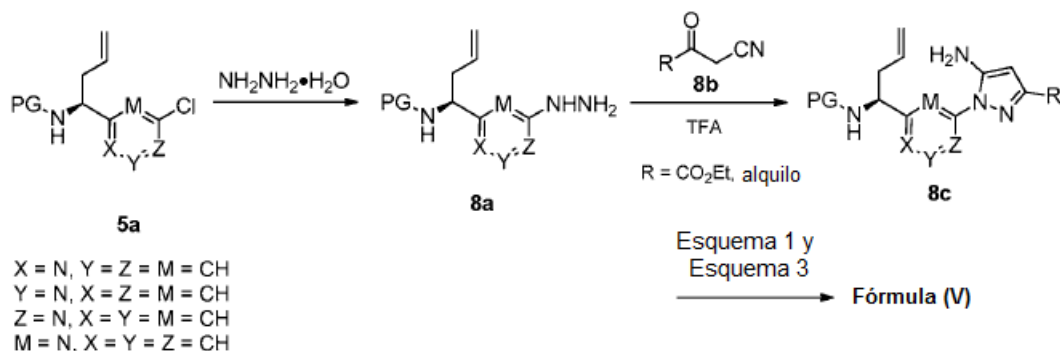
- 5 Los productos intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en donde R^{1a} es -F pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 7. La olefina **5f** se puede someter a hidrofluoración, dando tantos como cuatro fluoruros de alquilo isoméricos. A continuación de la separación de los isómeros, se lleva a cabo la desprotección del grupo protector de amina mediante la acción o bien de TFA o bien de HCl, como se muestra anteriormente en los Esquemas 3 - 5. El producto intermedio **7a** y **7b** se puede elaborar dando compuestos de la
- 10 presente invención de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Esquema 1.

Esquema 7



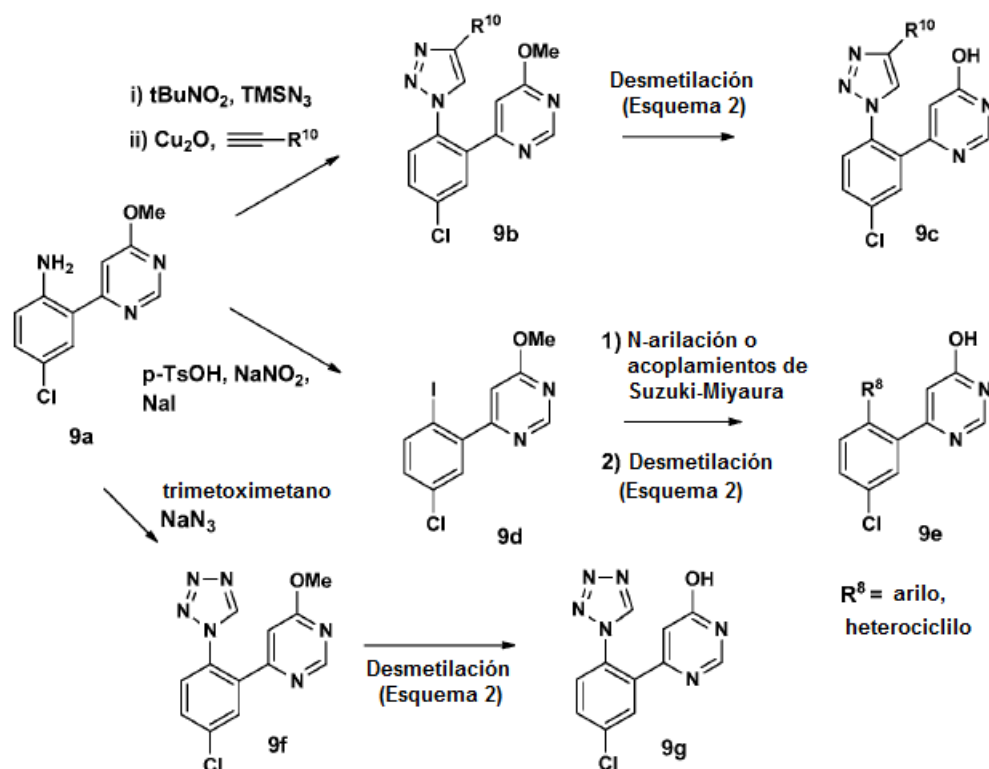
- 15 Los productos intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención que se corresponden con la Fórmula V pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 8. La cloropiridina **5a** se hace reaccionar con hidrazina acuosa para generar hidrazina sustituida **8a**. Esta hidrazina se puede ciclar tras el tratamiento con α -cianocetonas **8b** para producir aminopirazoles **8c**. Estos productos intermedios (**8c**) se pueden elaborar para dar compuestos de la
- 20 presente invención de acuerdo con los procedimientos que se describen en los Esquemas 1 y 3.

Esquema 8



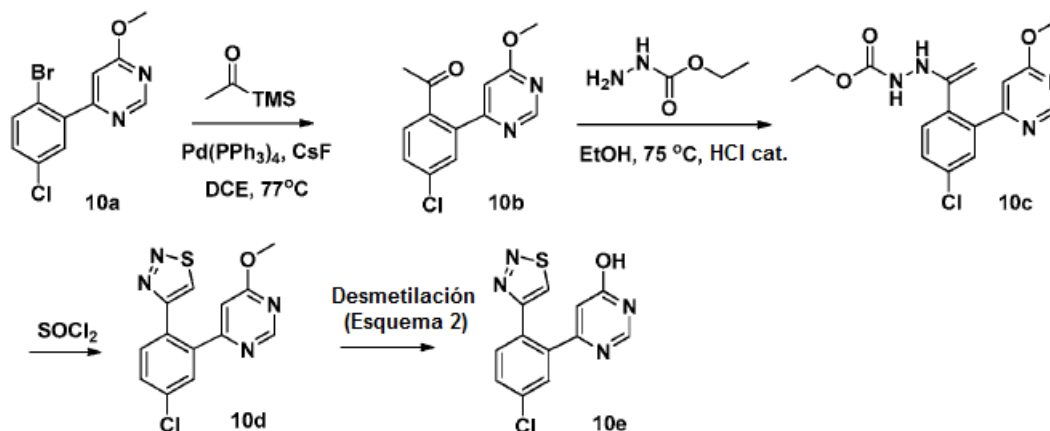
- 5 El esquema 9 describe la síntesis de derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos en donde G¹ es un fenilo sustituido. La Anilina **9a** se puede convertir en un triazol adecuadamente sustituido **9b** en una secuencia de un solo recipiente, dos etapas. Específicamente, la anilina **9a** se convierte en la aril azida *in situ* seguido de cicloadición con un alquino adecuadamente sustituido en presencia de un catalizador de cobre, tal como Cu₂O, para proporcionar **9b**. La desmetilación de **9b** de acuerdo con el Esquema 2 proporciona los derivados de pirimidin-4-ol **9c**. Cuando R¹⁰ es un grupo trimetilsililo, el resto sililo se puede convertir en un cloruro a temperatura elevada con NCS en presencia de gel de sílice. La anilina **9a** se puede convertir en el yoduro **9d** con *p*-TsOH, NaNO₂, y NaI. Someter el yoduro **9d** a varios procesos de N-arilación o acoplamientos de Suzuki-Miyaura, seguido de desmetilación de acuerdo con el Esquema 2, da derivados adicionales de pirimidin-4-ol **9e**. Cuando R⁸ es tetrazol, el producto intermedio **9g** se puede preparar mediante un primer tratamiento de la anilina **9a** con trimetoximetano y azida sódica seguido de desmetilación de acuerdo con el Esquema 2.
- 10
- 15

Esquema 9



- 20 El Esquema 10 describe la síntesis de derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos en donde R⁸ es un tiadiazol. El bromuro **10a** se puede convertir en el compuesto de acetilo **10b** mediante acoplamiento con 1-(trimetilsilil)etanona con catalizador de Pd. **10b** puede reaccionar con hidrazinacarboxilato de etilo para formar **10c**, que tras el tratamiento con SOCl₂ para dar el compuesto de tiadiazol **10d**. El producto intermedio **10e** se puede obtener mediante desmetilación de **10d** de acuerdo con el Esquema 2.
- 25

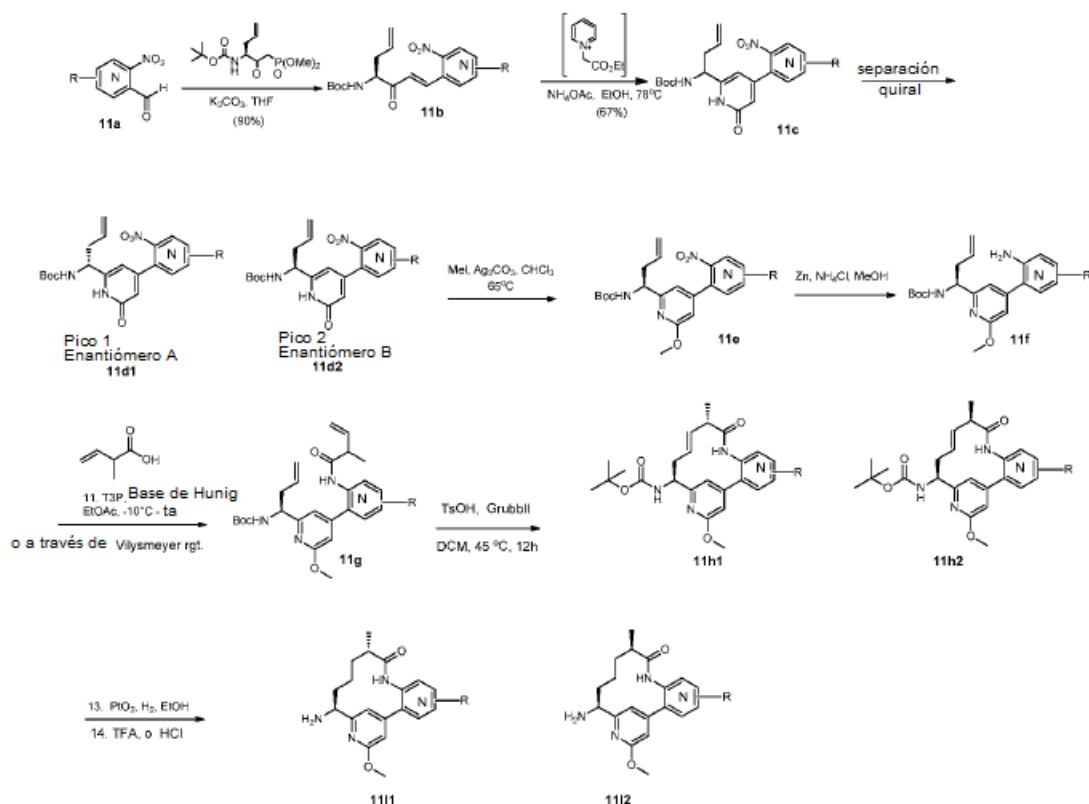
Esquema 10



- 5 La síntesis representativa de compuestos en la presente invención en donde el anillo A es metoxi-piridina se bosqueja en el Esquema 11. Benzaldehído **11a** que se usó en una reacción de Homer-Wadsworth-Emmons con (1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (síntesis que se ha descrito previamente) para dar **11b**. Entonces, la enona **11b** se convirtió en el producto intermedio clave **11c** por tratamiento con NH_4OAc y se separó por cromatografía quiral dando **11d1** y **11d2**. La metilación del producto de separación quiral **11d2** dio 2-metoxi piridina **11e**. La reducción mediada por Zn del grupo nitro dio anilina **11f**. El acoplamiento de la anilina **11f** con el ácido 2-metilbut-3-enoico mediante métodos conocidos en la técnica de síntesis dio como resultado la formación de **11g**. La siguiente metátesis de cierre de anillo formó dos isómeros **11h1** y **11h2**. La hidrogenación y desprotección de **11h1** y **11h2** dieron el producto intermedio crucial **11i1** y **11i2** que se puede acoplar para dar los compuestos de la presente invención.

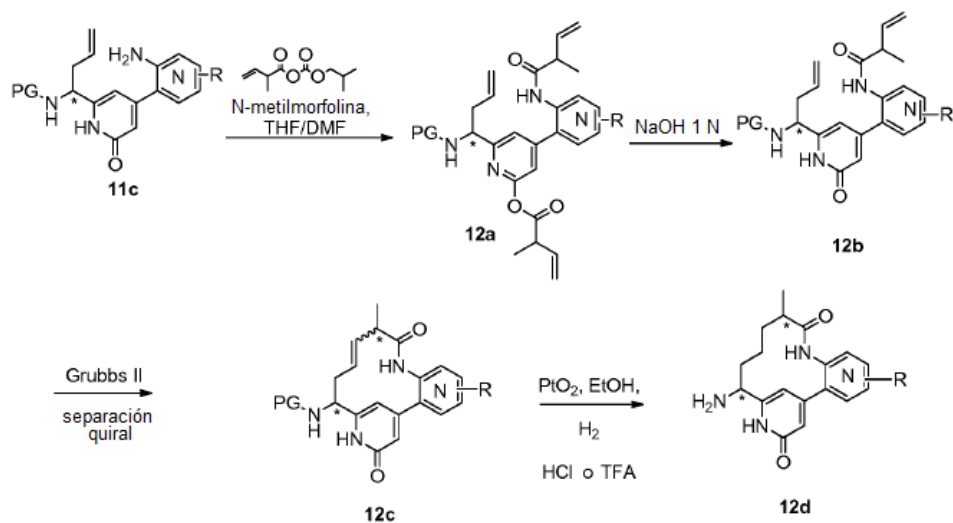
15

Esquema 11



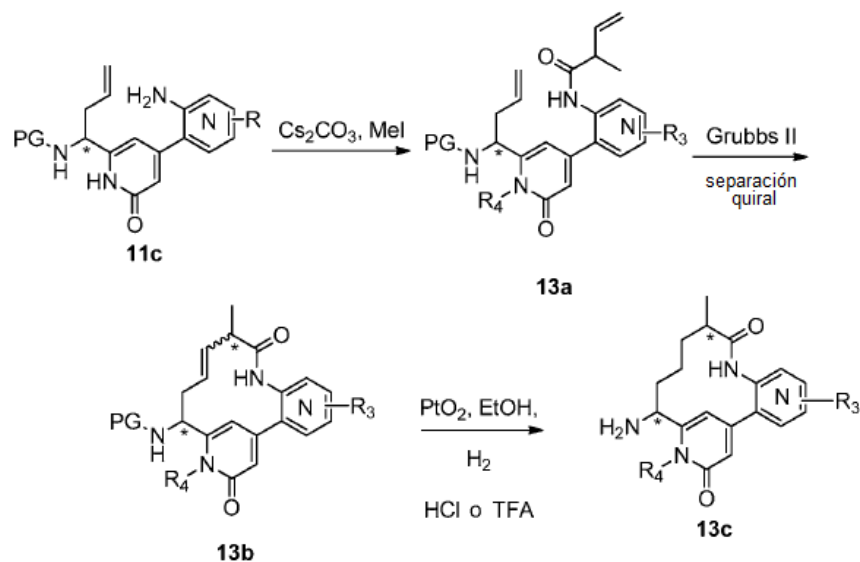
- 20 Los compuestos de piridona correspondientes de la presente invención también se pueden preparar mediante las metodologías bosquejadas en los Esquemas 12 a 14.

Esquema 12

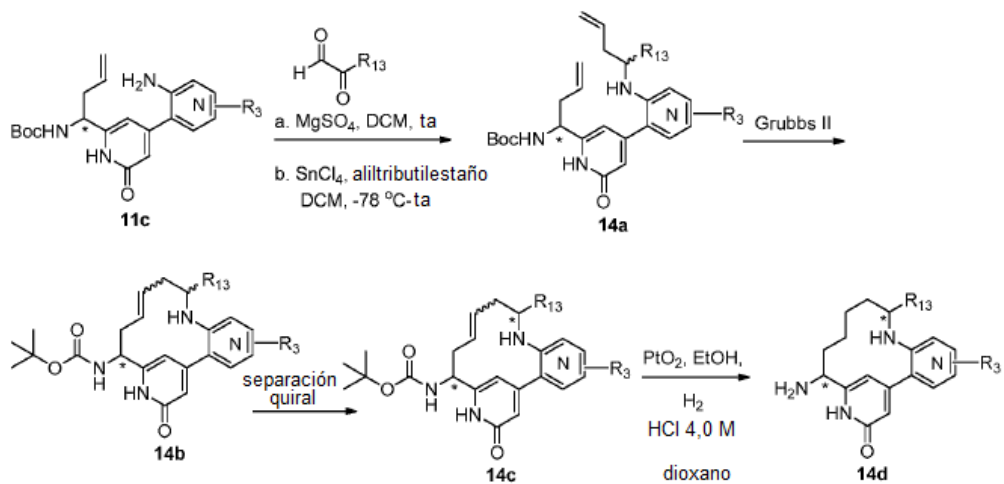


5

Esquema 13



Esquema 14

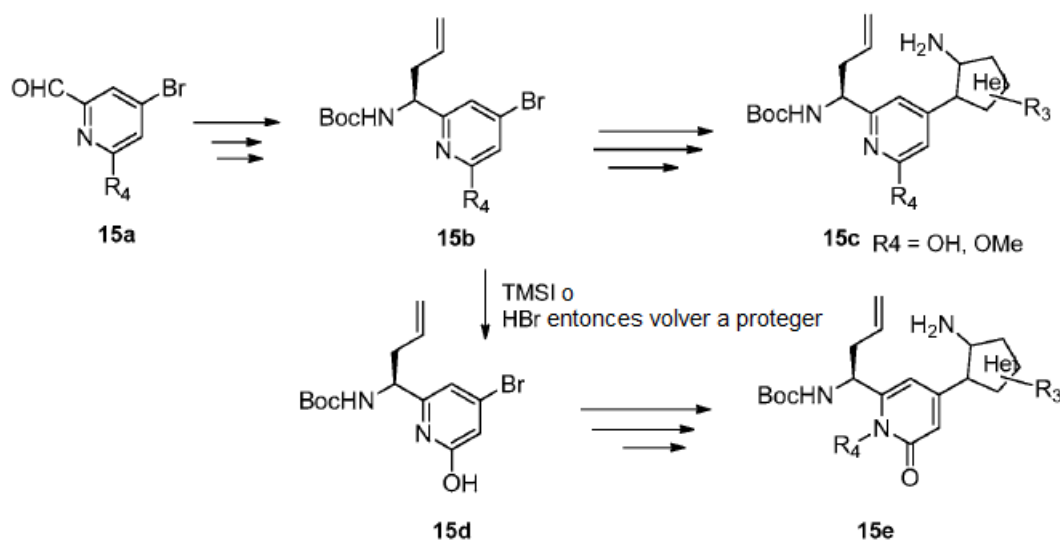


10

Puede accederse también a otros compuestos que contienen azol de la presente invención a través de la parte esquemática que se muestra en el Esquema 15 siguiendo el procedimiento que se bosqueja para los sistemas de anillo de piridina/ona.

5

Esquema 15



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

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

Método A: Columna Waters SunFire (3,5 μm C₁₈, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (0,5 ml/min) del 10 - 100 % de disolvente B durante 12 min y entonces 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).

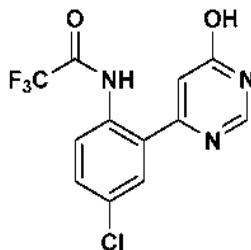
Método B: Waters Acquity UPLC BEH C₁₈, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0 - 100 % durante 3 minutos, entonces una retención de 0,75 minutos a un 100 % B; Flujo: 1,11 ml/min.

Método C: Waters Acquity UPLC BEH C₁₈, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo : agua con 0,1 % de TFA; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo : agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0 - 100 % durante 3 minutos, entonces una retención de 0,75 minutos a un 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min

Método X: Columna ZORBAX® SB C₁₈ (4,6 x 75 mm). Se usó elución en gradiente (2,5 ml/min) desde 0 - 100 % de disolvente B durante 8 min y entonces 100 % de disolvente B durante 2 min. El disolvente A es (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,02 % de H₃PO₄) y el disolvente B es (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,02 % de H₃PO₄, UV 220 nm).

Producto intermedio 1

Preparación de N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



1A. Preparación de N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

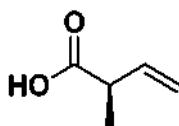
- 5 Et₃N (2,1 ml, 15,3 mmol) se añadió a una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (3 g, 12,7 mmol) y TFAA (2,2 ml, 15,3 mmol) en DCM (100 ml). La solución se agitó durante 1 h a t. a. La solución se concentró entonces a un volumen de aproximadamente 15 ml y se purificó por cromatografía de fase normal sobre gel de sílice (gradiente de hexanos - EtOAc) para producir N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (4 g, 12,06 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

1B. Preparación de N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

- 15 Una solución de color naranja transparente de N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3,2 g, 9,65 mmol) en HOAc (20 ml) y HBr ac. al 48 % (5,5 ml, 48,2 mmol) se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a t. a. y los disolventes se retiraron al vacío. EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ ac. sat. se añadieron al residuo. La capa acuosa se extrajo entonces dos veces con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo se trituró con Et₂O y se filtró para producir N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,2 g, 3,78 mmol, 39,2 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

20 Producto intermedio 2

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



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

- 30 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) gota a gota. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y se agitó durante ~ 2 h. En un matraz separado: A la solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (8,25 g, 46,6 mmol) en THF (126 ml) a -78 °C se añadió nBuLi 2,5 M en hexano (20,49 ml, 51,2 mmol) gota a gota. Después de 35 min, esta reacción se transfirió mediante una cánula a la primera reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, entonces el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo (15 g). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (6,59 g, 55 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 282,1 (M + Na)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,19 (m, 5H), 6,03 - 5,93 (m, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,29 (dd, J = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. El otro diastereómero (R)-4-bencil-3-((S)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (4,6 g, 38 %) también se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 260,1 (M + H)⁺.

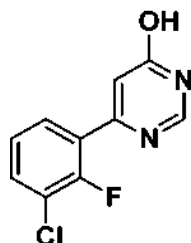
2B. Preparación de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico

- 45 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 gota a gota H₂O₂ ac. al 30 % (9,53 ml, 93 mmol) seguido de LiOH 2 N (23,33 ml, 46,7 mmol). Después de 30 min, la reacción se interrumpió con 25 ml de Na₂SO₃ sat. y 25 ml de NaHCO₃ sat. Después, la reacción se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CHCl₃ (3 x). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH ~ 3 y entonces la misma se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (2,15 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s

a, 1H), 5,94 (ddd, $J = 17,4, 10,1, 7,4$ Hz, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm.

Producto intermedio 3

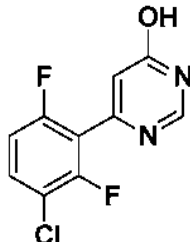
5 Preparación de 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol



Un vial para microondas que contiene 6-cloropirimidin-4-ol (0,100 g, 0,766 mmol), ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (0,534 g, 3,06 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,089 g, 0,077 mmol) se purgó con Ar durante varios min. Entonces se añadieron tolueno desgasificado (1,53 ml) y EtOH (1,53 ml) seguido de DIEA (0,54 ml, 3,06 mmol). El vial se tapó y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. La solución de color naranja transparente resultante se dejó enfriar a t. a. y se formó un precipitado. El sólido de color amarillo se retiró por filtración, aclarando con tolueno / EtOH 1 : 1. Se formó un precipitado en el filtrado. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con tolueno / EtOH 1 : 1 frío, se secó con aire, y se secó al vacío para dar 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,0357 g, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 225,1 ($M + H$)⁺ y 227,1 ($M + 2 + H$)⁺. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,71 (s a, 1H), 8,31 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,87 (ddd, $J = 8,0, 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,36 (td, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H). RMN de ^{19}F (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -117,48.

20 Producto intermedio 4

Preparación de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato



25

4A. Preparación de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metoxipirimidina

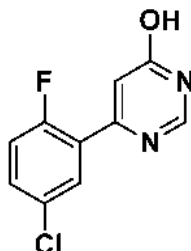
Un matraz que contiene 4-cloro-6-metoxipirimidina (1,0 g, 6,92 mmol), ácido (3-cloro-2,6-difluorofenil)borónico (1,996 g, 10,38 mmol) y precatalizador de XPhos de 2ª generación (0,272 g, 0,346 mmol) se purgó con Ar durante varios min, entonces se añadieron THF desgasificado (13,84 ml) y K_3PO_4 0,5 M desgasificado (27,7 ml, 13,84 mmol). La mezcla de reacción de color rosa turbia resultante se agitó vigorosamente a t. a. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color naranja parduzco que pesó 1,5 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,242 g, 13,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 257,0 ($M + H$)⁺ y 259,0 ($M + 2 + H$)⁺. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,17 (td, $J = 9,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 4,07 (s, 3H). RMN de ^{19}F (471 MHz, CD_3OD) δ -115,84 (d, $J = 4,3$ Hz), -116,49 (d, $J = 5,7$ Hz).

40 4B. Preparación de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol

Una solución transparente de color amarillo de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,240 g, 0,935 mmol) en AcOH (9,35 ml) y HBr ac. al 48 % (5,29 ml, 46,8 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a t. a. y entonces la misma se concentró para dar un sólido de color amarillo. Et_2O (10 ml) se añadió dando como resultado una suspensión. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con Et_2O , se secó con aire, y después se secó al vacío para dar 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (0,258 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 243,0 ($M + H$)⁺ y 245,0 ($M + 2 + H$)⁺. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,33 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,77 (td, $J = 8,7, 5,6$ Hz, 1H), 7,32 (td, $J = 9,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H). RMN de ^{19}F (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -113,79 (d, $J = 4,3$ Hz), -113,88 (d, $J = 5,7$ Hz).

Producto intermedio 5

Preparación de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol



5

5A. Preparación de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina

Un vial para microondas que contiene 4-cloro-6-metoxipirimidina (0,290 g, 2,007 mmol), ácido (5-cloro-2-fluorofenil)borónico (0,35 g, 2,007 mmol) y Na_2CO_3 (0,213 g, 2,007 mmol) en DME (10 ml), EtOH (1,250 ml) y agua (1,250 ml) se purgó con N_2 durante varios min. Entonces se añadió producto de adición de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,082 g, 0,100 mmol) y el vial se tapó. La reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró entonces para dar un residuo de color naranja parduzco. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (400 mg, 84 % de rendimiento) en forma de cristales de color blanco. MS (ESI) m/z : 239,3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 6,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 8,8, 4,2, 2,9$ Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 10,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

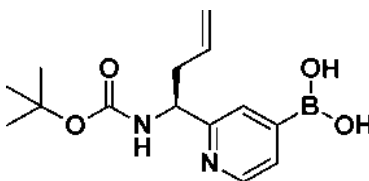
20

5B. Preparación de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol

Una solución transparente de color amarillo de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (300 mg, 1,257 mmol) en AcOH (12,57 ml) y HBr ac. al 48 % (7 ml, 61,9 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 0,5 h, la reacción se enfrió a t. a. y se concentró a alto vacío a sequedad. Al residuo se añadió NaHCO_3 sat. cuidadosamente para dar una suspensión. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua, una pequeña cantidad de acetona y se secó con aire para dar 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (140 mg, 36,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 225,2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,73 (s a, 1H), 8,33 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 6,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 6,6, 4,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 11,1, 8,9$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H).

30

Producto intermedio 6

Preparación de ácido (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico

35 6A. Preparación de 4-cloro-2-[(E)-2-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina

A una solución de S-(-)-*t*-butil-sulfinamida (0,856 g, 7,06 mmol) en DCM (14,1 ml) se añadió secuencialmente CuSO_4 (2,481 g, 15,54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído (1,0 g, 7,06 mmol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a t. a. Después de 3 h, la suspensión de color pardo se filtró a través de CELITE®, eluyendo con DCM, para dar un filtrado transparente de color pardo. La concentración del filtrado dio un aceite de color pardo que pesó 1,85 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1,31 g de 4-cloro-2-[(E)-2-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina en forma de un aceite transparente de color amarillo. MS (ESI) m/z : 245,0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

45

6B. Preparación de (S)-N-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una mezcla enfriada (0 - 5 °C) de InCl_3 (13,56 g, 61,3 mmol) en THF (170 ml) se añadió gota a gota durante 30 min bromuro de alilmagnesio 1 M en Et_2O (62 ml, 61,3 mmol). La reacción se dejó calentar a t. a. Después de 1 h a t. a., se añadió una solución de cloro-2-[(E)-2-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina (10 g, 40,9 mmol) en EtOH (170 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró al vacío a 50 - 55 °C. El material en bruto se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar (S)-N-((S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,5 g, 106 %) en

forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z: 287,2 (M + H)⁺.

6C. Preparación de 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

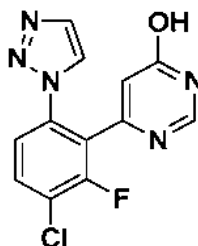
5 (S)-N-((S)-1-(4-Cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (75 g, 261 mmol) se disolvió en MeOH (1500 ml). Se añadió HCl ac. 6 N (750 ml, 4,5 mol). La reacción se agitó a t. a. durante 3 h y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (2 l), se lavó con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se basificó con solución de Na₂CO₃ sat. y después se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío a 50 - 55 °C para dar el producto en bruto (43 g, 90 %). MS (ESI) m/z: 183,2 (M + H)⁺. El producto en bruto (42 g, 230 mmol) se disolvió en DCM (420 ml) y se
10 añadió Et₃N (32,1 ml, 230 mmol) seguido de la adición gota a gota de Boc₂O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 3 h. La reacción se diluyó con DCM (1 l), se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó entonces usando cromatografía sobre gel de sílice para dar 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (61 g, 86 %) en
15 forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 283,2 (M + H)⁺.

6D. Preparación de trifluoroacetato de ácido (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico

A una solución de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,198 g, 5,30 mmol) y 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (1,0 g, 3,54 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 23, en DMSO (10 ml) se añadió KOAc (1,041 g, 10,61 mmol) y producto de adición de PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (0,289 g, 0,354 mmol). La reacción se purgó con Ar durante 10 min. La mezcla de reacción se selló entonces y se agitó durante 12 h a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y entonces la misma se diluyó con EtOAc y se lavó con
20 agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el trifluoroacetato de ácido (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico (1,1 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 293,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 5,8, 0,6 Hz, 1H), 5,79 (ddt, J = 17,1, 10,2, 7,1 Hz, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 2H), 4,86 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 1,40 (s a, 9H) ppm.

30 Producto intermedio 7

Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol



35

7A. Preparación de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una suspensión enfriada (-10 °C) de 4-cloro-3-fluoroanilina (10,67 g, 73,3 mmol) y Na₂CO₃ (13,21 g, 125 mmol) en Et₂O (300 ml) se añadió gota a gota TFAA (12,23 ml, 88 mmol). La mezcla se dejó calentar a t. a. durante una noche. La mezcla se diluyó con hexano (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua enfriada con hielo, NaHCO₃ ac. al 10 %, y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, 96 % de rendimiento), en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 242,1 (M + H)⁺.

45

7B. Preparación de ácido (3-cloro-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)borónico

A una solución incolora transparente enfriada (-78 °C) de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,500 g, 2,070 mmol) en THF (8,28 ml) se añadió gota a gota nBuLi 2,5 M en hexano (1,74 ml, 4,35 mmol) a lo largo de 15 min manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. La solución de color amarillo transparente resultante se agitó a -78 °C durante 10 min. La reacción se dejó calentar a -50 °C a lo largo de 1 h. Después, la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió B(O-*i*Pr)₃ (1,051 ml, 4,55 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y entonces el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a t. a. y se agitó a t. a. durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5 °C y entonces se inactivó con la adición gota a gota de HCl 1,0 M (5 ml) seguido de la adición de agua (5 ml). La mezcla de reacción de color amarillo turbia resultante se agitó a t. a. durante 45 min. La reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color naranja pálido. El sólido se repartió entre

50

55

THF (10 ml) y HCl 0,5 M (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 4 h. Las capas se separaron entonces y la capa acuosa transparente e incolora se concentró para dar ácido (3-cloro-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)borónico (0,1599 g, 34,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 189,9 [M + H]⁺.

5

7C. Preparación de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina

4-Cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Producto intermedio 3 usando ácido (3-cloro-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)borónico. MS (ESI) m/z: 253,9 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 8,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 3,0, 1,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -119,92 (s, 1F).

10

7D. Preparación de trifluoroacetato de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

En un vial para microondas, 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,045 g, 0,177 mmol) en CH₃CN (1,8 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió nitrito de isoamilo (0,036 ml, 0,266 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,035 ml, 0,266 mmol). Se observó un desprendimiento de gas. Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. Después de 1 h, se añadió trimetilsililacetileno (0,076 ml, 0,532 mmol). El septo se substituyó con un tapón para microondas y se selló. La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante un total de 4 h. La reacción se concentró casi a sequedad y se purificó entonces por cromatografía de fase inversa para dar 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (27 mg, 0,088 mmol) en forma de un vidrio transparente. MS (ESI) m/z: 306,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,06 (s, 3H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -76,02 (s), -112,27 (s).

25

7E. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

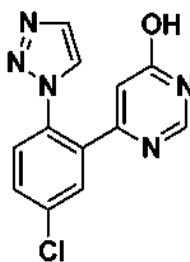
6-(3-Cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Producto intermedio 5 para la síntesis de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, mediante la substitución de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina con 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina. MS (ESI) m/z: 292,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H).

30

Producto intermedio 8

35

Preparación de 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol



8A. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina

4-Cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Producto intermedio 5, mediante la substitución de ácido (5-cloro-2-fluorofenil)borónico con 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. MS (ESI) m/z: 236,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

45

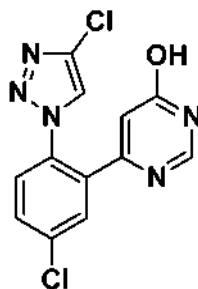
8B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

6-(5-Cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol se sintetizó de acuerdo con los procedimientos que se describen para la síntesis de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, mediante la substitución de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina con 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina. MS (ESI) m/z: 274,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 6,39 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

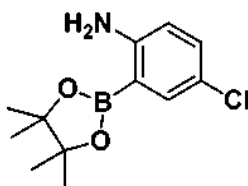
50

Producto intermedio 9

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



9A. Preparación de 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



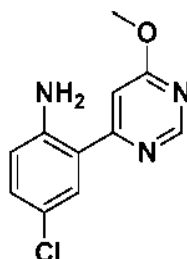
5

En un vial para microondas de 20 ml se añadió 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), producto de adición de Pd(dppf)Cl₂ - CH₂Cl₂ (0,32 g, 0,44 mmol) y DMSO (9 ml). La suspensión resultante se purgó con N₂, se tapó y se calentó a 80 °C durante 22 h. La reacción se enfrió a t. a. Se añadió agua para disolver las sales, entonces la reacción se filtró. El sólido restante se suspendió en DCM y el sólido insoluble se filtró. El filtrado se concentró y se purificó entonces por cromatografía de fase normal para dar 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,15 g, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 172,3 (M - C₆H₁₀ + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

10

15

9B. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina



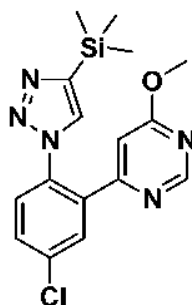
20

25

30

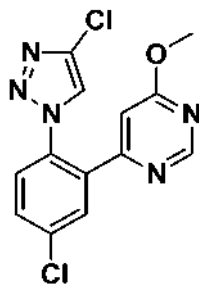
Un matraz de fondo redondo que contiene 4-cloro-6-metoxipirimidina (3,13 g, 21,62 mmol), 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7,31 g, 21,62 mmol), Na₂CO₃ (2,29 g, 21,62 mmol), DME (86 ml), EtOH (10,81 ml) y agua (10,81 ml) se equipó con un condensador. La mezcla se purgó con Ar durante varios min entonces se añadió producto de adición de Pd(dppf)Cl₂ - CH₂Cl₂ (1,77 g, 2,16 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a t. a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,86 g, 56,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 236,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

9C. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina



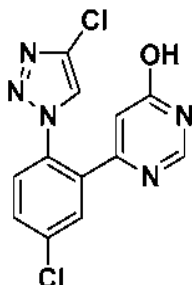
A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,5 g, 6,36 mmol) en ACN (90 ml) a 0 °C se añadió nitrito de 3-metilbutilo (1,28 ml, 9,55 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (1,26 ml, 9,55 mmol). Se observó un desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. Después de 1 h, se añadieron etiniltrimetilsilano (2,72 ml, 19,09 mmol) y Cu₂O (0,09 g, 0,64 mmol) y la reacción se agitó durante una 1 h más. La reacción se repartió en EtOAc y NH₄Cl sat., y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 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) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 360,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

9D. 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 añadió 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. Entonces, la reacción se filtró para retirar el gel de sílice y el gel de sílice recogido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2 x) y salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (0,90 g, 64,5 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) m/z: 322,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

9E. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol

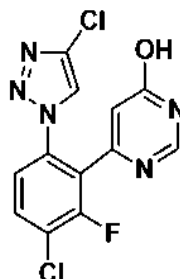


A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (900 mg, 2,79 mmol) en AcOH (6 ml) se añadió HBr ac. al 48 % (3 ml, 26,5 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y se repartió entonces entre EtOAc y NaHCO₃ sat. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron, y entonces el residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O para dar 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (610 mg, 70,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 308,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

Producto intermedio 10

5 Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol



10A. Preparación de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

10

A una suspensión de 4-cloro-3-fluoroanilina (10,67 g, 73,3 mmol) y Na_2CO_3 (24,5 g, 125 mmol) en Et_2O (300 ml) a -10°C bajo una atmósfera de N_2 se añadió TFAA (12,23 ml, 88 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó calentar a t. a. y después se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua enfriada con hielo, NaHCO_3 ac. al 10 %, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. Un sólido de color amarillo pálido se obtuvo como N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, 96 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 242,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

15

10B. Preparación de ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico

20

A una solución incolora transparente enfriada (-78°C) de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (5 g, 20,70 mmol) en THF (69,0 ml) se añadió gota a gota BuLi 2,5 M en hexano (16,56 ml, 41,4 mmol) a lo largo de 15 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C . La solución de color amarillo transparente resultante se agitó a -78°C durante 10 min, entonces la reacción se dejó calentar a -50°C a lo largo de 1 h. La solución de color pardo transparente resultante se enfrió a -78°C y entonces se añadió $\text{B}(\text{O}-i\text{Pr})_3$ (10,51 ml, 45,5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -78°C durante 10 min, y entonces el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a t. a. La suspensión de color naranja resultante se agitó a t. a. durante 2 h, se enfrió entonces en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1 h y se enfrió entonces a t. a. La reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico (3 g, 76,6 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 190,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

25

30

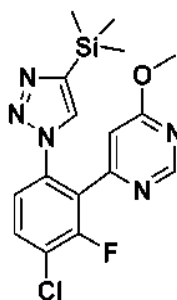
10C. Preparación de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina

35

La reacción se realizó en una botella de presión de 350 ml. Una solución de 4-cloro-6-metoxipirimidina (1,784 g, 12,34 mmol), ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico (3,3 g, 12,34 mmol) en tolueno (25 ml) y EtOH (25 ml) se purgó con N_2 durante varios min. Se añadieron DIEA (4,31 ml, 24,68 mmol) seguido de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,426 g, 1,234 mmol). El matraz se tapó y la reacción se calentó a 120°C durante 2 h, se enfrió entonces a t. a., y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2 g, 45,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 254,0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

40

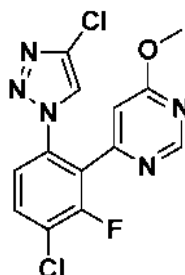
10D. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina



45 A una solución de color amarillo transparente enfriada (0°C), de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,1

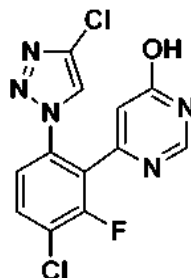
g, 8,28 mmol) en ACN (118 ml) se añadió nitrito de isoamilo (1,67 ml, 12,42 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (1,63 ml, 12,42 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. Después de 2 h, se añadieron etiniltrimetilsilano (3,54 ml, 24,84 mmol) y CU₂O (0,118 g, 0,83 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 1,5 h. La reacción después se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/z: 378,1 (M + H)⁺.

10E. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina



En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y un condensador se añadió 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, 7,17 mmol), NCS (3,35 g, 25,1 mmol) y gel de sílice (10,77 g, 179 mmol), seguido de ACN (47,8 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, y se enfrió entonces a t. a. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat., agua y salmuera, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (1,05 g, 43,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 340,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

10F. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol.



Una solución transparente de color amarillo de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (1,05 g, 3,09 mmol) en HOAc (15,43 ml) y HBr ac. al 48 % (17,46 ml, 154 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y se enfrió entonces a t. a. y se concentró. La goma de color amarillo se suspendió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió Et₂O (10 ml), y la suspensión resultante se sonicó, entonces se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (2 ml), se secó con aire con succión para dar 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,79 g, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 326,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,08 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H).

Producto intermedio 11

Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol



11A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

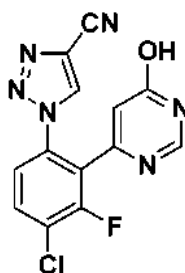
5 A una solución de color amarillo transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,2 g, 0,79 mmol) en ACN (11,26 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,16 ml, 1,18 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,16 ml, 1,18 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. Después de 2 h, se añadió Cu₂O (0,011 g, 0,079 mmol). Se burbujeó gas 3,3,3-trifluoroprop-1-ino (0,5 ml, 0,79 mmol) a través de la reacción durante 5 min, entonces la reacción se tapó y se agitó a t. a. Después de 10 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,24 g, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 374,3 (M + H)⁺.

15 11B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

Una solución transparente de color amarillo de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,1 g, 0,268 mmol) en HOAc (1,34 ml) y HBr ac. al 48 % (1,51 ml, 13,38 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y se enfrió entonces a t. a. y se concentró. La goma de color amarillo se suspendió con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió Et₂O (3 ml) y la suspensión resultante se sonicó, entonces se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (2 ml), se secó con aire con succión para dar 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,07 g, 72,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 360,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,61 (s a, 1H).

25 Producto intermedio 12

Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



30 12A. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

35 A una solución de color amarillo transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1 g, 3,94 mmol) en ACN (56,3 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,79 ml, 5,91 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,79 ml, 5,91 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. y se agitó a t. a. durante 1 h. Después, se añadieron propiolamida (0,817 g, 11,83 mmol) y Cu₂O (0,056 g, 0,394 mmol). Después de 1 h, la reacción turbia de color amarillo se diluyó con EtOAc, y se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo. Se añadió DCM (10 ml) y la mezcla resultante se sonicó. La suspensión se filtró y el sólido se secó con aire. Un sólido de color amarillo se obtuvo como 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1,003 g, 73,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 349,0 (M + H)⁺.

45 12B. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

A una suspensión de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1,003 g,

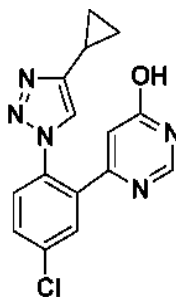
2,88 mmol) en EtOAc (13 ml) se añadió TEA (1,20 ml, 8,63 mmol), seguido de la adición gota a gota de T3P® (50 % en EtOAc) (5,14 ml, 8,63 mmol). La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min y entonces la misma se enfrió a t. a. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,815 g, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 331,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 1,9, 1,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

10 12C. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

A una suspensión de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,81 g, 2,449 mmol) en ACN (16,33 ml) se añadió TMSI (2,00 ml, 14,70 mmol) a t. a. entonces la solución transparente se calentó a 50 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a t. a. La reacción se vertió en una solución de Na₂S₂O₃ al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se suspendió en DCM (20 ml), se filtró, y el sólido se aclaró con DCM, y se secó con aire para dar 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,73 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 317,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -114,93 (s, 1F).

Producto intermedio 13

Preparación de bromhidrato de 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol



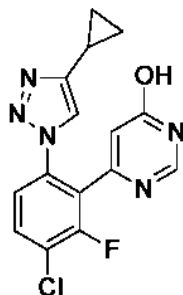
13A. Preparación de 4-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

A una solución de color amarillo transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,100 g, 0,42 mmol) en ACN (6,06 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,086 ml, 0,64 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,084 ml, 0,64 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. y la reacción se agitó a t. a. durante 1 h. Después, se añadieron etilciclopropano (0,120 g, 1,27 mmol) y Cu₂O (6,07 mg, 0,042 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, entonces la reacción se enfrió a t. a. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal y entonces cromatografía de fase inversa dio 4-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,024 g, 17,3 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 328,1 (M + H)⁺. RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,96 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,02 - 0,95 (m, 2H), 0,88 - 0,81 (m, 2H).

13B. Preparación de bromhidrato de 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol.

Una solución transparente de color amarillo de 4-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,024 g, 0,073 mmol) en HOAc (0,73 ml) y HBr ac. al 48 % (0,41 ml, 3,66 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y se enfrió entonces a t. a. y se concentró. La goma de color amarillo se suspendió en EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió Et₂O (3 ml), se sonicó, y se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (2 ml), se secó con aire con succión para dar bromhidrato de 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,03 g, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 314,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,91 - 0,84 (m, 2H).

Producto intermedio 14

Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol

5

14A. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina

A una solución de color amarillo transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,100 g, 0,39 mmol) en ACN (5,6 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,079 ml, 0,59 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,078 ml, 0,59 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. Después de 1 h, se añadieron etilciclopropano (0,112 g, 1,18 mmol) y Cu₂O (5,64 mg, 0,039 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, entonces la reacción se enfrió a t. a. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, 36,7 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 346,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,76 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,90 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H).

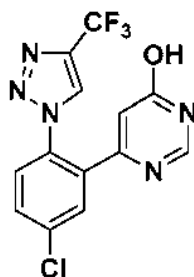
20

14B. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol

Una solución transparente de color amarillo de 4-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, 0,145 mmol) en HOAc (1,45 ml) y HBr ac. al 48 % (0,82 ml, 7,23 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y entonces la reacción se enfrió a t. a. y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,04 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 332,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,50 - 6,47 (m, 1H), 1,97 (tt, *J* = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,01 - 0,95 (m, 2H), 0,81 - 0,75 (m, 2H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -115,39 (s).

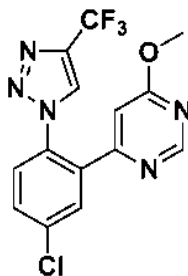
30

Producto intermedio 15

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

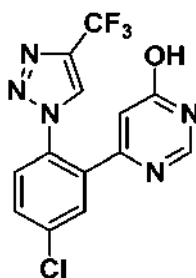
35

15A. Preparación de 4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-metoxipirimidina



A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,0 g, 4,24 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9B, en ACN (60,6 ml) a 0 °C se añadió nitrito de 3-metilbutilo (0,86 ml, 6,36 mmol) seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,84 ml, 6,36 mmol). Se observó un desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. Después de 2 h, se añadió Cu₂O (61 mg, 0,42 mmol) seguido de un burbujeo lento de gas 3,3,3-trifluoroprop-1-ino durante un periodo de 5 min. Después de 10 min más, la reacción se repartió entre DCM y NH₄Cl sat. y entonces las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,46 g, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 356,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -61,10 (s).

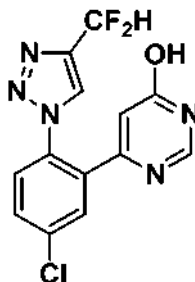
15B. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol



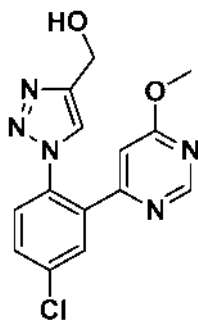
A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,46 g, 4,10 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió HBr ac. al 48 % (5 ml, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y se repartió entonces entre EtOAc y NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se redujo al vacío hasta que comenzó a formarse algo de sólido. La suspensión resultante se trituró con Et₂O. El sólido se filtró y se lavó con Et₂O para dar 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (1 g, 71,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 342,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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 de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -62,61 (s).

Producto intermedio 16

Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol

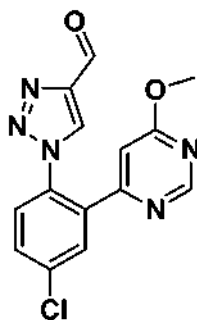


16A. Preparación de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol



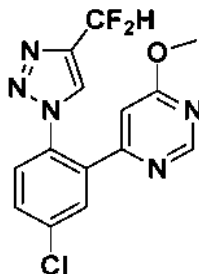
{1-[4-Cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (0,44 g, 52,5 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe para la preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina, tal como se describe en el Producto intermedio 9C, mediante la sustitución de etiniltrimetilsilano con alcohol propargílico (0,38 ml, 6,36 mmol). MS (ESI) m/z : 318,3 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 6,42 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H).

16B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído



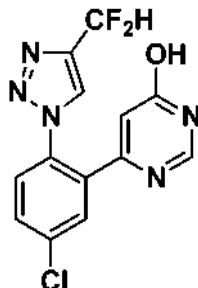
A una solución de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (9S mg, 0,3 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió IBX (92 mg, 0,33 mmol) y la reacción se agitó a t. a. durante 14 h. Se añadieron agua y NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase normal para dar 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (82 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 316,3 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,16 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

16C. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina



A una solución de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (427 mg, 1,35 mmol) en DCM (30 ml) se añadió DAST (0,54 ml, 4,1 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a t. a. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (441 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 338,3 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 6,89 (t, $J = 54,6$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,03 - 3,87 (m, 3H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -112,40 (s).

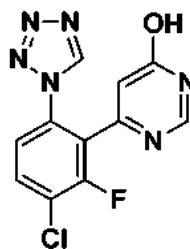
16D. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol



- 5 6-{5-Cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (370 mg, 88 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe para la preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, tal como se describe en el Producto intermedio 9E, mediante la sustitución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina con 4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (441 mg, 1,31 mmol). MS (ESI) *m/z*: 324,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 54,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -112,69 (s).

Producto intermedio 17

- 15 Preparación de 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol



17A. Preparación de 4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina

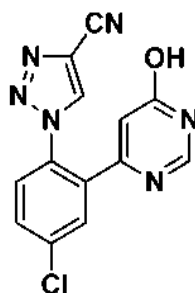
- 20 4-Cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (300 mg, 1,183 mmol) disuelta en AcOH (3 ml) se añadió trimetoximatano (377 mg, 3,55 mmol), se agitó a t. a. Después de 30 min, se añadió NaN₃ (231 mg, 3,55 mmol) y se agitó a t. a. durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y se formó un precipitado. La mezcla se filtró para recoger el residuo sólido, y el filtrado se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto, que se combinó entonces con el residuo sólido original que se recogió. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (367 mg, 100 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 307,08 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 1,9, 1,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

30 17B. Preparación de 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol

- A una solución de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (50 mg, 0,163 mmol), NaI (244 mg, 1,630 mmol) disuelta en ACN (1,6 ml) se añadió TMSCl (0,2 ml, 1,630 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a t. a. durante 23 h. A la mezcla de reacción se añadió CELITE®, la pasta se filtró y las fracciones orgánicas recogidas se concentraron para producir un sólido en bruto. La purificación por cromatografía de fase normal, seguido de tritución con Et₂O, dio 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (46 mg, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 293,08 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H).

Producto intermedio 18

Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



18A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



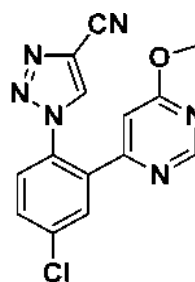
5

1-[4-Cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (300 mg, 80 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe para la preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina, tal como se describe en el Producto intermedio 9C, mediante la sustitución de etiniltrimetilsilano con prop-2-inamida (176 mg, 2,55 mmol). MS (ESI) m/z: 331,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,66 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H).

10

18B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

15

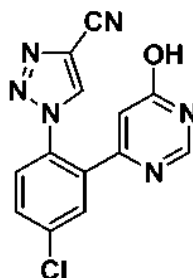


20

25

A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (91 mg, 0,28 mmol) y TEA (115 µl, 0,83 mmol) en EtOAc (6,88 ml) se añadió T3P® (50 % en EtOAc) (0,49 ml, 0,83 mmol) gota a gota. La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. Se añadieron TEA adicional (115 µl, 0,83 mmol) y T3P® (50 % en EtOAc) (0,49 ml, 0,83 mmol) y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min más. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (91 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 313,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

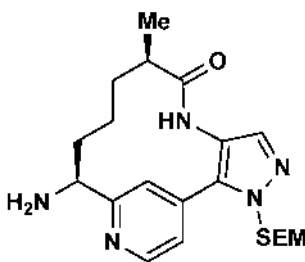
18C. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (91 mg, 0,29 mmol) en ACN (3 ml) se añadió TMSI (0,2 ml, 1,47 mmol) a t. a. y la solución se calentó a 50 °C durante 15 h. La reacción se vertió en Na₂S₂O₃ al 10 % y NaHCO₃ sat. se extrajo entonces con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. En reposo, precipitó un sólido a partir de la capa orgánica. El sólido se filtró y se aclaró con EtOAc y se secó con aire para dar 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (60 mg, 69,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 299,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H).

Producto intermedio 19

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



19A. 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) seguido de la adición gota a gota de SEM-Cl (12,55 ml, 70,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar entonces de forma gradual a t. a. y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para producir 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol en forma de un aceite transparente (2,4 g, 21 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

19B. 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 lavado abundantemente con N₂ se añadió (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 23, (1,9 g, 6,00 mmol), 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 41A, (1,6 g, 6,60 mmol), di(adamant-1-il)(butil)fosfina (0,323 g, 0,90 mmol), PvOH (0,209 ml, 1,80 mmol) y K₂CO₃ (2,48 g, 17,9 mmol). A la mezcla anterior se añadió entonces N,N-dimetilacetamida (45 ml) y el vial se purgó con N₂ durante 5 min. A esta mezcla se añadió entonces Pd(OAc)₂ (0,135 g, 0,600 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con N₂. El vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se repartió entre 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 sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó entonces usando cromatografía de fase normal para producir (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) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) m/z: 524,2 (M + H)⁺.

19C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-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)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-

bencilo (1,92 g, 3,68 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 41B, en MeOH (20 ml) y AcOH (2 ml) se calentó a 40 °C. A la solución transparente anterior se añadió entonces lentamente Zn (0,481 g, 7,35 mmol, en 3 porciones (50 : 25 : 25 %)) y se dejó agitar a la misma temperatura durante 5 min. La mezcla de reacción se controló por LCMS y una vez se había completado, a la mezcla de reacción enfriada se añadió 2,0 g de K₂CO₃ (1 g para 1 ml de AcOH) y 2 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min entonces se filtró sobre una capa de CELITE® y se concentró para producir el producto en bruto. El producto en bruto se repartió entonces entre EtOAc (30 ml) y una solución de NaHCO₃ sat. (15 ml). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó entonces usando cromatografía de fase normal para producir (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (1,15 g, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 494,4 (M + H)⁺.

19D. Preparación de ((S)-1-(4-(4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas lavado abundantemente con N₂ se añadió una solución de (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (1,15 g, 2,33 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 41C, y EtOAc (15 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se añadieron ácido (R)-2-metilbut-3-enoico, tal como se prepara en el Producto intermedio 2, (350 mg, 3,49 mmol), piridina (0,564 ml, 6,99 mmol) y T3P® (2,77 ml, 4,66 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a t. a. y entonces agitar 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 sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc dio ((S)-1-(4-(4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-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]⁺.

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

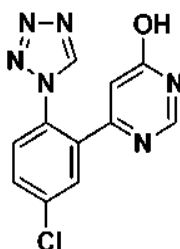
A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml lavado abundantemente con N₂ se añadió una solución de ((S)-1-(4-(4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (1,12 g, 1,945 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 41D, en DCE (18 ml). La solución se roció con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (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 enfriar a t. a., el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para producir N-[(9R,10E,13S)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo (477 mg, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z: 548,3 [M + H]⁺.

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

Se añadió Pd/C (0,93 g, 0,871 mmol) a un matraz de hidrogenación de Parr de 250 ml que contiene una solución de N-[(9R,10E,13S)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo (477 mg, 0,871 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 41E, en EtOH (20 ml). El matraz se purgó con N₂ y se presurizó a 55 psi de H₂ y se dejó agitar durante 4 h. La reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y se concentró para producir (9R,13S)-13-amino-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (245 mg, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z: 416,4 [M + H]⁺.

Producto intermedio 20

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



20A. Preparación de 4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina

5 A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,507 g, 2,151 mmol) disuelta en AcOH (5,4 ml) se añadió trimetoximatano (0,685 g, 6,45 mmol) y la solución resultante se agitó a t. a. durante 30 min. Después de ese tiempo, se añadió NaN₃ (0,420 g, 6,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 16 h. Se añadió agua para formar un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc, que se lavó entonces con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto. El residuo sólido combinado se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,59 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 289,08 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

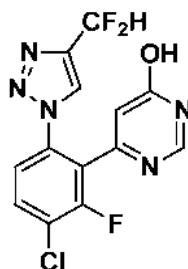
20B. Preparación de 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol

15 A una solución de 4-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,59 g, 2,044 mmol), NaI (3,06 g, 20,44 mmol) en ACN (20,44 ml) se añadió TMSCl (2,6 ml, 20,44 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 16 h. Se añadió CELITE® a la mezcla de reacción, la pasta se filtró y se concentró para dar una mezcla sólida en bruto. El sólido se purificó por cromatografía de fase normal, entonces se recrystalizó a partir de EtOAc para dar 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (370 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 275,08 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (s a, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,97 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 6,48 (d, J = 0,7 Hz, 1H).

Producto intermedio 21

25

Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol



30 21A. Preparación de (1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol

A una solución de color amarillo transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,058 g, 4,17 mmol) en ACN (59,6 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,84 ml, 6,26 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,82 ml, 6,26 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. Se añadieron alcohol propargílico (0,75 ml, 12,51 mmol) y Cu₂O (0,060 g, 0,42 mmol). Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar (1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (0,8 g, 57,1 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) m/z: 336,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 12 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,18 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

21B. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído

45 A la solución de (1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (0,8 g, 2,38 mmol) en DMSO (9,53 ml) se añadió IBX (0,734 g, 2,62 mmol), y la reacción se agitó a t. a. Después de 18 h, se añadieron agua y NaHCO₃ sat. y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (0,64 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 334,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,12 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 1,8, 1,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

21C. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina

55

A la solución de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (0,3 g, 0,9 mmol)

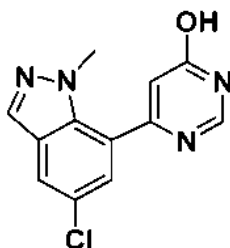
en DCM (24 ml) se añadió DAST (0,54 ml, 4,09 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 22 h. A la reacción se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,256 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 356,1 ($M + H$)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,94 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,6, 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,00 - 6,69 (m, 2H), 4,00 (s, 3H).

21D. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol

- 10 Una solución transparente de color amarillo de 4-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,256 g, 0,72 mmol) en HOAc (3,6 ml) y HBr ac. al 48 % (4,07 ml, 36,0 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y entonces la reacción se enfrió a t. a. y se concentró. La goma de color amarillo se suspendió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en Et_2O (3 ml), se soncó, y se filtró. El sólido se aclaró con Et_2O (2 ml), se secó con aire con succión para dar 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,23 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 342,0 ($M + H$)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,6, 7,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 54,0$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H). RMN de ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -114,68 (s), -115,20 (s).

20 Producto intermedio 22

Preparación de 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol



25 22A. Preparación de 7-bromo-5-cloro-1-metil-1*H*-indazol

- A una solución de 7-bromo-5-cloro-1*H*-indazol (5,0 g, 21,60 mmol) y K_2CO_3 (14,93 g, 108 mmol) en DMSO (24,91 ml) se añadió CH_3I (1,62 ml, 25,9 mmol) a t. a. La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante una noche. La reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se filtró a través de un embudo de Buchner, se lavó con agua, y se secó al vacío. Los regioisómeros se separaron por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc con el primer isómero en salir por elución de la columna siendo 7-bromo-5-cloro-1-metil-1*H*-indazol (2,83 g, 53,4 %) tal como se confirma por RMN de ^1H y una NOE negativa. MS (ESI) m/z : 245 ($M + H$)⁺ y 247 ($M + 2 + H$)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,32 (s, 3H).

22B. Preparación de 5-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol

- A una solución en agitación de 7-bromo-5-cloro-1-metil-1*H*-indazol (1,0 g, 4,07 mmol) en dioxano (20,37 ml) a t. a. se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,190 g, 4,68 mmol) y KOAc (1,839 g, 18,74 mmol). La reacción se purgó con Ar (3 x). Se añadió complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM (0,266 g, 0,326 mmol), la reacción se purgó de nuevo con Ar, y se calentó a 90 °C. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a t. a., se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar 5-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (0,47 g, 39,4 % de rendimiento) en forma de un aceite que solidificó lentamente después de un periodo de reposo. MS (ESI) m/z : 293,0 ($M + H$)⁺ y 295,0 ($M + 2 + H$)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 1,40 (s, 12H).

50 22C. Preparación de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol

- A un vial para microondas grande se añadió 4-cloro-6-metoxipirimidina (0,201 g, 1,391 mmol), 5-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (0,407 g, 1,391 mmol) y Na_2CO_3 ac. 2 M (0,70 ml, 1,391 mmol) en DME (5,56 ml) / EtOH (0,696 ml). La mezcla se purgó con Ar durante varios min, y se añadió producto de adición de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,114 g, 0,139 mmol) y se calentó entonces a 90 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a t. a., se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo de color naranja parduzco. El material en bruto se purificó por

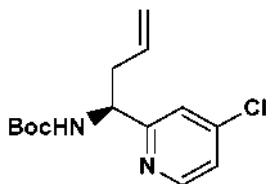
cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol (0,382, 100 %) en forma de un sólido. MS (ESI) *m/z*: 275,1 (*M* + *H*)⁺ y 277,1 (*M* + 2 + *H*)⁺.

5 22D. Preparación de 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol

Una solución transparente de color amarillo de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol (0,382 g, 1,391 mmol) en AcOH (3 ml) y HBr ac. al 48 % (1,639 ml, 14,49 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido resultante se suspendió con Et₂O, se filtró, y se secó al vacío para dar 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0,085 g, 23,5 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 261,0 (*M* + *H*)⁺ y 263,0 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

Producto intermedio 23

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



23A. Preparación de 4-cloro-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina

A una solución de *S*-(*-*)-*t*-butil-sulfinamida (0,856 g, 7,06 mmol) en DCM (14,13 ml) se añadió secuencialmente CuSO₄ (2,481 g, 15,54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído (1,0 g, 7,06 mmol). La suspensión de color blanco se agitó a t. a. Después de 3 h, la suspensión de color pardo se filtró a través de CELITE®, eluyendo con DCM, para dar un filtrado transparente de color pardo. La concentración dio el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo que pesó 1,85 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (1,31 g) en forma de un aceite transparente de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 245,0 (*M* + *H*)⁺.

23B. Preparación de (*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una mezcla enfriada (0 - 5 °C) de InCl₃ (13,56 g, 61,3 mmol) en THF (170 ml) se añadió gota a gota durante 30 min bromuro de alilmagnesio 1 M en Et₂O (62 ml, 61,3 mmol). La reacción se dejó calentar a t. a. Después de 1 h, se añadió una solución de 4-cloro-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metilpropano-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 en bruto se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar (*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,5 g, 106 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 287,2 (*M* + *H*)⁺.

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

(*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (75 g, 261 mmol) se disolvió en MeOH (1500 ml). Se añadió HCl 6 N (750 ml, 4,5 mol). La reacción se agitó a t. a. durante 2 - 3 h y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (2 l), se lavó con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se basificó con Na₂CO₃ ac. sat., se extrajo entonces en EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se conc. al vacío a 50 - 55 °C para dar (1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (43 g, 90 %). MS (ESI) *m/z*: 183,2 (*M* + *H*)⁺.

23D. Preparación de N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

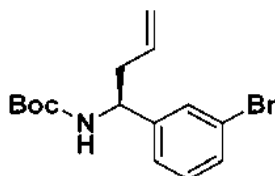
(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (42 g, 230 mmol) se disolvió en DCM (420 ml), se añadió Et₃N (32,1 ml, 230 mmol) seguido de la adición gota a gota de BOC₂O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 2 - 3 h. La reacción se diluyó con exceso de DCM (1 l), se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (61 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 283,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, 1H), 7,26 -

7,16 (dd, 2H), 5,69 - 5,61 (m, 1H), 5,59 (s a, 1H), 5,07 - 5,03 (m, 2H), 4,76 (s a, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Producto intermedio 24

5

Preparación de N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo



10 24A. Preparación de (R)-N-[(1E)-(3-bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A 3-bromobenzaldehído (7,8 g, 42,2 mmol) se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,11 g, 42,2 mmol), CS₂CO₃ (20,60 g, 63,2 mmol) en DCM (211 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 días. La mezcla de reacción se repartió entonces con salmuera (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes dio (R)-N-[(1E)-(3-bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (11,8 g, 97 %) en forma de un aceite de color ámbar. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,02 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 1,1, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 9H). MS (ESI) m/z: 290 (M + H)⁺.

20

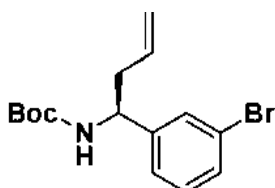
24B. Preparación de (R)-N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A (R)-N-[(1E)-(3-bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (11,8 g, 40,9 mmol) en THF (190 ml), en un matraz de 3 bocas, enfriado a 0 °C, se añadió bromuro de alilo (3,90 ml, 45,0 mmol) e In (6,58 g, 57,3 mmol). Después de agitar a t. a. durante 18 h, la reacción se calentó a 50 °C durante 6 h, se agitó entonces a t. a. durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se inactivó con agua (100 ml). Un material gelatinoso transparente y espeso se formó en la capa acuosa. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (4 x 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (R)-N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un aceite transparente (9,6 g, 71 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 4,46 (ddd, J = 8,1, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,53 - 2,40 (m, 1H), 1,23 - 1,19 (m, 9H).

30

24C. Preparación de N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

35



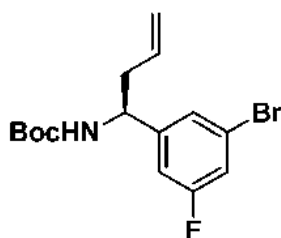
A (R)-N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (9,6 g, 29,1 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió HCl conc. (4 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (300 ml), se enfrió a 0 °C, y entonces se añadieron TEA (16,20 ml, 116 mmol) y Boc₂O (6,75 ml, 29,1 mmol) en DCM (20 ml). Después de 18 h, se añadió Boc₂O adicional (1 g) y la reacción se agitó 4 h. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes dio N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (7,3 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 326,08 (M + H)⁺.

45

Producto intermedio 25

Preparación de N-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato

50



25A. Preparación de (R)-N-[(1E)-(3-bromo-5-fluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 5 A 3-bromo-5-fluorobenzaldehído (25 g, 123 mol) disuelta en DCM (200 ml) se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (14,96 g, 123 mol) y Cs_2CO_3 (40,2 g, 123 mol). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se purificó usando una columna ISCO de gel de sílice de 120 g eluyendo con hexanos y EtOAc para dar (R)-N-[(1E)-(3-bromo-5-fluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (35 g, 93 %) en forma de un
- 10 aceite de color amarillo. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). LCMS m/z 306,1 (M + H).

25B. Preparación de (R)-N-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

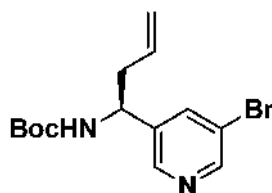
- 15 N-[(1E)-(3-Bromo-5-fluorofenil)metilideno]-2,2-dimetilpropanamida (35 g, 114 mol) se disolvió en THF (500 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas grande y se lavó abundantemente con Ar. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió polvo de In (18,4 g, 160 mol) seguido de la adición gota a gota de bromuro de alilo (15,2 g, 126 mol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, entonces el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (2 l) y el material gelatinoso se filtró a través de CELITE®.
- 20 El filtrado se concentró hasta dar una masa oleosa. El material en bruto se disolvió en agua (2 l) y las fracciones orgánicas se extrajeron con EtOAc (4 x 200 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite. El líquido oleoso se purificó a través de una columna ISCO de gel de sílice y eluyendo con DCM / MeOH para dar (R)-N-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (34,9 g, 88 % de rendimiento) en forma de una masa semisólida. LCMS m/z 348,2 (M + H). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 5,79 - 5,65 (m, 1H), 5,46 - 5,42 (m, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,09 (s, 9H).
- 25

25C. Preparación de N-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato

- 30 A una solución enfriada a 0 °C de (R)-N-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (21,9 g, 100 mol) disuelta en MeOH (100 ml) se añadió HCl conc. (50 ml) gota a gota y entonces la reacción se agitó a 0 °C durante 48 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró para dar una masa sólida de color blanco. El residuo se disolvió en agua (1 l) y las fracciones orgánicas se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta dar un aceite de color pardo (11,5 g). La capa acuosa se basificó con
- 35 NaOH y las fracciones orgánicas se extrajeron con EtOAc (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta dar un aceite de color pardo (18 g). Los aceites combinados se disolvieron en DCM (500 ml) y a esto se añadió Boc_2O (22 g) seguido de TEA (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó a través de una columna ISCO de gel de sílice de 330 g eluyendo con hexanos y EtOAc para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se trituró con hexanos y el precipitado se recogió por filtración para dar N-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato (29,5 g, 87 % de rendimiento).
- 40

Producto intermedio 26

- 45 Preparación de N-[(1S)-1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato



26A. Preparación de (R)-N-[(1E)-(5-cloropiridin-3-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

50

5-Bromonicotinaldehído (6,6 g, 35,9 mmol) se disolvió en DCM (200 ml). A la solución se añadió CS_2CO_3 (11,68 g, 35,9 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,34 g, 35,9 mol) y entonces la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante una noche. Las fracciones inorgánicas se filtraron y el filtrado se concentró para dar (*R*)-N-[(1*E*)-(5-cloropiridin-3-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un aceite (10,4 g, 100 % de rendimiento).

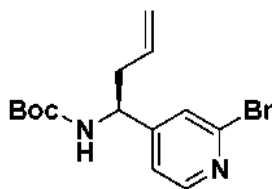
LCMS m/z = 291,3.

26B. Preparación de (*R*)-N-[(1*S*)-1-(5-cloropiridin-3-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

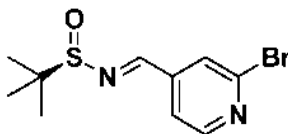
A una solución de (*R*)-N-[(1*E*)-(5-cloropiridin-3-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (10,36 g, 35,8 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C se añadió In en polvo (5,76 g, 50,2 mmol) seguido de bromuro de alilo (3,72 ml, 43,0 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h y entonces se calentó a t. a. y se agitó durante una noche. La reacción pasó de forma gradual de amarillo pálido a amarillo verdoso a amarillo verdoso oscuro con el metal de indio formando partículas finas. La LCMS de la solución heterogénea de color negro verdoso mostró el pico y la masa del producto deseado. La solución se filtró a través de una capa de CELITE® y se lavó con EtOAc. La solución se concentró para dar una masa sólida de color amarillo. Los sólidos se disolvieron en MeOH (100 ml) y se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (25 ml). La solución resultante se agitó a t. a. Después de 6 h, se añadió HCl conc. (1 ml) y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una mezcla de THF y dioxano y DCM (1 : 1 : 1, 200 ml). A esta solución se añadió TEA (20 ml) seguido de Boc_2O (8,1 g, 37,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La LCMS confirmó la formación del producto deseado. A la mezcla de reacción se añadió agua (200 ml) y la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® y se lavó con EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo rojizo. El material en bruto se purificó a través de una columna ISCO de gel de sílice de 80 g y eluyendo con hexanos y EtOAc. (*R*)-N-[(1*S*)-1-(5-Cloropiridin-3-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida se obtuvo en forma de una masa semisólida de color amarillo pálido (4,3 g, 36,7 % de rendimiento). LCMS m/z 327,1 ($M + H$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 - 8,59 (m, 1H), 8,51 - 8,48 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 5,76 - 5,63 (m, 1H), 5,23 - 5,14 (m, 2H), 5,00 - 4,84 (m, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 2,60 - 2,44 (m, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 9H).

Producto intermedio 27

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

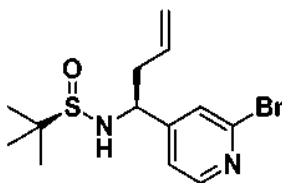


27A. Preparación de (*R*)-N-[(1*E*)-(2-bromopiridin-4-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida



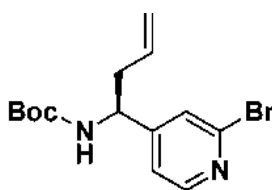
A una suspensión agitada de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,03 g, 108 mmol) y CS_2CO_3 (52,5 g, 161 mmol) en DCM (400 ml) se añadió 2-bromopiridina-4-carbaldehído (20 g, 108 mmol) a lo largo de 10 min. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 18,5 h a t. a. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar (*R*)-N-[(1*E*)-(2-bromopiridin-4-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (27,2 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 289 - 291,0 ($M + H$)⁺.

27B. Preparación de (*R*)-N-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida



A una solución de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(2-bromopiridin-4-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,73 g, 2,52 mmol) e In (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 NaHCO₃ ac. al 5 % (1 l) y una emulsión se formó inmediatamente. La suspensión se filtró a través de papel. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar (0,62 g, 74 %) de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de un líquido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 331 - 333,0 (*M* + *H*)⁺.

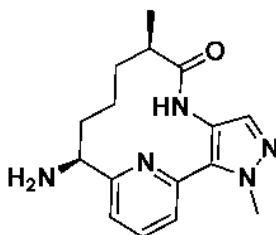
27C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo



A una solución de 1*S*-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,38 g, 4,17 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (5,21 ml, 20,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a t. a., se concentró entonces. Al residuo resultante se añadió ACN (10 ml), TEA (5,8 ml, 41,7 mmol) y BOC₂O (1,818 g, 8,33 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar *N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,80 g, 58,7 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 324 - 326,1 (*M* + *H*)⁺.

Producto intermedio 28

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



28A. Preparación de (*S*)-*N*-[(1*E*)-(6-cloropiridin-2-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una solución de (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,712 g, 14,13 mmol) en DCM (61,4 ml) se añadió CS₂CO₃ (6,91 g, 21,19 mmol) y 6-cloropicolinaldehído (2,0 g, 14,13 mmol). La suspensión de color blanco resultante se agitó a t. a. Después de 17 h, la reacción se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (*S*)-*N*-[(1*E*)-(6-cloropiridin-2-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,58 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 10H).

28B. Preparación de (*S*)-*N*-[(1*S*)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida, y

28C. Preparación de (*S*)-*N*-[(1*R*)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una mezcla de (*S*)-*N*-[(1*E*)-(6-cloropiridin-2-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,73 g, 7,07 mmol) e In (0,92 g, 10,60 mmol) en THF (17,7 ml) se añadió lentamente 3-bromoprop-1-eno (0,92 g, 10,60 mmol). La reacción

se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal, usando hexanos y EtOAc, que dio un 5,6 : 1 de (S)-N-[(1S)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida:(S)-N-[(1R)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,42 g, 58 %) en forma de un semisólido de color pardo.

5 MS (ESI) m/z: 287,4 (M + H)⁺.

28D. Preparación de (S)-2-metil-N-[(1R)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (el Diastereómero A), y

10 28E. Preparación de (S)-2-metil-N-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (el Diastereómero B)

A un vial de presión lavado abundantemente con N₂ se añadió un 5,6 : 1 de (S)-N-[(1S)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida: (S)-N-[(1R)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,18 g, 7,60 mmol), 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (0,966 g, 7,60 mmol), que se prepara tal como se describe en el

15 Producto intermedio 32A, di(adamant-1-il)(butil)fosfina (0,954 g, 2,66 mmol), PvOH (0,300 ml, 2,58 mmol), K₂CO₃ (3,62 g, 26,2 mmol), Pd(OAc)₂ (0,341 g, 1,52 mmol) y DMF (15,2 ml). El vial se purgó con Ar. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se repartió entre agua y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal seguido de una

20 segunda purificación por cromatografía de fase inversa para dar (S)-2-metil-N-[(1R)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (el Diastereómero A) (0,275 g, 13 %), MS (ESI) m/z: 274,4 (M + H)⁺; y (S)-2-metil-N-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (el Diastereómero B) (1,2 g, 57 %); MS (ESI) m/z: 274,4 (M + H)⁺.

25 28F. Preparación de N-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

(1S)-1-(6-(1-Metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-amina (el Diastereómero B) (1,2 g, 3,18 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y dioxano (25 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (4,8 ml, 19,1 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 3 h y después se concentró. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno, se disolvió en DCM

30 (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TEA (4,43 ml, 31,8 mmol) seguido de BOC₂O (0,738 ml, 3,18 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y entonces la reacción se dejó calentar a t. a. Después de 2 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio N-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (393 mg, 33 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. MS (ESI) m/z: 374,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,77 - 5,58 (m, 1H), 5,40 (s a, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 2H), 4,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,71 - 2,51 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

28G. Preparación de N-[(1S)-1-[6-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

40 A una solución de N-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (393 mg, 1,05 mmol) en MeOH (6,4 ml) se añadió AcOH (0,64 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C entonces se añadió polvo de Zn (206 mg, 3,16 mmol) en porciones. Después de 1 h, se añadió Zn adicional (198 mg). Tras la completación de la reacción, la mezcla se enfrió a t. a., se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat., y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar N-[(1S)-1-[6-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (343 mg, 95 % de rendimiento) en forma de una espuma de color

45 amarillo. MS (ESI) m/z: 344,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,70 (ddt, J = 17,1, 10,2, 7,0 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,13 - 4,99 (m, 2H), 4,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,71 - 2,53 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 9H).

50 28H. Preparación de N-[(1S)-1-(6-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A N-[(1S)-1-[6-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (343 mg, 0,999 mmol) en EtOAc (3,33 ml) se añadió una solución de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,150 g, 1,498 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en EtOAc (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió piridina (0,24 ml, 3,0 mmol), seguido de la adición de una solución de T3P® al 50 % en EtOAc (1,19 ml, 1,50 mmol). Después de 2 h, la reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y se concentró entonces. La purificación por cromatografía de fase normal dio N-[(1S)-1-(6-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (360 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 426,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 1H), 6,01 (ddd, J = 17,4, 10,0, 7,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,57 (m, 1H), 5,35 - 5,04 (m, 5H), 4,91 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,26 - 3,06 (m, 1H), 2,81 - 2,54 (m, 2H), 1,54 - 1,30 (m, 12H).

65 28I. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-

1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Una solución de N-[(1*S*)-1-(6-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (140 mg, 0,329 mmol) en EtOAc (25 ml) se purgó con Ar durante 20 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,112 g, 0,132 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se concentró. Se realizó la purificación por cromatografía de fase normal y entonces por cromatografía de fase inversa. Las fracciones que contienen el producto deseado se hicieron básicas (pH ~ 8) con NaHCO₃ sat. y se concentraron entonces. El residuo se repartió entre agua y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x) y EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (96 mg, 66 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 398,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 11,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 5,98 - 5,83 (m, 1H), 5,55 (dd, *J* = 15,7, 7,4 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 3H), 3,15 (quin, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,56 (m, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 12H).

28J. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo, y

28K. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-2(6),4-dien-13-il]carbamato de *tert*-butilo

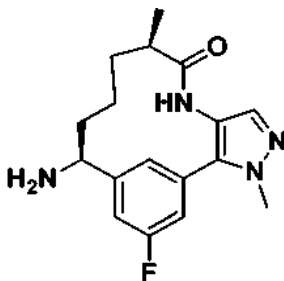
Una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,096 g, 0,024 mmol) en EtOH (4 ml) se hidrogenó a 20 psi de H₂ en presencia de PtO₂ (20 mg) durante 20 h. La mezcla se filtró, lavando con MeOH y EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó entonces por cromatografía de fase inversa para dar, a continuación de la neutralización de las fracciones y la extracción, N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-2(6),4-dien-13-il]carbamato de *tert*-butilo (20 mg, 20,4 % de rendimiento), MS (ESI) *m/z*: 406,2 (M + H)⁺; y N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (68 mg, 70,5 % de rendimiento), MS (ESI) *m/z*: 400,2 (M + H)⁺.

28L. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,035 g, 0,088 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, y cose evaporó con CH₃CN. El residuo se neutralizó mediante la disolución en MeOH, el paso a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol), y el filtrado se concentró para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 57 % de rendimiento) en forma de un vidrio transparente. MS (ESI) *m/z*: 300,5 (M + H)⁺.

Producto intermedio 29

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



29A. Preparación de N-[(1*S*)-1-(3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A N-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,19 g, 0,552 mmol), 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (0,070 g, 0,552 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,059 g, 0,166 mmol), ácido píválico (0,019 ml, 0,166 mmol), K₂CO₃ (0,229 g, 1,656 mmol) se añadió DMF (1,1 ml), y la mezcla se purgó con Ar. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,025 g, 0,110 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante 18 h. La reacción se repartió entre agua (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavarón con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,123 g, 57 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dt, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 5,76 - 5,60 (m, 1H), 5,22 - 5,11 (m, 2H), 4,90 (s a, 1H), 4,78 (s a, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 3H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 1,41 (s a, 9H).

29B. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A N-[(1S)-1-[3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,123 g, 0,315 mmol) disuelto en acetona (5 ml) / agua (1 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadieron NH_4Cl (0,084 g, 1,575 mmol) y Zn (0,206 g, 3,15 mmol). El baño de hielo se retiró. Después de 3 h, la reacción se filtró y el filtrado se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,105 g, 92 %). MS (ESI) m/z : 361,08 ($M + H$)⁺.

29C. Preparación de N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A N-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,105 g, 0,291 mmol) en EtOAc (0,58 ml) se añadió ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,035 g, 0,350 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en 0,3 ml de EtOAc. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron Base de Hunig (0,153 ml, 0,874 mmol) seguido de una solución de T3P® al 50 % en EtOAc (0,347 ml, 0,583 mmol). Después de 4 h, la reacción se repartió con NaHCO_3 sat. (5 ml) y EtOAc (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar el producto deseado (53,0 mg, 41 %) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) m/z : 443,5 ($M + H$)⁺.

29D. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

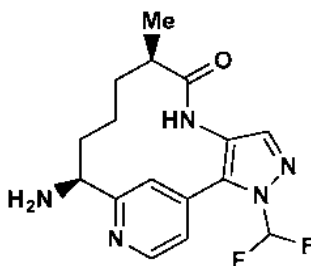
Una solución de N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,053 g, 0,120 mmol) en DCE desgasificado (10 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas en presencia de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,041 g, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(9R,10E,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (27,0 mg, 54 %) en forma de un sólido de color oscuro. MS (ESI) m/z : 415,4 ($M + H$)⁺.

29E. Preparación de (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Una solución de N-[(9R,10E,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,027 g, 0,065 mmol) en EtOH (3 ml) se hidrogenó en presencia de PtO_2 (5 mg) durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró hasta dar N-[(9R,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (19 mg). El grupo protector Boc se retiró mediante la disolución del material en 3 ml de 50 % de TFA / DCM. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en DCM y MeOH, y se filtró a través de un cartucho básico. La concentración del filtrado dio (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (19 mg, 92 %) en forma de un sólido de color oscuro. MS (ESI) m/z : 317,4 ($M + H$)⁺.

Producto intermedio 30

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



30A. Preparación de 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol

- 5 Cs₂CO₃ (14,41 g, 44,2 mmol) se suspendió en una solución de 4-nitro-1H-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 un embudo de decantación que contienen 100 ml de agua y se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc dio 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (6,99 g, 42,9 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente incoloro. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 - 7,05 (t, J = 60 Hz, 1H).

30B. Preparación de (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-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 lavado abundantemente con N₂ se añadió (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 23, (10 g, 35,4 mmol), 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30A, (6,34 g, 38,9 mmol) y dioxano (100 ml). La solución se burbujeó con N₂ durante 5 min y se añadieron Pd(OAc)₂ (0,40 g, 1,7 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (1,27 g, 3,5 mmol), K₂CO₃ (14,7 g, 106 mmol) y PvOH (1,08 g, 10,61 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 min, se calentó entonces a 100 °C durante 3 h. Se añadió agua (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo entonces con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc dio (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-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) en forma de un aceite amarillento. MS (ESI) m/z: 410,4 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,27 - 6,91 (t, J = 58 Hz, 1H), 5,79 - 5,63 (m, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 2H), 4,92 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,46 (s a, 9H).

30C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo

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

30D. Preparación de ((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo

- 50 A un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas lavado abundantemente con N₂ se añadió una solución de (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo (5 g, 13,18 mmol) y EtOAc (50 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se añadieron ácido (R)-2-metilbut-3-enoico, tal como se prepara en el Producto intermedio 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 refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a t. a. y entonces agitar durante un periodo 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 sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc dio ((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-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 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).

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

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l lavado abundantemente con N_2 se añadió una solución de ((S)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-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 Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (1,38 g, 1,63 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a t. a., el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para producir N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,13 g, 4,91 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z : 434,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).
 20

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

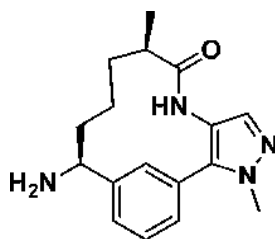
Pd/C (0,60 g, 0,570 mmol) se añadió a un matraz de hidrogenación de Parr de 250 ml que contienen una solución de N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,46 g, 5,68 mmol) en EtOH (100 ml). El matraz se purgó con N_2 y se presurizó a 55 psi de H_2 se dejó agitar durante 18 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para producir N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,17 g, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z : 436,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).
 35

Ejemplo 30G. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

HCl 4 N en dioxano (3,88 ml, 15,5 mmol) se añadió a una solución de N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (2,25 g, 5,2 mmol) en MeOH (10 ml). La reacción se dejó en agitación a t. a. durante 2 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió NH_3 7 N en MeOH (13,3 ml, 93,0 mmol). Después de 5 min, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (80 ml) y se filtró el sólido que se formó. El filtrado se concentró para producir (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,3 g, 3,88 mmol, 75 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 336,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).
 45

50 Producto intermedio 31

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



31A. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

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

31B. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

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

31C. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A N-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,076 g, 0,222 mmol) en EtOAc (0,58 ml) se añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,027 g, 0,266 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en 0,3 ml de EtOAc. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron. Después de 3 h, la reacción se repartió con NaHCO₃ sat. (5 ml) y EtOAc (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-(1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (69 mg, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 425,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,05 (s a, 1H), 5,96 - 5,85 (m, 1H), 5,69 (ddt, *J* = 17,0, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,09 (m, 4H), 4,95 (s a, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,07 (quin, *J* = 12 Hz, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 2H), 1,45 - 1,38 (m, 9H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

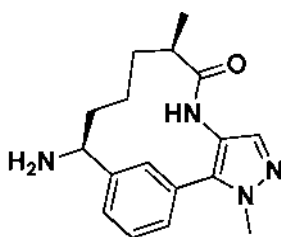
31D. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Una solución de N-[(1S)-1-[3-(1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,069 g, 0,163 mmol) en DCE desgasificado (10 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas en presencia de catalizador de Grubbs de 2^a generación (0,055 g, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase normal dos veces usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar el N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo deseado (33 mg, 51,2 %) en forma de un sólido de color oscuro. MS (ESI) *m/z*: 397,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,63 (ddd, *J* = 15,1, 9,4, 5,6 Hz, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,89 (dd, *J* = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 3H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,53 - 1,32 (m, 9H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

31E. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,089 g, 0,224 mmol) en EtOH (5 ml) se hidrogenó bajo una atmósfera de H₂ a 55 psi durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón pequeño de CELITE® y se aclaró con EtOH / MeOH / DCM para dar N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (89 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 399,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz CDCl₃) δ 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,68 (br. s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,44 (s a, 1H), 1,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,85 - 1,63 (m, 2H), 1,42 (s a, 9H), 1,28 - 1,19 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (s a, 1H).

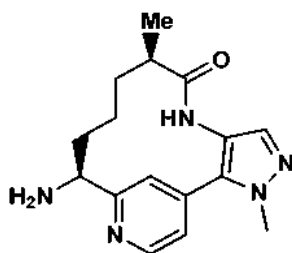
31F. Preparación de clorhidrato de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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

Producto intermedio 32

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



32A. 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 t. a. durante 5 min. A esta suspensión se añadió entonces CH₃I (1,382 ml, 22,11 mmol) y se agitó a t. a. durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 x 25 ml) y se lavó con salmuera (25 ml). La capa orgánica se concentró, seguido de una purificación usando cromatografía de fase normal para producir 1-metil-4-nitro-1H-pirazol en forma de un sólido de color blanco (1,9 g, 80 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

32B. 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 lavado abundantemente con N₂ se añadió (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 23, (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), K₂CO₃ (4,40 g, 31,8 mmol) y DMF (21 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 5 min y se añadió Pd(OAc)₂ (0,476 g, 2,122 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se repartió entre 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), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó entonces usando cromatografía de fase normal para producir (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) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) m/z: 374,4 (M + H)⁺.

32C. 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 a 40 °C. A la solución transparente anterior se añadió entonces lentamente Zn (0,420 g, 6,43 mmol) en 3 porciones (50 : 25 : 25 %) y se agitó a 40 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se controló por LCMS y una vez se había completado, la solución se enfrió a t. a., y se añadieron K₂CO₃ y 1 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, entonces se filtró a través de una capa de CELITE® y se concentró para producir el producto en bruto. El producto en bruto se repartió entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ sat. (15 ml). Las capas orgánicas se separaron y se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó

usando cromatografía de fase normal para producir (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,88 g, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo pálido. MS (ESI) *m/z*: 344,4 (*M* + *H*)⁺.

- 5 32D. Preparación de ((*S*)-1-(4-(1-metil-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas lavado abundantemente con N₂ se añadió una solución de (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (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, tal como se prepara en el Producto intermedio 2, (271 mg, 2,71 mmol), piridina (0,437 ml, 5,42 mmol) y T3P® (2,149 ml, 3,61 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a t. a. y entonces agitar durante un periodo 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 sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc dio ((*S*)-1-(4-(1-metil-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0,26 g, 34 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 426,5 [*M* + *H*]⁺.

- 20 32E. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml lavado abundantemente con N₂ se añadió una solución de ((*S*)-1-(4-(1-metil-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (266 mg, 0,625 mmol) en DCE (18 ml). La solución se roció con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (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 enfriar a t. a., el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para producir N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (60 mg, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) *m/z*: 398,4 [*M* + *H*]⁺.

- 30 32F. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Pd/C (0,016 g, 0,015 mmol) se añadió a un matraz de hidrogenación de Parr de 100 ml que contienen una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (60 mg, 0,151 mmol) en EtOH (6 ml). El matraz se purgó con N₂ y se presurizó a 55 psi de H₂ y se dejó agitar durante 5 h. La reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y se concentró para producir N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (48 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) *m/z*: 400,5 [*M* + *H*]⁺.

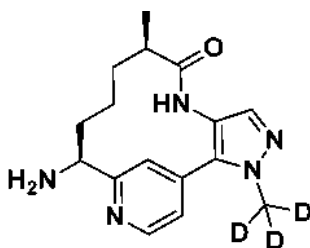
- 32G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-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 t. a. durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona bis trifluoroacetato (63 mg, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se disolvió entonces en MeOH (1 ml) para dar una solución transparente de color pardo. La solución se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP preaclarado. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado transparente de color ligeramente amarillo. La concentración proporcionó (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (25 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 300,4 [*M* + *H*]⁺.

- 55 Producto intermedio 33

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

60

33A. Preparación de 1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol

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

33B. Preparación de N-[(1S)-1-(4-[1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 15 A un vial para microondas grande se añadieron (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (2,61 g, 9,22 mmol), 1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol (1,0 g, 7,69 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,413 g, 1,15 mmol), K₂CO₃ (3,19 g, 23,06 mmol), ácido pivalico (0,268 ml, 2,306 mmol) y DMF (15,37 ml). La reacción se purgó con Ar durante 10 min, se añadió Pd(OAc)₂ (0,173 g, 0,769 mmol), el vial se selló, y se agitó a 115 °C durante una noche. La reacción se repartió entonces entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar N-[(1S)-1-(4-[1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1,49 g, 3,96 mmol, 51,5 % de rendimiento) en forma de una espuma de color lavanda. MS (ESI) m/z: 377,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,14 - 5,03 (m, 2H), 4,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

33C. Preparación de N-[(1S)-1-(4-[4-amino-1-(²H₃)metil-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 30 N-[(1S)-1-(4-[1-(²H₃)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1,45 g, 3,85 mmol) se disolvió en acetona (15 ml) / agua (3 ml), se enfrió a 0 °C. NH₄Cl (1,030 g, 19,26 mmol) y Zn (2,52 g, 38,5 mmol) se añadieron y el baño de hielo se retiró. Después de 1 h, la reacción se filtró y el filtrado se repartió con 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 secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH cromatografía para dar N-[(1S)-1-(4-[4-amino-1-(²H₃)metil-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,62 g, 46,5 %). MS (ESI) m/z: 347,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,11 - 5,05 (m, 2H), 4,86 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

33D. Preparación de N-[(1S)-1-(4-[1-(²H₃)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 45 Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (233 mg, 2,327 mmol), N-[(1S)-1-(4-[4-amino-1-(²H₃)metil-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (620 mg, 1,79 mmol), piridina (0,433 ml, 5,37 mmol) en EtOAc (17,900 ml) se enfrió a -10 °C bajo una atmósfera de Ar. T3P® (50 % en peso en EtOAc) (2,13 ml, 3,58 mmol) se añadió gota a gota y entonces la mezcla de reacción se calentó de forma gradual hasta t. a. Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con K₂HPO₄ 1,5 M seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó entonces por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar N-[(1S)-1-(4-[1-(²H₃)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (529 mg, 1,234 mmol, 69,0 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) m/z: 429,2 (M + H)⁺.

33E. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

- 55 Cinco viales para microondas grandes se cargaron en cantidades iguales con lo siguiente: N-[(1S)-1-(4-[1-(²H₃)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,51 g, 1,190 mmol) en DCE desgasificado (90 ml) se irradió a 120 °C durante 30 min en presencia de catalizador de Grubbs de 2^a

generación (0,404 g, 0,476 mmol). Las reacciones se combinaron, se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,124 g, 26,0 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 401,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,68 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,82 - 4,63 (m, 2H), 3,12 - 2,93 (m, 2H), 1,93 (c, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,15 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H).

33F. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

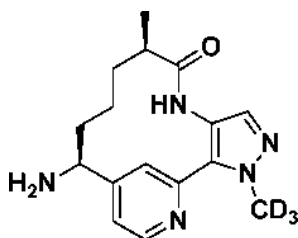
PtO₂ (6,80 mg, 0,030 mmol) se añadió a una solución en agitación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,120 g, 0,300 mmol) en EtOH (10 ml). La suspensión se sometió a una atmósfera de H₂ (55 psi) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró para dar N-[(9*R*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,104 g, 86 %). MS (ESI) *m/z*: 403,2 (M + H)⁺.

33G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

4 M HCl en dioxano (1,62 ml) se añadió a una solución en agitación de N-[(9*R*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,248 mmol) en MeOH (3 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y placed a alto vacío. La sal de clorhidrato se convirtió en base libre mediante la disolución en MeOH, se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ unido con resina (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol) y el filtrado se concentró para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) *m/z*: 303,4 (M + H)⁺.

Producto intermedio 34

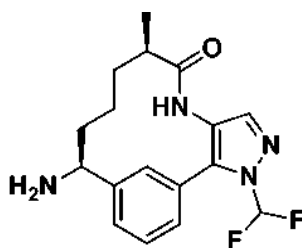
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-Amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, tal como se describe en el Producto intermedio 33, sustituyendo (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo, que se describe en el Producto intermedio 23, con (1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo, que se describe en el Producto intermedio 27. MS (ESI) *m/z*: 303,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 2,72 (td, *J* = 6,7, 3,5 Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,70 - 0,53 (m, 1H).

Producto intermedio 35

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



35A. Preparación de N-[(1S)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

5 A una solución de (1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (4,0 g, 12,29 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 24, en DMF (40,9 ml), se añadió 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (2,20 g, 13,49 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,659 g, 1,839 mmol), K₂CO₃ (5,08 g, 36,8 mmol) y ácido píválico (0,427 ml, 3,68 mmol). La solución resultante se purgó con Ar durante 10 min. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,275 g, 1,226 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a t. a., se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de heptano / EtOAc para dar N-[(1S)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (4,0 g, 80,0 %). MS (ESI) m/z: 407 (M-H)⁺.

15 35B. Preparación de N-[(1S)-1-{3-[4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

N-[(1S)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (4,0 g, 9,79 mmol) se disolvió en acetona (100 ml) / H₂O (24 ml) y entonces se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió NH₄Cl (2,62 g, 49,0 mmol) y Zn (6,40 g, 98 mmol) y el baño de hielo se retiró. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para dar de N-[(1S)-1-{3-[4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3,33 g, 8,80 mmol, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z: 379,2 (M + H)⁺.

25 35C. Preparación de N-[(1S)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]fenil} but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

30 A una solución de N-[(1S)-1-{3-[4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3,3 g, 8,72 mmol) en EtOAc (20 ml) a 0 °C se añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (1,048 g, 10,46 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en EtOAc (10 ml), piridina (2,116 ml, 26,2 mmol) y T3P®/50 % de EtOAc (10,38 ml, 17,44 mmol). Después de 4 h, la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución de K₂HPO₄, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar N-[(1S)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]fenil} but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3,10 g, 6,73 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) m/z: 461,2 (M + H)⁺.

40 35D. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

45 A una solución de N-[(1S)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 6,51 mmol) en DCM desgasificado (800 ml), se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (2,212 g, 2,61 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C. Después de agitar durante una noche, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (1,8 g, 63,9 %). MS (ESI) m/z: 433,2 (M + H)⁺.

50 35E. Preparación de N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

55 A una solución de N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (1,3 g, 3,01 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió PtO₂ (0,102 g, 0,451 mmol) y la reacción se hidrogenó a 55 psi durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró para dar N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,973 g, 74,5 %). MS

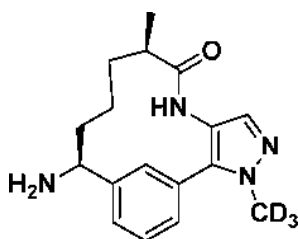
(ESI) m/z: 435,2 (M + H)⁺.

35F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,973 g, 2,239 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (5,18 ml, 67,2 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,619 g, 83 %). MS (ESI) m/z: 335 (M + H)⁺.

Producto intermedio 36

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



36A. Preparación de N-[(1*S*)-1-(3-[1-(²H₃)metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de N-[(1*S*)-1-(3-bromofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (3,8 g, 11,65 mmol) en DMF (35 ml), se añadió 1-(²H₃)metil-4-nitro-1*H*-pirazol (1,667 g, 12,81 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,626 g, 1,747 mmol), K₂CO₃ (4,83 g, 34,9 mmol) y ácido píválico (0,406 ml, 3,49 mmol). La reacción se purgó con Ar y se añadió Pd(OAc)₂ (0,262 g, 1,165 mmol). La reacción se calentó a 115 °C. Después de 4 h, la reacción se diluyó con 1 : 1 de EtOAc / agua (50 ml) y se filtró a través de papel para retirar los sólidos de Pd. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal dos veces usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1*S*)-1-(3-[1-(²H₃)metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (1,89 g, 43,2 %) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) m/z: 374,4 (M-H)⁺.

36B. Preparación de N-[(1*S*)-1-(3-[4-amino-1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-5-il]fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución enfriada (0 °C) de N-[(1*S*)-1-(3-[1-(²H₃)metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (1,89 g, 5,03 mmol), se disolvió en acetona (40 ml) / agua (12 ml) se añadió NH₄Cl (1,346 g, 25,2 mmol) y Zn (3,29 g, 50,3 mmol). El baño de hielo se retiró y la solución se dejó calentar a t. a. Después de 3 h, la reacción se filtró a través de papel y el filtrado se repartió entre 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), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc y entonces DCM / 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(1*S*)-1-(3-[4-amino-1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-5-il]fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,84 g, 48,3 %) en forma de una espuma de color pardo claro. MS (ESI) m/z: 346,5 (M + H)⁺.

36C. Preparación de N-[(1*S*)-1-(3-[1-(²H₃)metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A N-[(1*S*)-1-(3-[4-amino-1-(²H₃)metil-1*H*-pirazol-5-il]fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,7 g, 2,026 mmol) en EtOAc (6 ml) se añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,26 g, 2,63 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en 1 ml de EtOAc. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron piridina (0,49 ml, 6,08 mmol) seguido de una solución de T3P® al 50 % en EtOAc (2,41 ml, 4,05 mmol). Después de 1 h, la reacción se repartió con NaHCO₃ sat. (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 (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1*S*)-1-(3-[1-(²H₃)metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]fenil] but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,69 g, 81 %) en forma de un aceite de color rosa. MS (ESI) m/z: 428,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 - 7,93 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,09 (m, 3H), 5,89 (ddd, *J* = 17,4, 9,9, 7,9 Hz, 1H), 5,76 - 5,60 (m, 1H), 5,25 - 5,11 (m, 4H), 5,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,08 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,62 - 2,47 (m, 2H), 1,41 (s a, 9H), 1,30 (s, 3H).

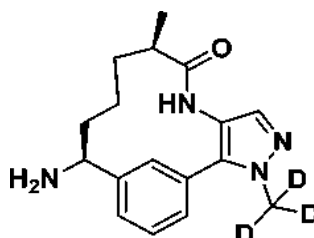
36D. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de DCM desgasificado (200 ml) de N-[(1*S*)-1-{3-[1-(²H₃)metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,699 g, 1,635 mmol) se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (0,555 g, 0,654 mmol) y la solución resultante se calentó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,511 g, 78 %) en forma de un sólido de color oscuro. MS (ESI) *m/z*: 400,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,66 (ddd, *J* = 15,2, 9,3, 5,6 Hz, 1H), 5,20 - 5,06 (m, 1H), 4,94 (dd, *J* = 15,3, 8,5 Hz, 1H), 4,78 - 4,66 (m, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,43 (s a, 9H), 1,25 - 1,19 (m, 3H).

36E. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de EtOH (20 ml) de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,40 g, 1,001 mmol) se añadió PtO₂ (0,023 g, 0,100 mmol). El recipiente de reacción se purgó con H₂ y la mezcla de reacción se hidrogenó entonces a 55 psi. Después de 1,5 h a presión, la mezcla de reacción se dejó asentar entonces durante una noche bajo una atmósfera de N₂. La reacción se filtró entonces a través de CELITE® aclarando con DCM y EtOH. El filtrado se concentró para dar N-[(9*R*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,38 g, 95 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 402,5 (M + H)⁺.

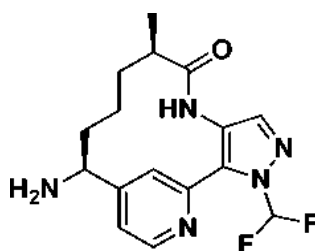
36F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A una solución de dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml) de N-[(9*R*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,38 g, 0,946 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml). Después de 4 h, la reacción se concentró hasta casi sequedad. El residuo seco se disolvió en MeOH / DCM y se filtró a través de un cartucho básico de 500 mg y el filtrado se concentró para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,28 g, 98 %) en forma de un sólido de color gris. MS (ESI) *m/z*: 302,5 (M + H)⁺.

Producto intermedio 37

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



37A. Preparación de (1-(2-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A un vial para microondas grande se añadió (1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,5 g, 4,58 mmol), que se prepara tal como se describe para el Producto intermedio 27, 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol

(0,822 g, 5,04 mmol), que se prepara tal como se describe para el Producto intermedio 30A, DMF (15,3 ml), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,247 g, 0,688 mmol), K₂CO₃ (1,901 g, 13,75 mmol) y ácido pivalico (0,160 ml, 1,375 mmol). La mezcla se purgó con Ar durante 15 min. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,103 g, 0,458 mmol), el vial se selló y se agitó a 115 °C. Después de 4h, la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml).

- 5 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal usando heptano y EtOAc como eluyentes para dar (1-(2-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (973 mg, 52 %) en forma de un sólido de color naranja. MS (ESI) *m/z*: 410,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 5,69 (ddt, *J* = 17,0, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,24 - 5,17 (m, 2H), 2,62 - 2,50 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

37B. Preparación de (1-(2-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

- 15 (1-(2-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,974 g, 2,379 mmol) se disolvió en acetona (15 ml) / agua (3 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadieron NH₄Cl (0,636 g, 11,90 mmol) y Zn (1,555 g, 23,79 mmol). Después de agitar durante una noche a t. a., la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se repartió con 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) y se secaron (MgSO₄). El producto se llevó tal cual. MS (ESI) *m/z*: 380,1 (*M* + *H*)⁺.

37C. Preparación de ((*S*)-1-(2-(1-(difluorometil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

- 25 A una solución en agitación de (1-(2-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,900 g, 2,372 mmol) en EtOAc (7,91 ml) a 0 °C, se añadieron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,309 g, 3,08 mmol) en EtOAc (0,50 ml) T3P® / 50 % de EtOAc (2,82 ml, 4,74 mmol) y piridina (0,576 ml, 7,12 mmol). Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar ((*S*)-1-(2-(1-(difluorometil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (680 mg, 62,1 %) en forma de un aceite. MS (ESI) *m/z*: 462,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃-d) δ 10,74 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 6,00 (ddd, *J* = 17,3, 10,1, 8,1 Hz, 1H), 5,72 - 5,62 (m, 1H), 5,36 - 5,31 (m, 2H), 5,21 - 5,15 (m, 2H), 3,22 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 12H).

- 35 37D. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

- 40 3 viales para microondas grandes recibieron porciones iguales de lo siguiente: ((*S*)-1-(2-(1-(difluorometil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0,680 g, 1,473 mmol) en DCE desgasificado (61,4 ml) en presencia de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,500 g, 0,589 mmol) se irradió a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (158 mg, 24,7 %) en forma de una película de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 434,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃-d) δ 8,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,05 - 7,89 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (s a, 1H), 5,73 (ddd, *J* = 15,2, 9,7, 5,1 Hz, 1H), 5,13 - 5,05 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,46 (s a, 9H), 1,30 - 1,24 (m, 4H).

- 50 37E. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

- 55 PtO₂ (8,28 mg, 0,036 mmol) se añadió a una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,158 g, 0,365 mmol) en EtOH (10 ml) y se sometió a una atmósfera de H₂ (55 psi). Después de 3 h, el catalizador se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró para dar N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI) *m/z*: 436,1 (*M* + *H*)⁺.

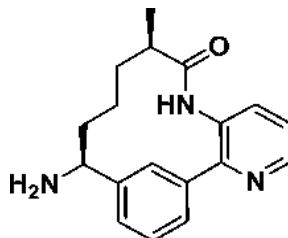
- 60 37F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- 65 N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,159 g, 0,365 mmol) se disolvió en MeOH (0,50 ml) y se trató con 4 M HCl en dioxano (1,83 ml, 7,30 mmol). Después de agitar durante 14 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. La sal de HCl de amina se convirtió en base libre mediante la disolución en MeOH y al pasar a través de 2 cartuchos de NaHCO₃ consecutivos. El filtrado se concentró (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-

tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,085 g, 69 %). MS (ESI) m/z: 336,1 (M + H)⁺.

Producto intermedio 38

- 5 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona.



38A. Preparación de ácido {3-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}fenil[borónico]

10

A una solución de N-[(1*S*)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 24, (2,36 g, 7,23 mmol) en dioxano (50 ml), se añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,798 g, 7,96 mmol) y KOAc (2,130 g, 21,70 mmol). La mezcla se purgó con Ar y se añadió producto de adición de PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (0,295 g, 0,362 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h, entonces se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se absorbió sobre CELITE® y se cargó en un cartucho de fase inversa de 100 g que se eluyó con un gradiente de 25 min de 10 - 100 % de Disolvente B (Disolvente A: 90 % de H₂O-10 % de MeCN - 0,05 % de TFA; Disolvente B: 90 % de MeCN - 10 % de H₂O - 0,05 % de TFA) para dar ácido {3-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}fenil[borónico] en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z: 292,08 (M + H)⁺.

15

20

38B. Preparación de N-[(1*S*)-1-[3-(3-aminopiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

25

Ácido {3-[(1*S*)-1-[(*tert*-Butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}fenil[borónico] (0,36 g, 1,236 mmol), 2-bromopiridin-3-amina (0,214 g, 1,236 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (3,09 ml, 6,18 mmol) se añadieron a dioxano (8 ml) y se purgó con una corriente de Ar durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,143 g, 0,124 mmol) y la mezcla de reacción se irradió en un microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de una columna de 40 g de Isco eluyendo con DCM / 0 - 10 % de MeOH para dar una espuma de color castaño (0,352 g (84 %)). La mezcla de reacción se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(1*S*)-1-[3-(3-aminopiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,352 g, 84 %) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z: 340,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (dd, *J* = 4,1, 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 5,82 - 5,57 (m, 1H), 5,23 - 5,02 (m, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 3,82 (s a, 2H), 2,81 - 2,41 (m, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 9H).

30

35

38C. Preparación de N-[(1*S*)-1-[3-{3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

40

A una solución de EtOAc (6 ml) enfriada (0 °C) de N-[(1*S*)-1-[3-(3-minopiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,334 g, 1,03 mmol) se añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,135 g, 1,348 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en 1 ml de EtOAc, piridina (0,252 ml, 3,11 mmol) y la adición gota a gota de una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (1,235 ml, 2,074 mmol). Después de 1 h, la reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. (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 (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1*S*)-1-[3-{3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,334 g, 76 %) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z: 428,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 5,84 - 5,62 (m, 2H), 5,16 - 5,02 (m, 4H), 4,92 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 3,04 (quin, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 2H), 1,51 - 1,35 (m, 9H), 1,32 - 1,25 (m, 3H).

45

50

38D. Preparación de N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato trifluoroacetato de *tert*-butilo

55

A una solución de DCE desgasificado (20 ml) de N-[(1*S*)-1-[3-{3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,356 mmol) se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,121 g, 0,142 mmol) y la solución resultante se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal, entonces HPLC preparativa de fase inversa

(columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5µ, gradiente de 8 min; Disolvente A: 30 % de MeOH-70 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 90 % de MeOH-10 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato trifluoroacetato de *tert*-butilo (71 mg, 39 %) en forma de un residuo transparente. MS (ESI) *m/z*: 394,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 5,84 - 5,67 (m, 1H), 4,67 - 4,53 (m, 1H), 4,53 - 4,38 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,04 (c, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,46 (s a, 9H), 1,18 - 1,09 (m, 3H).

38E. Preparación de N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

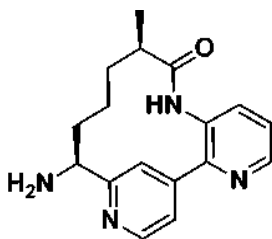
A una solución de EtOH (5 ml) de N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,37 g, 0,940 mmol) (la base libre se preparó como en el Ejemplo 38D) se añadió PtO₂ (21 mg) y la mezcla de reacción se purgó con H₂ y se hidrogenó a 20 - 30 psi durante 4 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para dar N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,37 g, 99 %) en forma de un sólido de color oscuro. MS (ESI) *m/z*: 396,3 (M + H)⁺.

38F. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,18 g, 0,455 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM / MeOH y se convirtió en base libre mediante el paso a través de un cartucho básico de 500 mg (2 x). La concentración del filtrado dio (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,11 g, 49 %) en forma de una película de color pardo oscuro. MS (ESI) *m/z*: 296,3 (M + H)⁺.

Producto intermedio 39

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



39A. Preparación de (1-(3-amino-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

A una solución de trifluoroacetato de ácido (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il}borónico (0,60 g, 1,477 mmol) en dioxano (12 ml) se añadió 2-bromopiridin-3-amina (0,256 g, 1,477 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (3,69 ml, 7,39 mmol). La mezcla de reacción se purgó con una corriente de Ar durante 10 min. Pd(PPh₃)₄ (0,171 g, 0,148 mmol) se añadió y la mezcla se irradió a 120 °C durante 30 min. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para dar (1-(3-amino-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,500 g, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 341,1 (M + H)⁺.

39B. Preparación de ((S)-1-(3-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

Una solución de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,191 g, 1,909 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, (1-(3-amino-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,500 g, 1,469 mmol) y piridina (0,356 ml, 4,41 mmol) en EtOAc (14,69 ml) se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de Ar seguido de la adición de T3P® (50 % en peso en EtOAc) (1,75 ml, 2,94 mmol), entonces la mezcla de reacción se calentó de forma gradual hasta t. a. Después de agitar durante una noche, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con K₂HPO₄ 1,5 M seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó entonces por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar ((S)-1-(3-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0,458 g, 73,8 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 423,2 (M + H)⁺.

39C. Preparación de N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, *bis*-trifluoroacetato

((*S*)-1-(3-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,237 mmol) en DCE desgasificado (14,79 ml) en presencia de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,080 g, 0,095 mmol) se irradió a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, *bis*-trifluoroacetato (39 mg, 26,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 395,2 (*M* + *H*)⁺.

39D. Preparación de N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

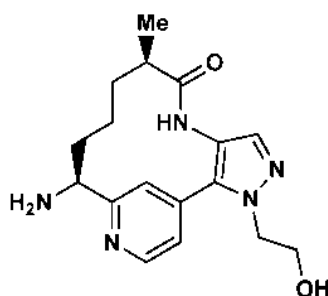
PtO₂ (2,245 mg, 9,89 µmol) se añadió a una solución en agitación de N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, *bis*-trifluoroacetato (0,039 g, 0,099 mmol) en EtOH (10 ml) y se sometió a una atmósfera de H₂ (55 psi). Después de 4 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró para dar N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo. MS (ESI) *m/z*: 397,2 (*M* + *H*)⁺.

39E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

TFA (0,15 ml, 1,967 mmol) se añadió a una solución de N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,039 g, 0,098 mmol) en DCM (2,0 ml). Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, y placed a alto vacío durante 12 h. El residuo se hizo neutro mediante la disolución en MeOH, el paso a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol), y la concentración del filtrado para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona. MS (ESI) *m/z*: 297,5 (*M* + *H*)⁺.

Producto intermedio 40

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



40A. Preparación de 1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol

A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (4,0 g, 35,4 mmol) en DMF (50 ml) se añadió Cs₂CO₃ (12,68 g, 38,9 mmol) y (2-bromoetoxi)((*tert*-butil)dimetilsilano (8,35 ml, 38,9 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 x 25 ml) y se lavó con solución al 10 % de LiCl (25 ml). La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía de fase normal para producir 1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol en forma de un sólido de color blanco (8,6 g, 85 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 272,4 (*M* + *H*)⁺.

40B. Preparación de (1-(4-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

A un vial de presión lavado abundantemente con N₂ se añadió (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 23, (3,0 g, 10,61 mmol), 1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 40A, (2,88 g, 10,61 mmol), di(adamant-1-il)(butil)fosfina (0,571 g, 1,59 mmol), PVOH (0,369 ml, 3,18 mmol), K₂CO₃ (4,40 g, 31,8 mmol) y DMF (20 ml). El vial se purgó con N₂ durante 5 min y se añadió Pd(OAc)₂ (0,238 g, 1,061 mmol). La

mezcla de reacción se purgó brevemente de nuevo con N₂. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se repartió entre 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), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal para producir (1-(4-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,4 g, 25 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 518,3 (*M* + *H*)⁺.

40C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

Una solución de (1-(4-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (2,4 g, 4,64 mmol) en MeOH (25 ml) y CH₃COOH (2,5 ml) se calentó a 40 °C. A la solución transparente resultante se añadió entonces lentamente Zn (0,606 g, 9,27 mmol, en 3 porciones (50 : 25 : 25 %)) y la reacción se agitó a 40 °C durante 5 min. Se añadió Zn adicional a la reacción. La mezcla de reacción se controló por LCMS y una vez se había completado, a la mezcla de reacción enfriada se añadió entonces 2,5 g de K₂CO₃ (1 g para 1 ml de AcOH) y 2,5 ml de agua. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró entonces sobre una capa de CELITE® y se concentró para producir el producto en bruto. El producto en bruto se repartió entre EtOAc (40 ml) y NaHCO₃ sat. (20 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal para producir (1-(4-(4-amino-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,9 g, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo pálido. MS (ESI) *m/z*: 488,6 (*M* + *H*)⁺.

40D. Preparación de ((*S*)-1-(4-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-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 250 ml de tres bocas lavado abundantemente con N₂ se añadió (1-(4-(4-amino-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,9 g, 3,90 mmol) y EtOAc (25 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se añadieron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico, tal como se prepara en el Producto intermedio 2, (390 mg, 3,90 mmol), piridina (0,630 ml, 7,79 mmol) y T3P® (3,48 ml, 5,84 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a t. a. y después se agitó durante 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 sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc dio ((*S*)-1-(4-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato (0,68 g, 28 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 570,1 [*M* + *H*]⁺.

40E. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml lavado abundantemente con N₂ se añadió una solución de ((*S*)-1-(4-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (680 mg, 1,193 mmol) en EtOAc (56 ml). La solución se roció con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (253 mg, 0,298 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante una noche. Después de enfriar a t. a., el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para producir N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) *m/z*: 542,6 [*M* + *H*]⁺.

40F. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Pd/C (0,078 g, 0,074 mmol) se añadió a un matraz de hidrogenación de Parr de 250 ml que contienen una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 0,738 mmol) en EtOH (20 ml). El matraz se purgó con N₂ y se presurizó a 55 psi de H₂ y se dejó agitar durante 4 h. La reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y se concentró para producir N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (375 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) *m/z*: 544,6 [*M* + *H*]⁺.

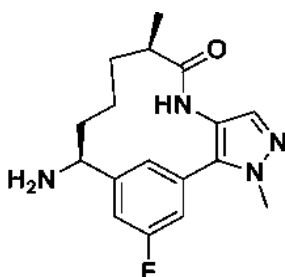
40G. (9*R*,13*S*)-13-Amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (375 mg, 0,690 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1 h.

Después, la mezcla de reacción se concentró para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato (220 mg, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se disolvió entonces en MeOH (4 ml) para dar una solución transparente de color amarillo pálido. La solución se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP preaclorado. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado transparente de color ligeramente amarillo. La concentración proporcionó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (170 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 330,5 [M + H]⁺.

10 Producto intermedio 41

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



15

41A. Preparación de N-[(1*S*)-1-[3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de DMF (1 ml) de N-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,19 g, 0,552 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 25, se añadió 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (0,070 g, 0,552 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,059 g, 0,166 mmol), ácido pivalico (0,019 ml, 0,166 mmol), K₂CO₃ (0,229 g, 1,656 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,025 g, 0,110 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar, y se calentó a 120 °C. Después de 18 h, la reacción se repartió entre agua (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal y se eluyó con hexanos y EtOAc para dar N-[(1*S*)-1-[3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo (0,123 g, 57 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dt, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,76 - 5,60 (m, 1H), 5,22 - 5,11 (m, 2H), 4,90 (s a, 1H), 4,78 (s a, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 3H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 1,41 (s a, 9H).

30

41B. Preparación de N-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

N-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,123 g, 0,315 mmol) se disolvió en acetona (5 ml) / agua (1 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadieron NH₄Cl (0,084 g, 1,575 mmol) y Zn (0,206 g, 3,15 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a t. a. Después de 3 h, la reacción se filtró y se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal y se eluyó con hexanos y EtOAc para dar N-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,105 g, 92 %). MS (ESI) *m/z*: 361,08 (M + H)⁺.

40

41C. Preparación de N-[(1*S*)-1-(3-fluoro-5-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

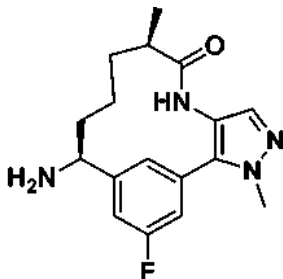
A N-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,105 g, 0,291 mmol) se añadió EtOAc (0,6 ml), ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,035 g, 0,350 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en 0,3 ml de EtOAc. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadieron una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (0,347 ml, 0,583 mmol) y Base de Hunig (0,153 ml, 0,874 mmol). Después de 4 h, la reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. (5 ml) y EtOAc (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal y se eluyó con hexanos y EtOAc para dar N-[(1*S*)-1-[3-fluoro-5-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de una espuma de color amarillo (53 mg, 41 %). MS (ESI) *m/z*: 443,5 (M + H)⁺.

50

55 41D. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de DCE desgasificado (10 ml) de N-[(1S)-1-(3-fluoro-5-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,053 g, 0,120 mmol) se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,041 g, 0,048 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase normal eluyendo con hexanos y EtOAc para dar N-[(9R,10E,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color oscuro (27 mg, 54 %). MS (ESI) m/z: 415,4 (M + H)⁺.

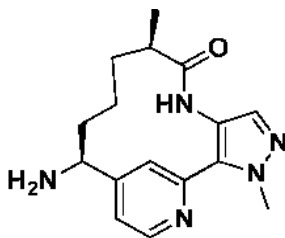
41E. Preparación de (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A una solución de EtOH (3 ml) de N-[(9R,10E,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,027 g, 0,065 mmol) se añadió PtO₂ (5 mg). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se hidrogenó entonces a 55 psi. Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para dar 19 mg de un sólido de color oscuro MS (ESI) m/z: 417,08 (M + H)⁺. El residuo sólido de color oscuro se disolvió en 50 % de TFA / DCM (3 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM / MeOH, se pasó a través de un cartucho básico y se concentró para dar (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona un sólido de color oscuro (19 mg, 92 %). MS (ESI) m/z: 317,4 (M + H)⁺.

Producto intermedio 42

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



42A. Preparación de N-[(1S)-1-[2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A un vial para microondas grande se añadió N-[(1S)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,06 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 27, 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), K₂CO₃ (1,267 g, 9,17 mmol) y ácido pivalico (0,106 ml, 0,917 mmol). La reacción se purgó con Ar. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,069 g, 0,306 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C. Después de 4 h, el calentamiento se detuvo y la reacción se agitó a t. a. durante 72 h. La reacción se interrumpió 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 (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,62 g, 54 %) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) m/z: 374,08 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

42B. Preparación de N-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de acetona (40 ml) / agua (12 ml) 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 *tert*-butilo (0,62 g, 1,660 mmol) se añadió NH₄Cl (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 18 h. La reacción se filtró a través de papel y se repartió con 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), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar 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 ($M + H$)⁺.

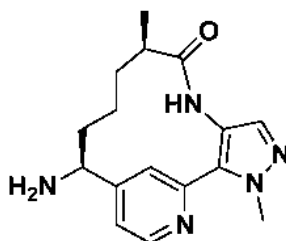
42C. Preparación de N-[(1S)-1-(2-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

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 prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en EtOAc (5,8 ml), se enfrió a 0 °C. Se añadieron piridina (0,424 ml, 5,24 mmol) y una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (2,080 ml, 3,49 mmol). Después de 24 h, la reacción se repartió entre NaHCO_3 sat. (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), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar 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 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl_3) 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).

42D. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de DCE desgasificado (20 ml) 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) se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (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 por cromatografía de fase normal usando DCM y MeOH como eluyentes para dar el producto deseado (29 mg, 19 %) en forma de una película de color verde. MS (ESI) m/z : 398,3 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl_3) 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).

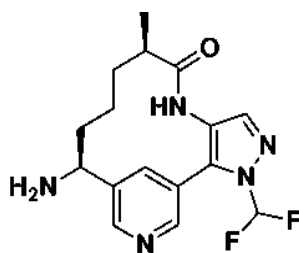
42E. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A una solución de EtOH (3 ml) de N-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (29 mg, 0,073 mmol) se añadió PtO_2 (4 mg). La mezcla de reacción se purgó con H_2 , entonces se hidrogenó a 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 dar un sólido de color oscuro (MS (ESI) m/z : 400,3 ($M + H$)⁺). El residuo sólido de color 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 pasó a través de un cartucho básico para dar (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona en forma de un sólido de color oscuro (21 mg, 96 %). MS (ESI) m/z : 300,2 ($M + H$)⁺.

Producto intermedio 43

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



43A. Preparación de (1-(5-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

A un vial para microondas grande se añadió (1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,0 g, 3,06 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 26, 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (0,548 g, 3,36 mmol), DMF (10,19 ml), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,164 g, 0,458 mmol), K₂CO₃ (1,267 g, 9,17 mmol) y ácido píválico (0,106 ml, 0,917 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar. Después de 10 min, se añadió Pd(OAc)₂ (0,069 g, 0,306 mmol), el recipiente se selló, y se agitó a 115 °C. Después de 4 h, la reacción se interrumpió con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de heptano / EtOAc para dar (1-(5-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,25 g, 100 %). MS (ESI) m/z: 410,2 (M + H)⁺.

43B. Preparación de (1-(5-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

(1-(5-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,27 g, 3,10 mmol) se disolvió en acetona (15 ml) / agua (3 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadieron NH₄Cl (0,830 g, 15,51 mmol) y Zn (2,028 g, 31,0 mmol). El baño de hielo se retiró. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió con agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para dar (1-(5-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,720 g, 61,2 % de rendimiento) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 380 (M + H)⁺.

43C. Preparación de ((S)-1-(5-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

Una solución de (1-(5-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,720 g, 1,898 mmol) en EtOAc (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,228 g, 2,277 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en EtOAc (10 ml), piridina (0,460 ml, 5,69 mmol) y T3P® (50 % en peso en EtOAc) (2,259 ml, 3,80 mmol). Después de 6 h, la reacción se repartió con K₂PO₄ 1,5 M (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por normal cromatografía eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar ((S)-1-(5-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0,386 g, 44,1 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. MS (ESI) m/z: 462,2 (M + H)⁺.

43D. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3.4.7.16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo se añadió ((S)-1-(5-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0,190 g, 0,412 mmol), pTsOH (0,086 g, 0,453 mmol) y DCE desgasificado (103 ml). La solución transparente de color amarillo se calentó a 40 °C y se desgasificó con Ar durante 1 h. Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,140 g, 0,165 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante una noche. Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación adicional (0,2 equiv.) y continuó la agitación. Después de agitar durante un total de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a t. a., se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para dar N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3.4.7.16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,020 g, 11,2 %) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) m/z: 434,3 (M + H)⁺.

43E. Preparación de N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3.4.7.16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

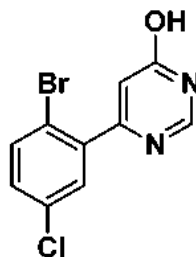
A una solución de EtOH (3 ml) de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,020, 0,046 mmol) se añadió PtO₂ (1,048 mg, 4,61 μmol) y la reacción se purgó con H₂. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de H₂ (55 psi). Después de 2 h, el catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró para dar N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo. MS (ESI) *m/z*: 436,2 (M + H)⁺.

43F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,020 g, 0,046 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (0,230 ml, 0,919 mmol). Se añadió una cantidad mínima de MeOH para ayudar a la disolución. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH, se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol), se concentró para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) *m/z*: 336,2 (M + H)⁺.

Producto intermedio 44

Preparación de 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol



44A. Preparación de 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina

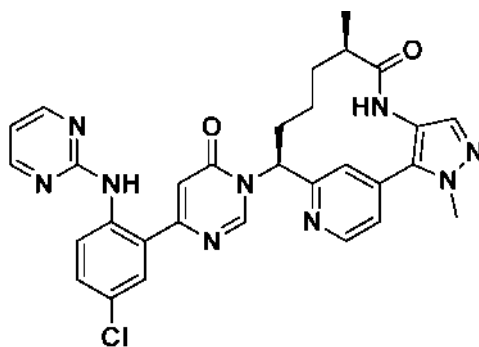
A una suspensión de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (100 mg, 0,424 mmol) y TsOH·H₂O (97 mg, 0,509 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadió CuBr₂ (9,48 mg, 0,042 mmol). Entonces se añadió nitrito de *t*-butilo (0,067 ml, 0,509 mmol) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (274 mg, 0,849 mmol) y la reacción se agitó a t. a. Después de 2 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (115 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 299,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

44B. Preparación de 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol

6-(2-Bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Producto intermedio 5 para la síntesis de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, mediante la sustitución de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol con 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina. MS (ESI) *m/z*: 285,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H).

Ejemplo 45

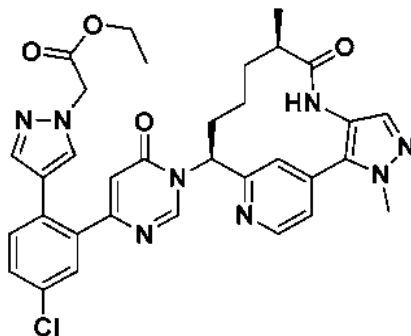
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirimidin-2-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Chloro-2-[(pirimidin-2-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, 2 trifluoroacetato (2,75 mg, 19 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 314, mediante la sustitución de clorhidrato de 4-bromopirimidina (6,78 mg, 0,035 mmol) con 2-bromopirimidina (5,51 mg, 0,035 mmol). MS (ESI) *m/z*: 582,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,46 - 8,42 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,06 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,69 - 1,44 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,80 - 0,63 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,33 min, 97,9 % de pureza; Ki de Factor Xla = 2.000 nM.

Ejemplo 46

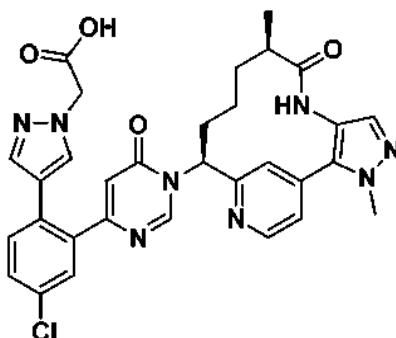
Preparación de 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-1-il]acetato de etilo



2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-1-il]acetato trifluoroacetato de etilo (3,67 mg, 15 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)acetato de etilo (13,67 mg, 0,049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 641,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,49 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,00 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,18 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,80 - 0,65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,92 min, 99,6 % de pureza; Ki de Factor Xla = 25 nM, Ki de Caliceína plasmática = 7.000 nM.

Ejemplo 47

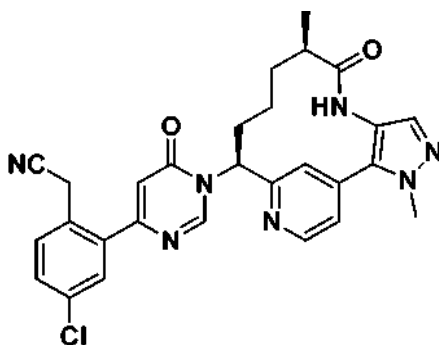
Preparación de ácido 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-1-il]acético



Trifluoroacetato de ácido 2-[4-(4-Cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-1-il]acético (8,6 mg, 35 % de rendimiento) también se aisló a partir del Ejemplo 46. MS (ESI) m/z: 613,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 6,45 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,33 (tt, J = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,66 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 - 0,66 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,68 min, 99,0 % de pureza; Ki de Factor Xla = 12 nM, Ki de Caliceína plasmática = 6.000 nM.

Ejemplo 48

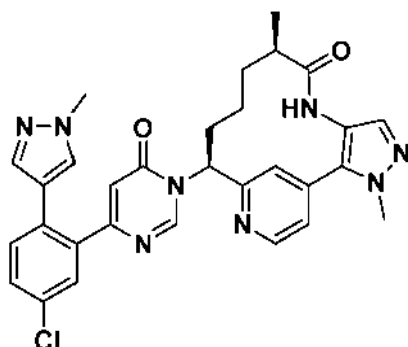
Preparación de 2-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil}acetonitrilo



Trifluoroacetato de 2-(4-Cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil}acetonitrilo (2,2 mg, 11 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (9,52 mg, 0,049 mmol). MS (ESI) m/z: 528,35 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,79 - 0,65 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,46 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 16 nM, Ki de Caliceína plasmática = 850 nM.

Ejemplo 49

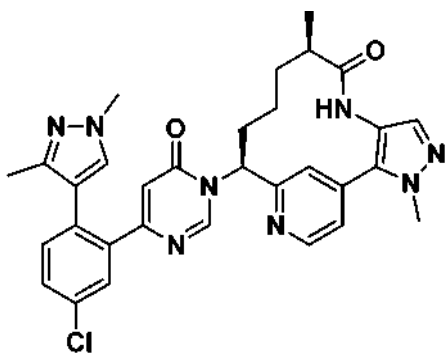
Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A una solución desgasificada de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0,024 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 211, 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (7,61 mg, 0,037 mmol) y K₂CO₃ (8,43 mg, 0,061 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) y agua (0,2 ml) se añadió Pd(Ph₃P)₄ (2,82 mg, 2,440 μmol). La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 0,5 h, y se enfrió entonces a t. a. y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7,9 mg, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 569,6 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 12,1, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,66 - 1,45 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 0,78 - 0,65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,01 min, 98,4 % de pureza; Ki de Factor Xla = 14 nM, Ki de Caliceína plasmática = 930 nM.

Ejemplo 50

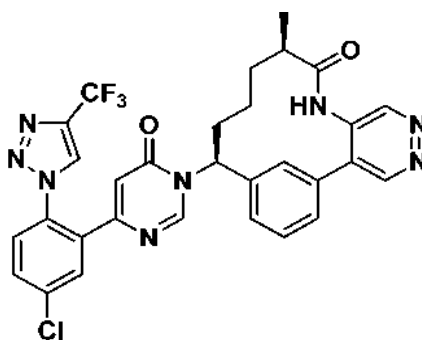
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-Cloro-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11,3 mg, 49 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (10,84 mg, 0,049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 583,5 (M + H)⁺. RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 4H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 12,1, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,66 - 1,42 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,80 - 0,63 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,15 min, 99,6 % de pureza; Ki de Factor Xla = 270 nM, Ki de Caliceína plasmática = 5.200 nM.

Ejemplo 51

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



51A. Preparación de 5-bromopiridazin-4-amina

- 5 N-(5-bromopiridazin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,183 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (4,56 ml, 59,2 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante una noche. La concentración dio trifluoroacetato de 5-bromopiridazin-4-amina en forma de un sólido de color parduzco oscuro. MS (ESI) m/z: 174,2 (M + H)⁺.

10 51B. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

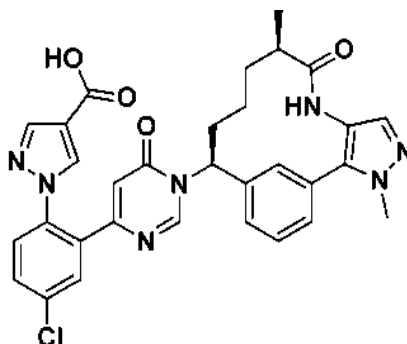
(10*R*,14*S*)-14-Amino-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 38, mediante la sustitución de 2-bromopiridin-3-amina con 5-bromopiridazin-4-amina. MS (ESI) m/z: 297,5 (M + H)⁺.

15 51C. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

- 20 Trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (3,8 mg, 32,7 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (4,5 mg, 0,015 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,42 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,82 - 8,77 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,67 - 1,35 (m, 2H), 1,26 - 1,13 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 621,0 (M + H)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 8,24 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 5 nM, Ki de Caliceína plasmática = 18 nM.

30 **Ejemplo 52**

Preparación 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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

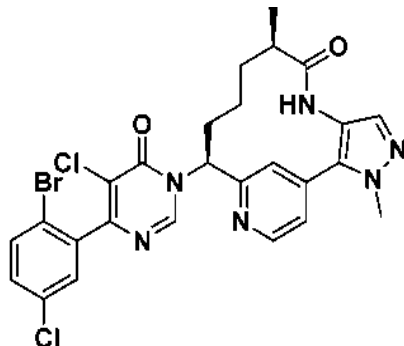


- 35 A una solución de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato trifluoroacetato de etilo (7 mg, 0,011 mmol) en THF (56 µl) se añadió una solución de LiOH·H₂O (4,7 mg, 0,112 mmol) en agua (56 µl). A la mezcla turbia resultante se añadió MeOH (1 gota). La reacción se agitó vigorosamente a t. a. durante 3,5 h. La solución se acidificó a pH 5 con HCl 1,0 N y se purificó entonces por cromatografía de fase inversa para dar 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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,0024 g, 30 % de

rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 599,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,73 - 8,66 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 6,16 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,98 (dd, $J = 12,7, 3,9$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,64 - 1,39 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,61 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): SunFire, RT = 6,48 min, 99,3 % de pureza; Ki de Factor Xla = 5 nM, Ki de Calicreína plasmática = 2.400 nM.

Ejemplo 53

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



53A. Preparación de 6-(2-bromo-5-clorofenil)-5-cloropirimidin-4-ol

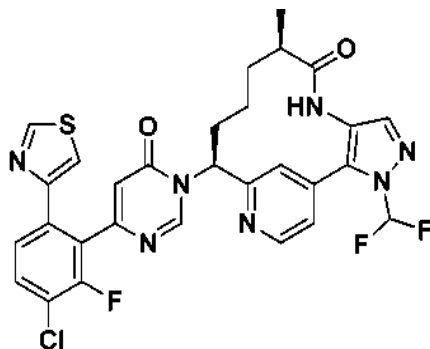
A una suspensión de 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 44, (40 mg, 0,140 mmol) en MeCN (1401 μ l) se añadió NCS (20,58 mg, 0,154 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal para producir 6-(2-bromo-5-clorofenil)-5-cloropirimidin-4-ol (42 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 320,9 ($M + H$)⁺.

53B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-Bromo-5-clorofenil)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (8,3 mg, 41,1 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(2-bromo-5-clorofenil)-5-cloropirimidin-4-ol (8,6 mg, 0,027 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (8 mg, 0,027 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) m/z : 603,0 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 6,06 (dd, $J = 12,4, 4,1$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,72 (td, $J = 6,7, 3,1$ Hz, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 2H), 1,70 - 1,43 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,73 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,24 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 8 nM, Ki de Calicreína plasmática = 1.200 nM.

Ejemplo 54

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



54A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)-6-metoxipirimidina

- 5 4-Cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10C (1 g, 3,94 mmol) en ACN (26,3 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió pTsOH·H₂O (1,875 g, 9,86 mmol) seguido de la adición de NaNO₂ (0,544 g, 7,88 mmol) y NaI (1,477 g, 9,86 mmol) en agua (13,14 ml). Después de 1 h, la reacción se calentó a t. a. y se agitó durante una noche. Después de este tiempo, la reacción se concentró parcialmente para retirar el ACN y NaHCO₃ se añadió entonces para neutralizar la solución. La solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido, que se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)-6-metoxipirimidina (0,934 g, 65 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 365,2 (M + H)⁺.

54B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)pirimidin-4-ol

- 15 6-(3-Cloro-2-fluoro-6-yodofenil)pirimidin-4-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos tal como se describe en el Producto intermedio 4B para la síntesis de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol, mediante la sustitución de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metoxipirimidina, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 4A, con 4-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)-6-metoxipirimidina. MS (ESI) m/z: 350,8 (M + H)⁺.

- 20 54C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

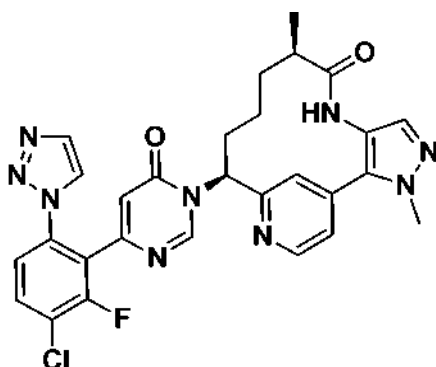
- 25 (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-Cloro-2-fluoro-6-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, usando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)pirimidin-4-ol (62,7 mg, 0,179 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (60 mg, 0,179 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 667,1 (M + H)⁺.

- 30 54D. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- A un tubo para microondas se añadió (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0,030 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (9,47 mg, 0,045 mmol), K₃PO₄ (29,9 µl, 0,090 mmol) y THF (299 µl). La solución se burbujeó a través de con Ar durante varios min entonces se añadió (DtBPF)PdCl₂ (0,974 mg, 1,495 µmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. La solución se enfrió a t. a. y de nuevo se burbujeó Ar a través de la solución durante varios minutos y se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol adicional (9,47 mg, 0,045 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3,46 mg, 2,99 µmol). La solución se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min. La solución se filtró entonces y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar (9*R*,13*S*)-13-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,67 mg, 2,9 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = SA, 1,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,05 (dd, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,71 (dt, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,70 - 1,41 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H). MS (ESI) m/z: 625,9 (M + H)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 8,51 min, pureza = 96,4 %; Ki de Factor Xla = 1,7 nM, Ki de Calicreína plasmática = 230 nM.

Ejemplo 55

- 50 Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



55 A. Preparación de 1-metil-4-nitro-1H-pirazol

- 5 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 t. a. durante 5 min. A esta suspensión se añadió MeI (1,382 ml, 22,11 mmol) y la solución resultante se agitó a t. a. durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró, seguido de una purificación usando cromatografía de fase normal para producir 1-metil-4-nitro-1H-pirazol en forma de un sólido de color blanco (1,9 g, 80 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
- 10 δ ppm 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

55B. 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

- 15 A un vial de presión se añadió 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-terc-butilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 23, (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), ácido pivalico (0,369 ml, 3,18 mmol) y K_2CO_3 (4,40 g, 31,8 mmol). A la mezcla anterior se añadió DMF (21 ml) y el vial se purgó y se evacuó (3 x) con Ar. A esta mezcla se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,476 g, 2,122 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se filtró y se repartió entre 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), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó entonces usando cromatografía de fase normal para producir (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) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) m/z: 374,4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
- 20

25 55C. 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 CH_3COOH (1 ml) se calentó a 60 °C. A la solución transparente anterior se añadió entonces lentamente Zn (0,420 g, 6,43 mmol) y la solución se dejó en agitación a 60 °C durante 15 min más. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de CELITE® y se concentró para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó entonces usando cromatografía de fase normal para producir (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) en forma de un aceite de color pardo pálido. MS (ESI) m/z: 344,4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
- 30

35 55D. 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 una solución de (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (385 mg, 3,84 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2A, (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo (880 mg, 2,56 mmol) y piridina (0,620 ml, 7,69 mmol) en EtOAc (40 ml) a -10 °C bajo una atmósfera de Ar se añadió T3P® (50 % en peso en EtOAc) (3,05 ml, 5,12 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C y se dejó calentar de forma gradual hasta t. a. La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 2 h, entonces se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 ac. sat. y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó entonces usando cromatografía de fase normal para producir ((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 (0,6 g, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z: 426,5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.
- 40
- 45

50 55E. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 ^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de terc-butilo

Una solución de ((S)-1-(4-(1-metil-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (600 mg, 1,410 mmol) en DCE (18 ml) se purgó con Ar (3 x). Se añadió catalizador de Grubbs de 2^a

generación (480 mg, 0,564 mmol) y de nuevo se burbujeó Ar en la mezcla de reacción y se evacuó (3 x). Después, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un microondas vial durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal para producir N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (118 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 398,5 (*M* + *H*)⁺.

55F. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

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

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

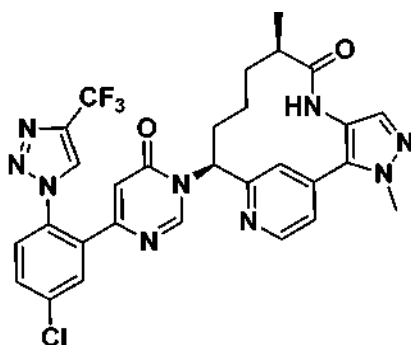
A una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (92 mg, 0,230 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 ml, 12 mmol) y la reacción se agitó a t. a. durante 1,5 h. La mezcla de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

55H. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de diclorhidrato de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona y 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 7. MS (ESI) *m/z*: 574,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,98 (dd, *J* = 12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (td, *J* = 6,7, 3,2 Hz, 1H), 2,27 (ddt, *J* = 12,7, 8,5, 4,3 Hz, 1H), 2,14 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (ddd, *J* = 15,1, 10,0, 5,3 Hz, 1H), 1,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,68 (m., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 6,41 min, pureza = 93 %; Ki de Factor Xla = 1,0 nM, Ki de Calicreína plasmática = 24 nM.

Ejemplo 56

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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

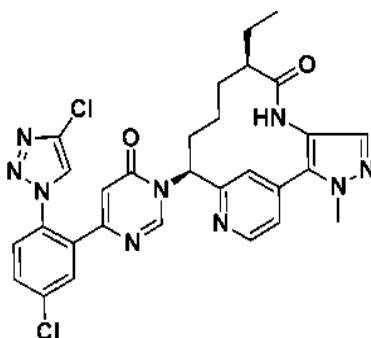


A un vial de centelleo que contiene 6-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol (22,8 mg, 0,067 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, HATU (33,0 mg, 0,087 mmol) en ACN anhidro (0,5 ml) se añadió DBU (15 ml, 0,100 mmol). Después de 30 min, una solución de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0,067 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32, en 0,5 ml de CH₃CN y se añadió DMF (0,1 ml). La solución resultante se agitó a t. a. durante 2 h, se purificó entonces por cromatografía de fase inversa para dar 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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (26,98 mg, 53,1 % de

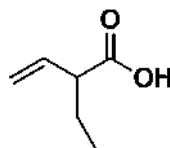
rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 624,3 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,53 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 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, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -62,54 (s), -77,44 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 11,02 min, pureza = 96,7 %; K_i de Factor Xla = 1,4 nM, K_i de Caliceína plasmática = 24 nM.

Ejemplo 57

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-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

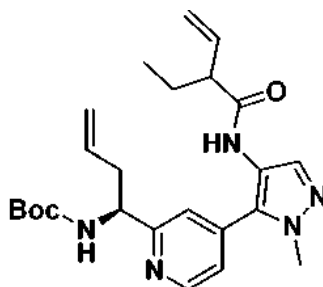


57A. Preparación de ácido 2-etilbut-3-enoico



A un matraz seco se añadió 2 M DIA en THF (8,28 ml, 58,1 mmol) y THF (50 ml). La reacción se enfrió a -78 °C y nBuLi 1,6 M en hexanos (23,23 ml, 58,1 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió ácido but-3-enoico (2,00 g, 23,23 mmol) a la reacción y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió EtI (5,44 g, 34,8 mmol). La reacción se calentó lentamente a t. a. y se agitó a t. a. durante una noche. La reacción se inactivó entonces con NH₄Cl sat. (3 ml). El pH de la reacción se ajustó a < 4 usando HCl 1 N. La reacción se extrajo entonces con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 60 % de EtOAc / Hex) para dar ácido 2-etilbut-3-enoico (450 mg, 2,37 mmol, 10,2 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,89 - 5,75 (m, 1H), 5,22 - 5,18 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 2,95 (c, $J = 1,5$ Hz, 1H), 1,83 (dt, $J = 13,9, 7,2$ Hz, 1H), 1,61 (dt, $J = 13,6, 7,4$ Hz, 1H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

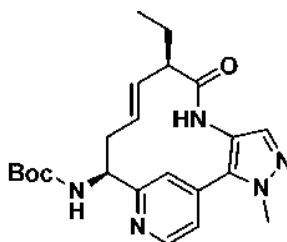
57B. Preparación de ((1*S*)-1-(4-(4-(2-etilbut-3-enamido)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



A un matraz de fondo redondo se añadió (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32C, (1000 mg, 2,91 mmol), EtOAc (20 ml), ácido 2-etilbut-3-enoico (332 mg, 2,91 mmol) y piridina (0,71 ml, 8,74 mmol). La solución se enfrió en un baño de salmuera/hielo y se añadió T3P® al 50 % (2,60 ml, 4,37 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min

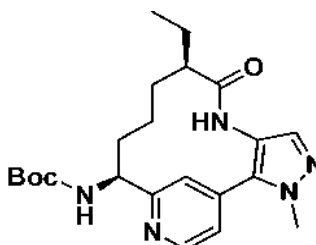
y entonces a t. a. durante 60 min. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 100 % de EtOAc / Hex) para dar ((1*S*)-1-(4-(2-etilbut-3-enamido)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1,10 g, 2,50 mmol, 86 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 440,0 (*M* + *H*)⁺.

57C. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo



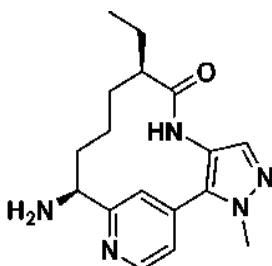
A un vial para microondas se añadió ((1*S*)-1-(4-(2-etilbut-3-enamido)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,138 mmol) y DCE (12 ml). La reacción se purgó con Ar durante 1 min. Entonces catalizador de Grubbs de 2^a generación (386 mg, 0,455 mmol) se añadió a la solución. La reacción se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se concentró y el residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 10 % de MeOH / CH₂Cl₂). Se aislaron dos productos. El producto de elución rápida era N-[(9*R*,10*E*)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (75 mg, 0,182 mmol, 16,0 % de rendimiento), MS (ESI) *m/z*: 412,2 (*M* + *H*)⁺ que se llevó y el producto de elución lenta fue el otro diastereómero, N-[(9*S*, 10*E*)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (75 mg, 0,182 mmol, 16,0 % de rendimiento), MS (ESI) *m/z*: 412,2 (*M* + *H*)⁺.

57D. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo



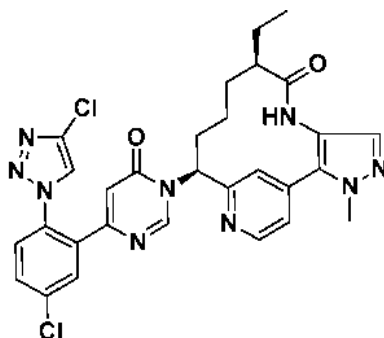
A un matraz de fondo redondo de 3 bocas se añadió N-[(9*R*,10*E*)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (115 mg, 0,279 mmol), EtOH (10 ml) y PtO₂ (31,7 mg, 0,140 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ (presión de balón) durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de CELITE® y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 10 % de MeOH / CH₂Cl₂) para dar N-[(9*R*,13*S*)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (75 mg, 0,181 mmol, 64,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo transparente. MS (ESI) *m/z*: 414,2 (*M* + *H*)⁺.

57E. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A un matraz de fondo redondo se añadió N-[(9*R*,13*S*)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (75 mg, 0,181 mmol), dioxano (3 ml), HCl 4 N (18,14 mmol) y MeOH (0,5 ml). La reacción se agitó a t. a. durante 5 min. La reacción se concentró y el residuo se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, triclorhidrato. El producto se disolvió en MeOH (1 ml) para dar una solución transparente de color pardo. La solución se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP preclarado. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado transparente de color ligeramente pardo. La concentración proporcionó (9*R*,13*S*)-13-amino-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (75 mg, 0,177 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige. MS (ESI) *m/z*: 314,2 (M + H)⁺.

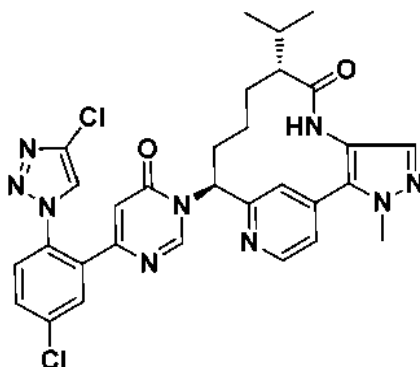
57F. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



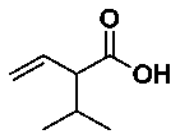
Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5 mg, 6,82 μmol, 26,3 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (8 mg, 0,026 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*R*)-13-amino-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (8 mg, 0,026 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,06 (dd, *J* = 12,5, 4,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 1H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,69 - 0,57 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 604,2 (M + H)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,23 min, pureza = 97,0 %; Ki de Factor Xla = 0,36 nM, Ki de Caliceína plasmática = 37 nM.

Ejemplo 58

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-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

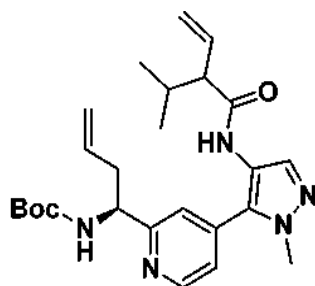


58A. Preparación de ácido 2-isopropilbut-3-enoico



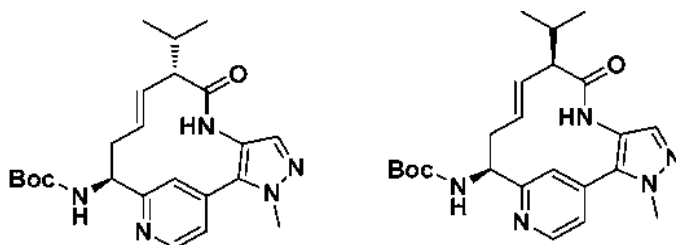
A un matraz de fondo redondo secado a la llama se añadió 2 M DIA en THF (3,64 ml, 25,6 mmol) y THF (58,1 ml). La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió nBuLi 1,6 M en hexano (15,97 ml, 25,6 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió ácido but-3-enoico (0,990 ml, 11,62 mmol) y la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

58B. Preparación de ((1S)-1-(4-(1-metil-4-[2-(propan-2-il)but-3-enamido]-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo



A un matraz de fondo redondo se añadió (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32C, (765 mg, 2,228 mmol), EtOAc (20 ml), ácido 2-isopropilbut-3-enoico (286 mg, 2,228 mmol) y piridina (0,540 ml, 6,68 mmol). La solución se enfrió en un baño de salmuera/hielo y se añadió T3P® al 50 % (1,989 ml, 3,34 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y entonces a t. a. durante 60 min. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 100 % de EtOAc / Hex) para dar ((1S)-1-(4-(4-(2-isopropilbut-3-enamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (850 mg, 1,874 mmol, 84 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 454,2 (*M* + H)⁺.

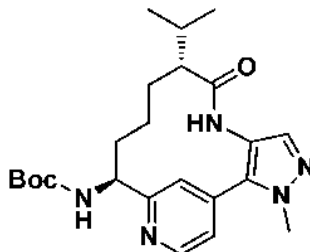
58C1 y 58C2. Preparación de N-[(9*S*, 10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, y N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo



A un vial para microondas se añadió ((1S)-1-(4-(4-(2-isopropilbut-3-enamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 0,551 mmol) y DCE (15 ml). La reacción se purgó con Ar durante 1 min. Entonces se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (187 mg, 0,220 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 120 °C durante 60 min. Después, la reacción se concentró y el residuo se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa para dar 58C1, N-[(9*S*, 10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato trifluoroacetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,093 mmol, 16,8 % de rendimiento), (ESI) *m/z*: 426,2 (*M* + H)⁺ que tiene un tiempo de retención más corto y 58C2, N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-

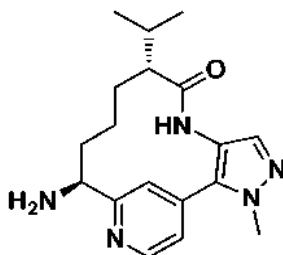
tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato trifluoroacetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,093 mmol, 16,8 % de rendimiento), MS (ESI) *m/z*: 426,2 (*M* + *H*)⁺ que tuvo un tiempo de retención más largo.

- 5 58D. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo



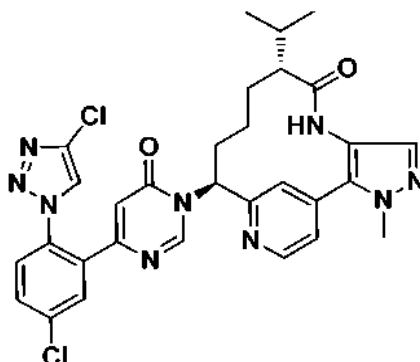
- 10 A un matraz de fondo redondo de 3 bocas se añadió N-[(9*S*, 10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato trifluoroacetato de *terc*-butilo (20 mg, 0,037 mmol), EtOH (3 ml) y PtO₂ (4,21 mg, 0,019 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ (presión de balón) durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de CELITE® y el filtrado se concentró para dar N-[(9*R*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (12 mg, 0,028 mmol, 76 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 428,2 (*M* + *H*)⁺.

58E. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 20 A un matraz de fondo redondo se añadió N-[(9*R*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0,047 mmol), dioxano (3 ml), HCl 4 N en dioxano (0,14 ml, 4,68 mmol) y MeOH (0,5 ml). La reacción se agitó a t. a. durante 5 min.
- 25 La reacción se concentró y el residuo se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa para dar clorhidrato de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. El producto se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP preaclorado. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado transparente de color ligeramente pardo. La concentración proporcionó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-
- 30 l(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7 mg, 0,016 mmol, 34,3 % de rendimiento) en forma de un sólido. MS (ESI) *m/z*: 328,2 (*M* + *H*)⁺.

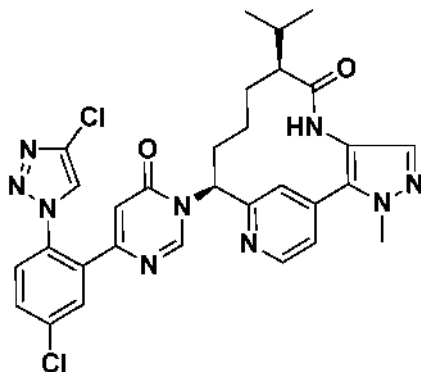
- 58F. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-
- 35 8-ona



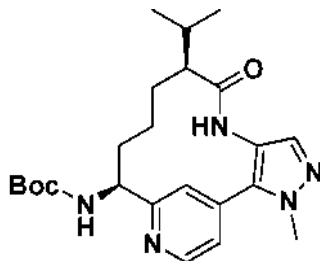
Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (6 mg, 8,03 μmol, 40,4 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (6,12 mg, 0,020 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (6,5 mg, 0,020 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 12,4, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,16 (tt, *J* = 12,6, 4,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,71 (m, 5H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,03 (dd, *J* = 6,4, 3,7 Hz, 6H), 0,82 (c, *J* = 11,4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z*: 618,2 (*M* + *H*)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 11,50 min, pureza = 98,0 %; Ki de Factor Xla = 56 nM, Ki de Caliceína plasmática = 3.300 nM.

59 Ejemplo

Trifluoroacetato de (9*S*,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-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



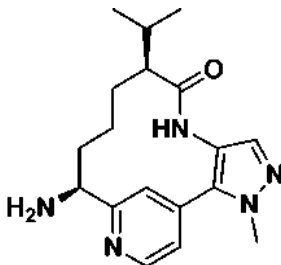
59A. Preparación de N-[(9*S*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo



A un matraz de fondo redondo de 3 bocas se añadió N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato trifluoroacetato de *tert*-butilo (15 mg, 0,028 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 58C2, EtOH (3 ml) y PtO₂ (3,16 mg, 0,014 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ (presión de balón) durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de CELITE® y el filtrado se concentró para dar N-[(9*S*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-

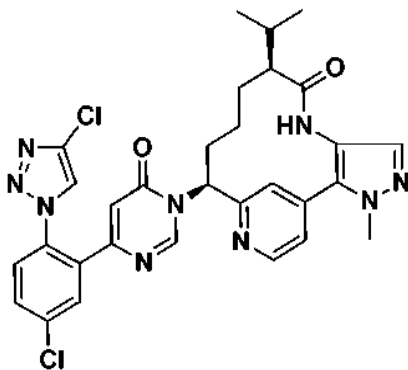
3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (10 mg, 0,023 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 618,2 (*M* + *H*)⁺.

- 59B. Preparación de (9*S*,13*S*)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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

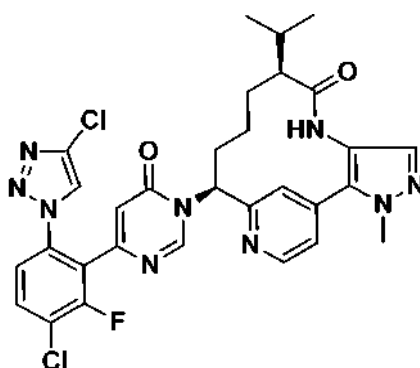
- 59C. Preparación de trifluoroacetato de (9*S*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- Trifluoroacetato de (9*S*,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-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,6 mg, 0,778 µmol, 21,23 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]pirimidin-4-ol (1,129 mg, 3,66 µmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*S*,13*S*)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,2 mg, 3,66 µmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,38 - 8,36 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,46 - 2,27 (m, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 3H), 1,87 - 1,67 (m, 3H), 1,43 (s, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: 618,2 (*M* + *H*)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 11,52 min, pureza = 95,0 %; Ki de Factor Xla = 3,5 nM, Ki de Calicreína plasmática = 370 nM.

Ejemplo 60

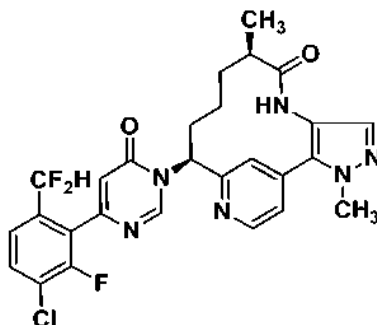
- Preparación de trifluoroacetato de (9*S*,13*S*)-13-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



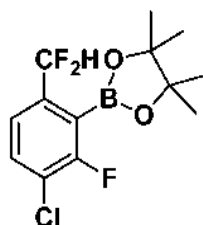
Trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[3-Cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,8 mg, 1,013 μ mol, 3,32 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (12,43 mg, 0,031 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10 y (9S,13S)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 0,031 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 3H), 2,14 - 1,97 (m, 4H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,42 (s a, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: 636,2 (*M* + *H*)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 11,266 min, pureza = 95,0 %; Ki de Factor Xla = 0,53 nM, Ki de Caliceína plasmática = 40 nM.

Ejemplo 61

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

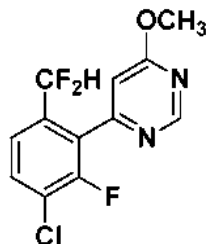


61A. Preparación de 2-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



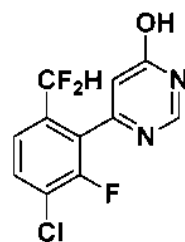
A un matraz de fondo redondo seco se añadió 1-cloro-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno (180 mg, 0,997 mmol) y THF (3 ml). La reacción se enfrió a -78 °C y LDA 2 M en THF (0,498 ml, 0,997 mmol) se añadió gota a gota. La reacción pasó a color rojo oscuro inmediatamente después de la adición. La reacción se agitó a -78 °C durante 5 min y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (371 mg, 1,994 mmol) se añadió en una porción. La reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. El color cambió a amarillo pálido. La reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 30 % de EtOAc / Hex) para dar 2-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (125 mg, 0,408 mmol, 40,9 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 - 6,74 (m, 1H), 1,31 (s, 12H).

61B. Preparación de 4-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina

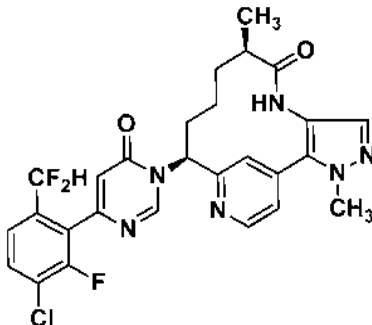


- 5 A un vial para microondas se añadió 2-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (120 mg, 0,391 mmol), 4-cloro-6-metoxipirimidina (56,6 mg, 0,391 mmol), tolueno (2 ml), EtOH (1 ml) y Na₂CO₃ 2 M (0,587 ml, 1,174 mmol). La reacción se purgó con Ar y se añadió Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0,039 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se agitó en un microondas a 120 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 30 % de EtOAc / Hex) para dar
- 10 4-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (40 mg, 0,139 mmol, 35,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,11 - 6,76 (m, 2H), 4,06 (s, 3H).

15 61C. Preparación de 6-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol



- 20 A un matraz de fondo redondo se añadió 4-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (40 mg, 0,139 mmol), AcOH (0,5 ml) y 48 % de HBr (0,784 ml, 6,93 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 45 min. Entonces se añadió tolueno (25 ml) y la reacción se concentró. El residuo se repartió entonces entre EtOAc (25 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 100 % de EtOAc / Hex) para dar
- 25 6-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (36 mg, 0,131 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 13,25 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 - 6,79 (m, 1H), 6,72 (s a, 1H).

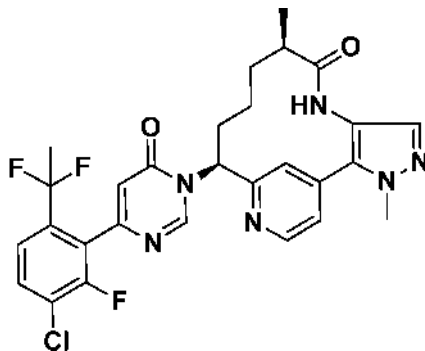
61D. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- 35 Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3,1 mg, 4,44 μmol, 7,38 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 usando 6-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (16,51 mg, 0,060 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 - 6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,08 (dd, J = 12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,75 (td, J = 6,8, 3,2 Hz, 1H), 2,40 (tt, J = 12,7, 4,6

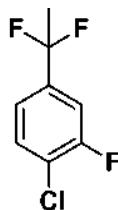
Hz, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,53 (ddd, $J = 15,0, 9,9, 5,5$ Hz, 1H), 1,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,76 (s a, 1H); MS (ESI) m/z : 557,1 ($M + H$)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,516 min, pureza = 96,0 %; K_i de Factor Xla = 2,5 nM, K_i de Calicreína plasmática = 45 nM.

5 Ejemplo 62

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

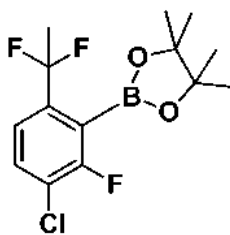


62A. Preparación de 1-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno



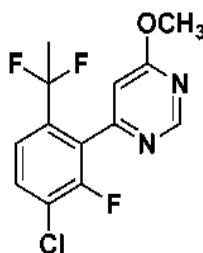
A un tubo cerrado herméticamente se añadió 1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (1 g, 5,79 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y DAST (2,297 ml, 17,38 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se agitó a 45 °C durante 8 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ sat. frío durante 30 min hasta que el pH fue mayor que 7. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 10 % de EtOAc / Hex) para dar 1-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno (300 mg, 1,54 mmol, 26,6 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 1,90 (t, $J = 18,2$ Hz, 3H).

62B. Preparación de 2-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



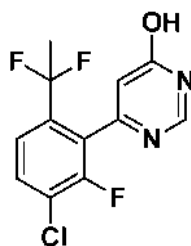
A un matraz de fondo redondo seco se añadió 1-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno (230 mg, 1,182 mmol) y THF (3 ml). La reacción se enfrió a -78 °C y una solución de LDA 2 M (0,71 ml, 1,418 mmol) se añadió gota a gota. La reacción pasó a color rojo después de la adición. La reacción se agitó a -78 °C durante 5 min y entonces 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (440 mg, 2,364 mmol) se añadió en una porción. La reacción se agitó a -78 °C durante 20 min más. El color cambió a amarillo pálido. La reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 30 % de EtOAc / Hex) para dar 2-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (330 mg, 1,030 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,93 (t, $J = 18,3$ Hz, 3H), 1,38 (s, 12H).

62C. Preparación de 4-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina



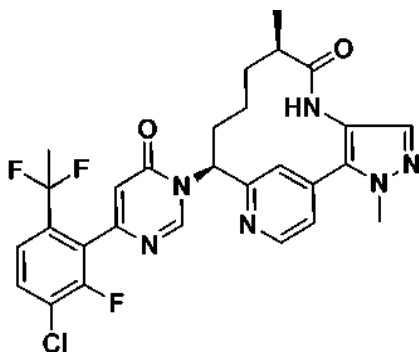
A un vial para microondas se añadió 2-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (325 mg, 1,014 mmol), 4-cloro-6-metoxipirimidina (147 mg, 1,014 mmol), tolueno (4 ml), EtOH (2 ml) y Na₂CO₃ 2 M (1,52 ml, 3,04 mmol). La reacción se purgó con Ar y se añadió Pd(PPh₃)₄ (116,7 mg, 0,101 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se agitó en un microondas a 120 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 30 % de EtOAc / Hex) para dar 4-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (40 mg, 0,132 mmol, 13,03 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,91 (t, *J* = 18,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: 303,0, 305,0 (*M* + H)⁺.

62D. Preparación de 6-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol



A un matraz de fondo redondo se añadió 4-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (35 mg, 0,116 mmol), AcOH (0,5 ml) y HBr (0,654 ml, 5,78 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 45 min. Entonces se añadió tolueno (25 ml) y la reacción se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (25 ml) y NaHCO₃ sat. (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 100 % de EtOAc / Hex) para dar 6-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (28 mg, 0,097 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 289, 291,0 (*M* + H)⁺.

62E. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

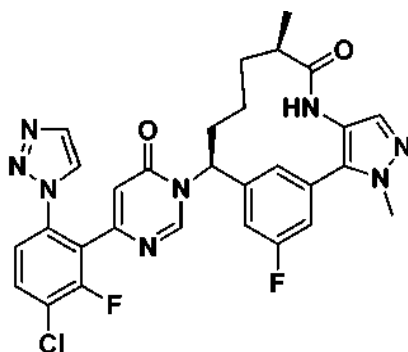


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-Cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (30 mg, 0,042 mmol, 69,9 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante la sustitución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol con 6-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (22,2 mg, 0,06 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s a, 1H), 8,74 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,67 (s a, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,06 (s a, 2H), 1,89 (t, *J* = 18,6 Hz, 3H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (s a, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,73 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z*: 636,2 (*M* + H)⁺. HPLC analítica (Método A):

RT = 11,078 min, pureza = 96,0 %; Ki de Factor Xla = 16 nM, Ki de Calicreína plasmática = 240 nM.

Ejemplo 63

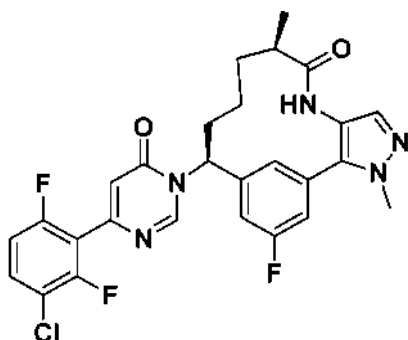
- 5 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 10 A 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,018 g, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 7, se añadió HATU (0,030 g, 0,078 mmol) y una solución de DBU (0,014 ml, 0,090 mmol) en CH₃CN (0,5 ml). Después de 30 min, se añadió (9*R*,13*S*)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,019 g, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 29. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró.
- 15 El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 AcN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 10 min). Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron para dar (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4,5 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 591,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,79 (dd, *J* = 12,9, 3,2 Hz, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 3H), 2,52 (td, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,65 - 1,45 (m, 2H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 7,41 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 0,25 nM, Ki de Calicreína plasmática = 34 nM.

Ejemplo 64

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

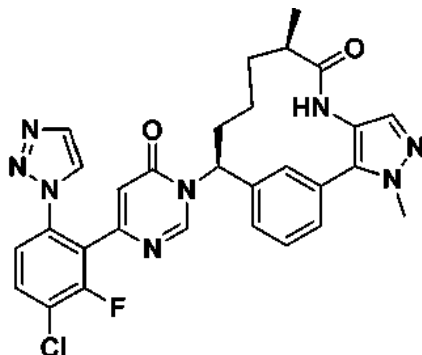


- A una solución de bromhidrato de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (0,017 g, 0,053 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 4, en CH₃CN (1 ml), se añadió HATU (0,026 g, 0,068 mmol) y DBU (0,028 ml, 0,184 mmol). Después de 1 h, se añadió (9*R*,13*S*)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,019 g, 0,053 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 29. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, entonces LCMS preparativa para dar (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3,4 mg, 11,9 %). MS (ESI) *m/z*: 542,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H ((500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,66 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,42 (s a, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,88 (s a, 1H), 1,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,21 (s a, 1H), 1,11 (s a, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1,50 min,

pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 26 nM, Ki de Calicreína plasmática = 450 nM.

Ejemplo 65

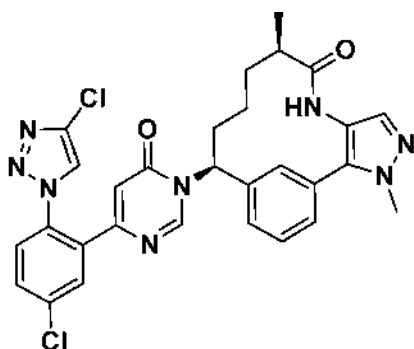
- 5 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 10 A 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (13,07 mg, 0,045 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 7, se añadió HATU (22,14 mg, 0,058 mmol) y una solución de DBU (0,017 ml, 0,112 mmol) en ACN (0,5 ml). Después de 30 min, se añadió (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, clorhidrato (15 mg, 0,045 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 31, y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción después se
15 diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, entonces, LCMS preparativa para dar (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3,2 mg, 12 %). MS (ESI) *m/z*: 573,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,43 - 8,32 (m, 2H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 6,99 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H),
20 4,03 - 3,90 (m, 3H), 2,32 (s, 1H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 1,14 (s, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT= 1,41 min, pureza = 98 %; Ki de Factor Xla = 0,23 nM, Ki de Calicreína plasmática = 22 nM.

Ejemplo 66

- 25 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}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

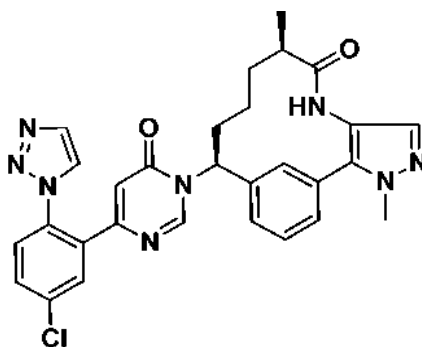


- 30 A un vial de 1 dram que contiene una suspensión de color blanco de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,026 g, 0,084 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en CH₃CN (0,5 ml) se añadió HATU (0,041 g, 0,109 mmol) y DBU (0,019 ml, 0,126 mmol). Después de 30 min, se añadió
35 (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,025 g, 0,084 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 31, que se había convertido en base libre a través de un cartucho básico en DCM / MeOH y se había secado, en CH₃CN / DMF (0,5 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x100 mm (10 : 90 MeOH / H₂O a 90 : 10 MeOH / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 10 min) para dar (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-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona
40 (13,9 mg, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 589,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 - 8,33 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,67 - 7,55 (m, 3H), 7,52 (s,

1H), 7,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 13,1, 3,2$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 2H), 1,22 (s a, 1H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,25 min, pureza = 95 %; K_i de Factor XIa = 0,1 nM, K_i de Calicreína plasmática = 8 nM.

Ejemplo 67

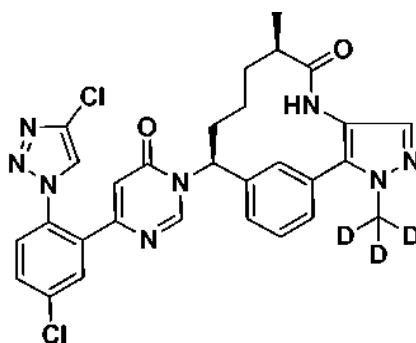
Preparación de (9*R*)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



La purificación del Ejemplo 65 por HPLC de fase inversa, entonces, LCMS preparativa también dio (9*R*)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona como el primer diastereómero de elución (1,4 mg, 5,4 %). MS (ESI) m/z : 573,3 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,25 - 7,03 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,60 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 1,82 (s a, 1H), 1,68 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,11 (s a, 2H), 1,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1,39 min, pureza = 100 %; K_i de Factor XIa = 5 nM, K_i de Calicreína plasmática = 256 nM.

Ejemplo 68

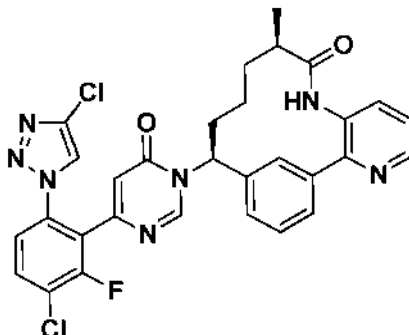
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A una solución de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,031 g, 0,100 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en CH₃CN (0,8 ml) se añadió HATU (0,049 g, 0,129 mmol) y DBU (0,023 ml, 0,149 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona 0,03 g, 0,100 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 36, se añadió (aclorado en con 0,2 ml de DMF). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 MeOH / H₂O a 90 : 10 MeOH / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 25 % de B,, gradiente de 14 min). Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron para dar (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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (19,6 mg, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z : 592,4 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,68 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,83 (dd, $J = 12,8, 3,1$ Hz, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,52 (m, 2H), 1,22 (s a, 1H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,44 min, 95 % de pureza; K_i de Factor XIa = 0,1 nM, K_i de Calicreína plasmática = 6 nM.

Ejemplo 69

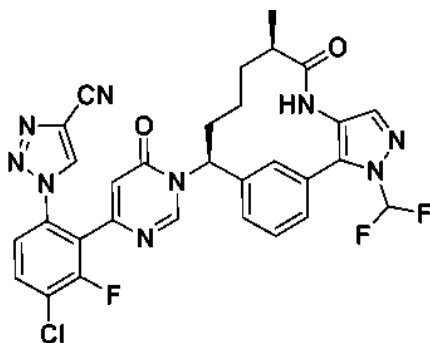
Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



A una solución de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (4,42 mg, 0,014 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, en CH₃CN (0,2 ml) se añadió HATU (6,69 mg, 0,018 mmol) y DBU (3,06 µl, 0,020 mmol). Después de 30 min, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,004 g, 0,014 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 38, se añadió con DMF (0,2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (2 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 604,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 - 8,65 (m, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 2H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,83 (dd, *J* = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,89 (s a, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 6,32 min. Pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 1,1 nM, Ki de Calicreína plasmática = 54 nM.

Ejemplo 70

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

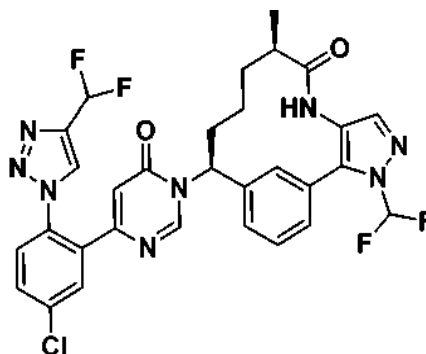


A una solución de 1-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (13,0 mg, 0,041 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 12, en CH₃CN (0,4 ml) se añadió HATU (0,020 g, 0,053 mmol) y DBU (9,28 µl, 0,062 mmol). Después de 0,5 h, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14,0 mg, 0,041 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 35, se añadió con DMF (0,2 ml). Se añadieron CH₃CN adicional (0,2 ml) y DMF (0,2 ml) para aclarar los viales y disolver los reactivos. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (6 mg, 24,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 643,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,71 - 7,55 (m, 4H), 7,39 (s a, 1H), 6,71 (s a, 1H), 5,84 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,52 (s a, 1H), 2,37 (s a, 1H), 2,19 - 2,01 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,59 (s a, 2H),

1,23 (s a, 1H), 1,17 (s a, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,83 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Calicreína plasmática = 4 nM.

Ejemplo 71

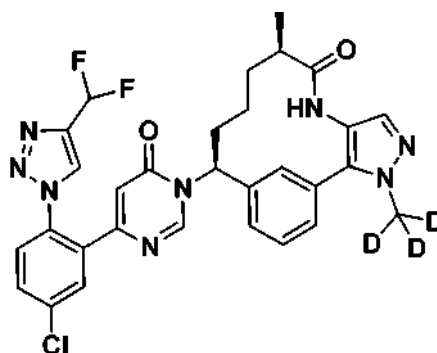
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A una solución de 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,014 g, 0,043 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 16, en CH₃CN (0,4 ml) se añadió HATU (0,021 g, 0,056 mmol) y DBU (9,78 µl, 0,065 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,14 g, 0,043 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 35, se añadió con DMF (0,2 ml). Se añadieron CH₃CN adicional (0,2 ml) y DMF (0,2 ml) para aclarar los viales y disolver los reactivos. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9,9 mg, 35,7 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 641,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,20 - 6,81 (m, 1H), 6,42 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 12,8, 3,3 Hz, 1H), 2,50 (ddd, *J* = 10,2, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,79 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 0,17 nM, Ki de Calicreína plasmática = 46 nM.

Ejemplo 72

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

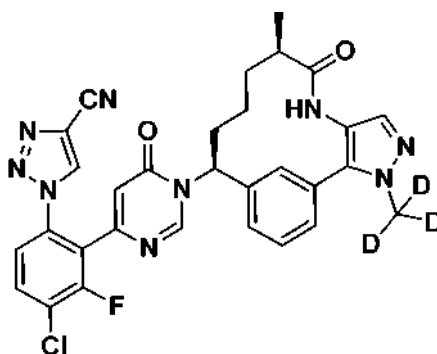


A una solución de 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,014 g, 0,043 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 16, en CH₃CN (0,4 ml) se añadió HATU (0,021 g, 0,056 mmol) y DBU (9,78 µl, 0,065 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,13 g, 0,043 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 36, se añadió con DMF (0,2 ml). Se añadieron CH₃CN adicional (0,2 ml) y DMF (0,4 ml) para disolver los reactivos. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9,9 mg, 35,7 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 641,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,20 - 6,81 (m, 1H), 6,42 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 12,8, 3,3 Hz, 1H), 2,50 (ddd, *J* = 10,2, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,79 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 0,17 nM, Ki de Calicreína plasmática = 46 nM.

(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10,5 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 608,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (t, J = 13 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,14 - 6,83 (m, 1H), 6,43 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 13,0, 3,3 Hz, 1H), 2,49 (dt, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,09 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,67 - 1,52 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H) HPLC analítica (Método A) RT = 7,94 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 0,15 nM, Ki de Caliceína plasmática = 21 nM.

10 Ejemplo 73

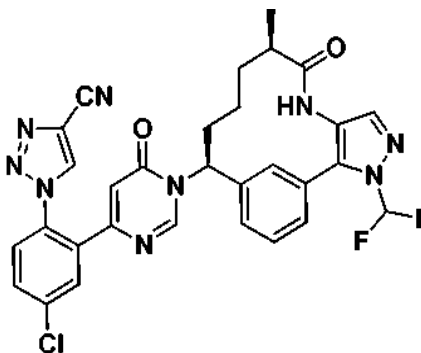
Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



A una solución de 1-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,010 g, 0,032 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 12, en CH₃CN (0,4 ml) se añadió HATU (0,016 g, 0,041 mmol) y DBU (7,14 µl, 0,047 mmol). Después de 30 min, (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,095 g, 0,032 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 36, se añadió con DMF (0,2 ml). Se añadieron CH₃CN adicional (0,2 ml) y DMF (0,2 ml) para disolver los reactivos. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]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-carbonitrilo (4,7 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 601,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,79 - 6,66 (m, 1H), 5,85 (dd, J = 12,7, 3,2 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J = 10,2, 6,7, 3,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1H), 1,69 - 1,53 (m, 2H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 7,99 min, pureza = 97 %; Ki de Factor Xla = 0,15 nM, Ki de Caliceína plasmática = 9 nM.

Ejemplo 74

Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]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-carbonitrilo

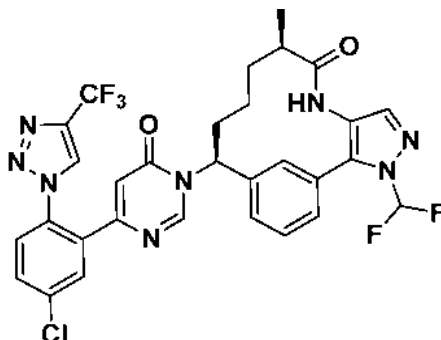


A una solución de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,016 g, 0,054 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 18, en CH₃CN (0,4 ml) se añadió HATU (0,026 g, 0,070 mmol) y DBU (0,012 ml, 0,080 mmol). Después de 30 min, (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,018 g, 0,054 mmol), que se prepara tal como

se describe en el Producto intermedio 35, se añadió con DMF (0,5 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]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-carbonitrilo (11,7 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 616,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 4H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,83 (dd, *J* = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,50 (td, *J* = 6,6, 3,7 Hz, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,90 (dd, *J* = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,82, pureza = 97 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 10 nM.

Ejemplo 75

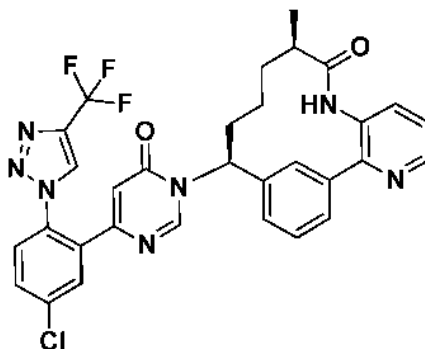
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A una solución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,029 g, 0,084 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, en CH₃CN (0,8 ml) se añadió HATU (0,041 g, 0,109 mmol) y DBU (0,019 ml, 0,126 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,028 g, 0,084 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 35, se añadió con DMF (0,4 ml). La reacción se agitó 4 h entonces se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (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-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18,8 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 659,03 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 12,9, 3,2 Hz, 1H), 2,50 (ddd, *J* = 10,2, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 2H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 9,40 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 15 nM.

Ejemplo 76

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

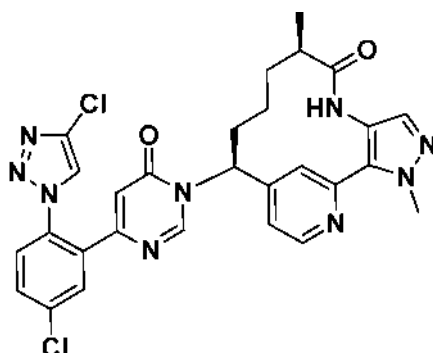


A una solución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,035 g, 0,102 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, en CH₃CN (0,4 ml) se añadió HATU (0,050 g,

0,132 mmol) y DBU (0,023 ml, 0,152 mmol). Después de 30 min, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,030 g, 0,102 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 38, se añadió con DMF (0,6 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por LCMS preparativa usando (5 : 95 ACN / H₂O a 95 : 5 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) para dar (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (8,6 mg, 11,1 %). MS (ESI) *m/z*: 620,08 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 - 8,72 (m, 1H), 8,59 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 4H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,88 - 5,72 (m, 1H), 2,49 (s a, 1H), 2,27 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,10 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 1,28 (s a, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1,55 min, pureza = 97 %; Ki de Factor Xla = 1,7 nM, Ki de Caliceína plasmática = 130 nM.

Ejemplo 77

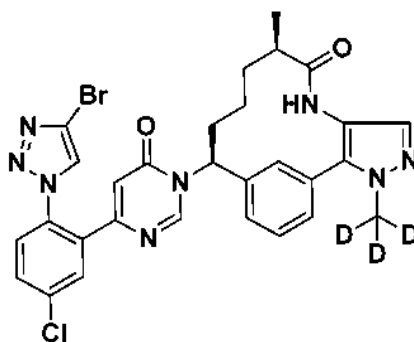
- 15 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 20 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 prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en CH₃CN (0,4 ml) se añadió HATU (0,030 g, 0,078 mmol) y DBU (0,014 ml, 0,090 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 42, se añadió con DMF (0,2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11,9 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 590,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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) RT = 7,38 min, pureza = 96 %; Ki de Factor Xla = 0,2 nM, Ki de Caliceína plasmática = 23 nM.

Ejemplo 78

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

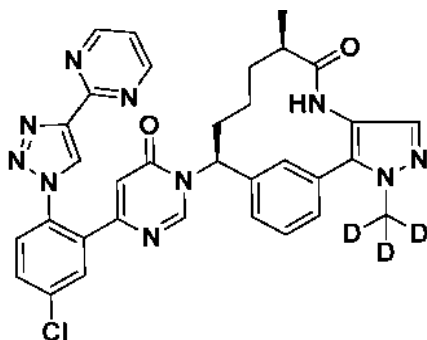


A 6-[2-(4-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]pirimidin-4-ol (0,05 g, 0,142 mmol) y HATU (0,070 g, 0,184 mmol)

en un vial pequeño se añadió DBU (0,032 ml, 0,213 mmol) en CH₃CN (0,8 ml). Después de 30 min, se añadió (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,043 g, 0,142 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 36, y el vial se aclaró con DMF (0,2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 MeOH / H₂O a 90 : 10 MeOH / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (9*R*,13*S*)-13-(4-[2-(4-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (30 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. Este compuesto se usó en la reacción subsiguiente y una pequeña cantidad (4 mg, un sólido de color blanco después de la liofilización) se aisló por LCMS preparativa usando (5 : 95 AcN / H₂O a 95 : 5 AcN / H₂O, NH₄OAc 10 mM). MS (ESI) *m/z*: 638,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,71 (dd, *J* = 12,7, 3,2 Hz, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,98 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,56 - 1,41 (m, 2H), 1,10 (s, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1,60 min, pureza = 96 %; Ki de Factor XIa = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 7 nM.

Ejemplo 79

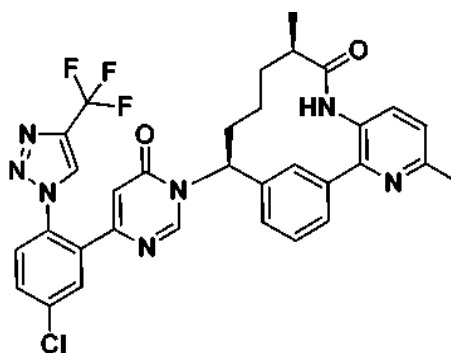
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-[2-(4-Bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona 0,014 g, 0,022 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 78, ácido pirimidin-2-ilborónico (2,59 mg, 0,021 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2,0 M (0,033 ml, 0,066 mmol) se añadieron a dioxano (0,6 ml) y la solución resultante se purgó con una corriente de Ar. Pd(PPh₃)₄ (1,270 mg, 1,099 μmol) se añadió entonces y la mezcla se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con DMF, se filtró y se reconcentró. El residuo se purificó por LCMS preparativa usando (5 : 95 ACN / H₂O a 95 : 5 ACN / H₂O, NH₄OAc 10 mM) para dar (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2,5 mg, 25 %). MS (ESI) *m/z*: 636,08 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,16 - 9,11 (m, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,75 - 8,65 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,37 - 6,30 (m, 1H), 5,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,18 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,44 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,19 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1,43 min, pureza = 95 %; Ki de Factor XIa = 1,0 nM, Ki de Caliceína plasmática = 150 nM.

Ejemplo 80

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

80A. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 5 A un matraz de fondo redondo se añadió N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (2,6 g, 7,97 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,980 g, 8,77 mmol) y KOAc (2,347 g, 23,91 mmol) en dioxano (35 ml). La mezcla se purgó con Ar durante 10 min, entonces se añadió producto de adición de PdCl₂(dppf) - DCM (0,325 g, 0,398 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (2,62 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 292,08 (M + H)⁺.

80B. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(3-amino-6-metilpiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 15 N-[(1S)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,67 g, 1,865 mmol), 2-bromo-6-metilpiridin-3-amina (0,349 g, 1,865 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (4 ml, 8,00 mmol) se añadieron a dioxano (9 ml) y la solución se purgó con una corriente de Ar durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,108 g, 0,093 mmol) y la mezcla se irradió en un microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-(3-amino-6-metilpiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,94 g, 100 %, 70 % de pureza) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) m/z: 354,5 (M + H)⁺.

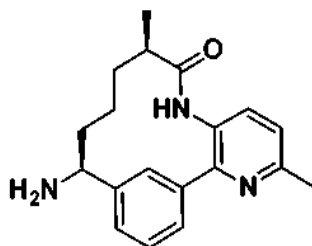
25 80C. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(6-metil-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- A una solución de N-[(1S)-1-[3-(3-amino-6-metilpiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,65 g, 1,83 mmol) en EtOAc (0,58 ml), se añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,239 g, 2,391 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en 0,3 ml de EtOAc. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron piridina (0,446 ml, 5,52 mmol) y una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (2,189 ml, 3,68 mmol). Después de 3 h, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO₄). La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-(6-Metil-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,65 g, 82 %) en forma de una espuma de color castaño. MS (ESI) m/z: 436,08 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,90 - 5,67 (m, 2H), 5,22 - 5,03 (m, 4H), 5,00 - 4,75 (m, 3H), 3,05 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,62 (br. s. y m, 4H), 1,50 - 1,39 (m, 9H), 1,28 (d, J = 12 Hz, 3H).

40 80D. Preparación de N-[(10R,11E,14S)-4,10-dimetil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

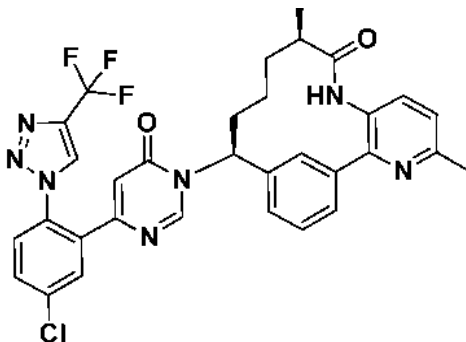
- 45 A una solución de N-[(1S)-1-[3-(6-metil-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,459 mmol) en DCE desgasificado (20 ml) se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (0,156 g, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(10R,11E,14S)-4,10-dimetil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,19 g, 100 %) en forma de un sólido de color oscuro. MS (ESI) m/z: 408,08 (M + H)⁺.

80E. Preparación de (10R,14S)-14-amino-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4,10-dimetil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,187 g, 0,459 mmol) se hidrogenó en EtOH (3 ml) en presencia de PtO₂ a 20 - 30 psi. Después de 4 h, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para dar un sólido de color oscuro (MS (ESI) *m/z*: 410,3 (M + H)⁺) que se desprotegió entonces con HCl 4 N en dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml). La sal de HCl resultante se disolvió en DCM / MeOH y se pasó a través de un cartucho básico para dar (0,16 g, 118 %) de un sólido de color oscuro en bruto que contiene como el componente principal, (10*R*,14*S*)-14-amino-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) *m/z*: 310,3 (M + H)⁺.

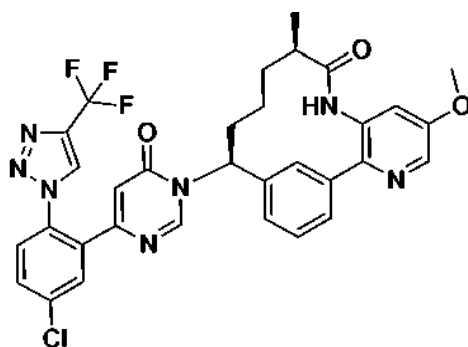
80F. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



A 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,033 g, 0,097 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, y HATU (0,048 g, 0,126 mmol) en un vial pequeño se añadió DBU (0,022 ml, 0,145 mmol) en ACN (0,4 ml). Después de 30 min, (10*R*,14*S*)-14-amino-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,033 g, 0,097 mmol) se añadió con DMF (0,2 ml). La reacción se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por LCMS preparativa usando (5 : 95 ACN / H₂O a 95 : 5 ACN / H₂O, NH₄OAc 10 mM) para dar (10*R*,14*S*)-14-(4-{ 5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (5,8 mg, 7,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 634,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 3H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,86 - 5,73 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (s a, 1H), 2,26 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,11 (s a, 1H), 1,82 (s a, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 2H), 1,28 - 1,21 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1,54 min, pureza = 97 %; Ki de Factor XIa = 2,2 nM, Ki de Caliceína plasmática = 260 nM.

Ejemplo 81

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

81A. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 5 N-[(1S)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,348 g, 0,969 mmol), 2-bromo-5-metoxipiridin-3-amina (0,197 g, 0,969 mmol) y Na_2CO_3 ac. 2,0 M (2,422 ml, 4,84 mmol) se añadieron a dioxano (8 ml) y la solución se purgó con una corriente de Ar durante 10 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,056 g, 0,048 mmol) y la mezcla se irradió en un microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se
- 10 secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,391 g, 100 %) en forma de una espuma de color castaño. MS (ESI) m/z: 370,08 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,73 (ddt, $J = 17,1, 10,1, 7,0$ Hz, 1H), 5,21 - 5,06 (m, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,81
- 15 (s a, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 4H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 1,44 (s a, 9H).

81B. Preparación de N-[(1S)-1-(3-{5-metoxi-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

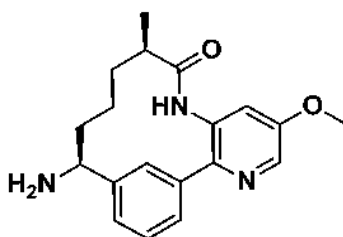
- 20 A N-[(15)-1-[3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,358 g, 0,972 mmol) se añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,126 g, 1,263 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en EtOAc (3 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadieron piridina (0,236 ml, 2,91 mmol) y una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (1,157 ml, 1,943 mmol). La reacción se repartió entre NaHCO_3 sat. (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
- 25 salmuera (25 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-(3-{5-metoxi-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,347 g, 79 %) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) m/z: 452,08 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (dt, $J = 7,5, 1,9$ Hz, 2H), 5,86 - 5,65 (m, 2H), 5,19 - 5,07 (m, 4H), 4,93 (s a, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,07 (quin, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 1,50 - 1,41
- 30 (m, 9H), 1,32 - 1,29 (m, 3H).

81C. Preparación de N-[(10R,11E,14S)-5-metoxi-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

- 35 Una solución de N-[(1S)-1-(3-{5-metoxi-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,189 g, 0,419 mmol) en DCE desgasificado (20 ml) en presencia de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,107 g, 0,126 mmol) se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(10R,11E,14S)-5-metoxi-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,17 g, 96 %) en forma de un aceite de color pardo oscuro. MS (ESI) m/z: 424,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).
- 40

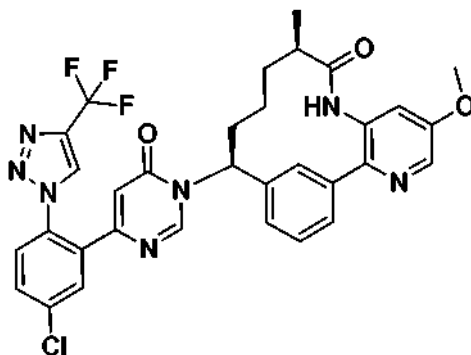
81D. Preparación de (10R,14S)-14-amino-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

45



N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-metoxi-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,177 g, 0,418 mmol) se hidrogenó en EtOH (3 ml) en presencia de PtO₂ (20 mg) a lo largo de 8 h. El lodo espeso resultante se filtró a través de CELITE® y se aclaró con DCM, MeOH y EtOH para dar 0,121 g de un sólido de color oscuro. MS (ESI) *m/z*: 426,4 (M + H)⁺. Desprotección se realizó con HCl 4 N en dioxano (2 ml) en MeOH (4 ml) a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en DCM / MeOH y se filtró a través de un cartucho básico para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona en forma de un sólido de color oscuro (0,108 g, 79 %). MS (ESI) *m/z*: 326,4 (M + H)⁺.

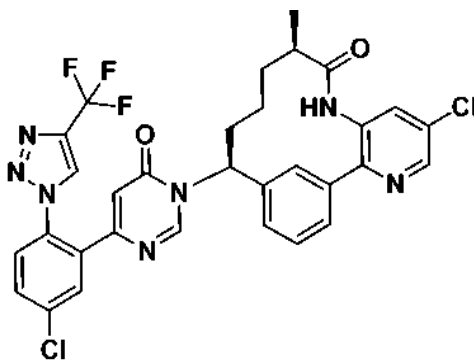
81E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



A 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,032 g, 0,092 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, y HATU (0,046 g, 0,120 mmol) en un vial pequeño se añadió DBU (0,021 ml, 0,138 mmol) en ACN (0,4 ml). Después de 30 min, (10*R*,14*S*)-14-amino-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,030 g, 0,092 mmol) se añadió con DMF (0,4 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó dos veces por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (3,7 mg, 4,8 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 650,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 4,03 - 4,01 (m, 3H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,62 - 1,46 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,44, pureza = 93 %; Ki de Factor Xla = 22 nM, Ki de Caliceína plasmática = 950 nM.

Ejemplo 82

Preparación de (10*R*,14*S*)-5-cloro-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



82A. Preparación de N-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

N-[(1*S*)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,339 g, 0,944 mmol), 2-bromo-5-cloropiridin-3-amina (0,196 g, 0,944 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2,0 M (2,36 ml, 4,72 mmol) se añadieron a

dioxano (8 ml) y la solución resultante se purgó con una corriente de Ar durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,055 g, 0,047 mmol) y la mezcla se irradió en un microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,375 g, 106 %) en forma de una espuma de color castaño. MS (ESI) m/z: 374,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,72 (ddt, J = 17,1, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,09 (m, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 3,94 (s a, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 1,43 (s a, 9H).

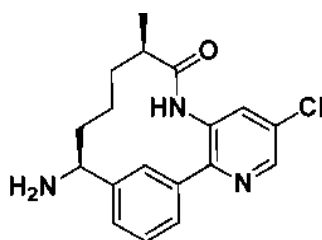
82B. Preparación de N-[(1S)-1-(3-{5-cloro-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido] piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A N-[(1S)-1-[3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,358 g, 0,958 mmol) se añadió ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,125 g, 1,245 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en 3 ml de EtOAc, y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadieron entonces piridina (0,232 ml, 2,87 mmol) y una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (1,140 ml, 1,915 mmol). Después de 4 h, la reacción se repartió con NaHCO₃ sat. (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-(3-{5-cloro-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,31 g, 71 %) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) m/z: 456,08 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 5,82 - 5,66 (m, 2H), 5,21 - 5,11 (m, 2H), 5,11 - 5,06 (m, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,08 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 2,64 - 2,50 (m, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 9H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

82C. Preparación de N-[(10R,11E,14S)-5-cloro-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

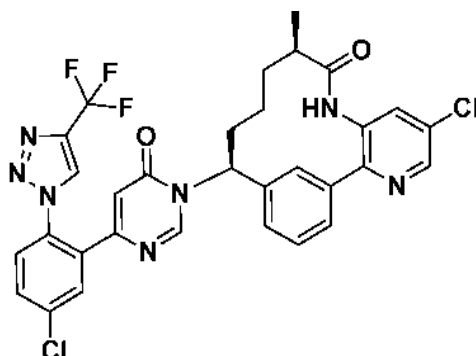
Una solución de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,107 g, 0,126 mmol) y N-[(1S)-1-(3-{5-cloro-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,191 g, 0,419 mmol) en DCE desgasificado (20 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(10R,11E,14S)-5-cloro-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,17 g, 95 %) en forma de un aceite de color pardo oscuro. MS (ESI) m/z: 428,2 (M + H)⁺.

82D. Preparación de (10R,14S)-14-amino-5-cloro-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



N-[(10R,11E,14S)-5-cloro-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,17 g, 0,397 mmol) se hidrogenó en EtOH (3 ml) en presencia de PtO₂ (20 mg) durante 8 h. MS (ESI) m/z: 430,3 (M + H)⁺. El lodo espeso se filtró a través de CELITE® y se aclaró con DCM / MeOH / EtOH para dar 0,169 g de un sólido de color oscuro. Desprotección se realizó con HCl 4 N en dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml) a lo largo de 4 h. Después de este tiempo, la solución se concentró y el residuo se recogió en DCM / MeOH y se pasó a través de un cartucho básico para dar (10R,14S)-14-amino-5-cloro-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona como un producto en bruto (0,159 g, 121 %) que se usó 'tal cual'. MS (ESI) m/z: 330,08 (M + H)⁺.

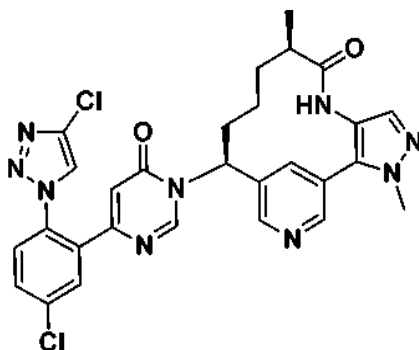
82E. Preparación de (10R,14S)-5-cloro-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



A HATU (0,045 g, 0,118 mmol) y 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,031 g, 0,091 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, en un vial pequeño se añadió DBU (0,021 ml, 0,136 mmol) en CH₃CN (0,4 ml). Después de 30 min, N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-cloro-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7), 3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,030 g, 0,091 mmol) se añadió con DMF (0,4 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó dos veces por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (10*R*,14*S*)-5-cloro-14-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (3,0 mg, 4,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) *m/z*: 654,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,79 - 7,67 (m, 3H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 12,9, 3,6 Hz, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 9,88 min, pureza = 98 %; Ki de Factor Xla = 3,5 nM, Ki de Caliceína plasmática = 240 nM.

Ejemplo 83

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



83A. Preparación de N-[(1*S*)-1-[5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de N-[(1*S*)-1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,06 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 26, en dioxano (10 ml) se añadió 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (0,427 g, 3,36 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,164 g, 0,458 mmol), K₂CO₃ (1,267 g, 9,17 mmol) y ácido píválico (0,106 ml, 0,917 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,069 g, 0,306 mmol) y la solución se agitó a 100 °C. Después de 4 h, la reacción se interrumpió 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 (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1*S*)-1-[5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,85 g, 74 %) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 374,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,73 (ddt, *J* = 17,1, 10,2, 7,2 Hz, 1H), 5,26 - 5,17 (m, 2H), 4,99 (s a, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,75 - 2,52 (m, 2H), 1,43 (s a, 9H).

83B. Preparación de N-[(1*S*)-1-[5-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de N-[(1*S*)-1-[5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,85 g, 2,276) en acetona (60 ml) / agua (15 ml) a 0 °C se añadió NH₄Cl (0,609 g, 11,38 mmol) y Zn (1,488 g, 22,76 mmol).

El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó 18 h. La reacción se filtró a través de papel y se repartió entre 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), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[5-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,64 g, 65 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 344,5 ($M + H$)⁺.

83C. Preparación de N-[(1S)-1-(5-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il} piridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

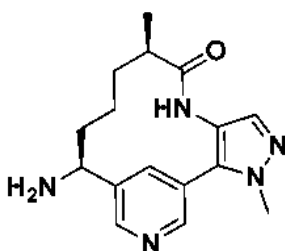
A una solución de N-[(1S)-1-(5-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,45 mmol) en EtOAc (4 ml) se añadió una solución de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,189 g, 1,893 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en 0,3 ml de EtOAc. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron piridina (0,353 ml, 4,37 mmol) y una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (1,733 ml, 2,91 mmol). Después de 3 h, la reacción se repartió entre NaHCO_3 sat. (15 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), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(1S)-1-(5-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il} piridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,48 g, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa. MS (ESI) m/z : 426,5 ($M + H$)⁺. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,95 (s a, 1H), 5,91 (ddd, $J = 17,2, 10,0, 8,0$ Hz, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,25 - 5,13 (m, 4H), 4,95 (s a, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 3H), 3,10 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 9H), 1,37 - 1,29 (m, 3H).

83D. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[(1S)-1-(5-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,153 g, 0,36 mmol) en DCM (90 ml) se añadió pTsOH H_2O (0,075 g, 0,396 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 min, se calentó entonces a 40 °C durante 1 h. Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,122 g, 0,144 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C durante 24 h. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 sat. (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml).

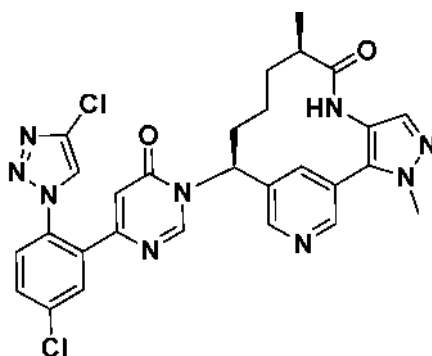
Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando DCM y MeOH como eluyentes para dar N-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 14 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/z : 398,2 ($M + H$)⁺. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,52 (s a, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,14 (s a, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 4,79 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 3,06 (s a, 1H), 2,61 (s a, 4H), 1,46 (s a, 9H), 1,30 - 1,23 (m, 3H).

83E. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



N-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0,050 mmol) se hidrogenó en EtOH (3 ml) en presencia de PtO_2 (4 mg) a 55 psi. Después de 4 h, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para dar 16 mg de un sólido de color oscuro (MS (ESI) m/z : 400,08 ($M + H$)⁺ que se desprotegió entonces con 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 pasó a través de un cartucho básico para dar (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 100 %) en forma de un sólido de color oscuro.

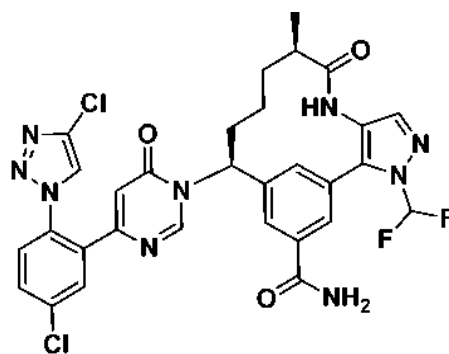
83F. Preparación de (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,015 g, 0,050 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, y HATU (0,025 g, 0,065 mmol) en un vial pequeño se añadió DBU (0,011 ml, 0,075 mmol) en CH₃CN (0,4 ml). Después de 30 min, (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,015 g, 0,050 mmol) se añadió con DMF (0,2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4,1 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 590,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42 - 8,34 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 6,49 - 6,42 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 13,0, 3,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,89 (s a, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,23 - 1,14 (m, 3H), 1,10 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 6,29 min, pureza = 98 %; Ki de Factor Xla = 0,2 nM, Ki de Caliceína plasmática = 43 nM.

Ejemplo 84

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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carboxamida



84A. Preparación de 3-bromo-5-[(1E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]benzamida

A 3-formilbenzonitrilo (3,49 g, 26,6 mmol) en con. H₂SO₄ (12 ml) se calentó a 60 °C, NBS (5,68 g, 31,9 mmol) se añadió en 3 porciones. La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió al verter en agua enfriada con hielo. El producto se retiró por filtración y se secó. El producto en bruto recogido se usó 'tal cual' en la siguiente etapa. El material en bruto se combinó con (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,382 g, 11,40 mmol), CS₂CO₃ (5,57 g, 17,10 mmol) en DCM (57,0 ml) y se agitó 18 h. La reacción se espesó hasta dar un gel, se diluyó con DCM y la agitación se reanudó durante 3 h. La reacción se repartió entre salmuera (40 ml) y DCM (50 ml). El gel insoluble se retiró por filtración. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para dar 3-bromo-5-[(1E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]benzamida (3,3 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,68 (s a, 1H), 1,20 (s, 9H).

84B. Preparación de 3-bromo-5-[(1S)-1-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino]but-3-en-1-il]benzamida

A 3-bromo-5-[(1E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]benzamida (3,3 g, 9,96 mmol) en THF (75 ml) se añadió In (1,716 g, 14,94 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (1,30 ml, 14,94 mmol). La reacción se agitó a t. a. Después de 72 h, la reacción se volvió una suspensión gris y LCMS mostró que la misma no se había completado. Se añadieron 4 g

más de 1n y 2,6 ml de 3-bromoprop-1-eno. Después de una semana más, la reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 4 g de 3-bromo-5-[(1S)-1-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino]but-3-en-1-il]benzamida en bruto. MS (ESI) m/z: 373 - 375,1 (M + H)⁺.

5 84C. Preparación de N-[(1S)-1-(3-bromo-5-carbamoilfenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A 3-bromo-5-[(1S)-1-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino]but-3-en-1-il]benzamida (3,7 g, 9,91 mmol) en (1 : 1) dioxano / MeOH (50 ml) se añadió 15 ml de HCl conc.. La reacción se agitó durante 24 h, se concentró entonces. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron TEA (8,29 ml, 59,5 mmol) y BOC2O (2,301 ml, 9,91 mmol). Una cantidad adicional de 1 N NaOH se añadió para asegurar que la reacción fuera básica. Después de 10 24 h, la reacción espesa se filtró dando un sólido gomoso. Tanto el sólido gomoso como el filtrado se combinaron y se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-(3-bromo-5-carbamoilfenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,92 g, 25 %). MS (ESI) m/z: 311 - 313,3 (M + H-*t*-butil)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,56 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,40 (s a, 1H), 5,74 - 5,59 (m, 1H), 5,28 - 5,19 (m, 1H), 5,17 - 5,12 (m, 1H), 4,71 (s a, 1H), 2,57 - 2,45 (m, 3H), 1,49 - 1,34 (m, 9H).

20 84D. Preparación de N-[(1S)-1-{3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (1-(3-bromo-5-carbamoilfenil)but-3-en-1-il]carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,2 g, 0,542 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (0,106 g, 0,650 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,029 g, 0,081 mmol), K₂CO₃ (0,225 g, 1,625 mmol) y ácido pivalico (0,019 ml, 0,162 mmol). La reacción se purgó con Ar. Posteriormente, se añadió Pd(OAc)₂ (0,012 g, 0,054 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 18 h, la reacción se repartió con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-{3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,177 g, 72,4 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z: 450,1 (M-H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,16 - 6,82 (m, 1H), 6,07 (s a, 1H), 5,75 - 5,55 (m, 2H), 5,20 - 5,08 (m, 2H), 4,96 (s a, 1H), 4,82 (s a, 1H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 1,40 (d, J = 12 Hz, 9H).

35 84E. Preparación de N-[(1S)-1-(3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

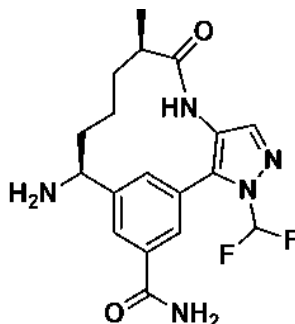
A N-[(1S)-1-(3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,177 g, 0,392 mmol) en acetona (40 ml) / agua (12 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió NH₄Cl (0,105 g, 1,960 mmol) y Zn (0,256 g, 3,92 mmol). Después de 18 h a t. a., la reacción se filtró a través de papel y el filtrado se repartió con agua (20 ml) y EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄) se filtraron y se concentraron. Al aceite de color amarillo en bruto en EtOAc (3 ml) a 0 °C, se añadió ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,051 g, 0,510 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, piridina (0,095 ml, 1,176 mmol) y una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (0,233 ml, 0,784 mmol). Después de 24 h, la reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. (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 (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-(3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,113 g, 57 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z: 448,3 (M + H-*t*-butil)⁺.

84F. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-16-carbamoil-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[(1S)-1-{3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,113 g, 0,224 mmol) en DCE desgasificado (11 ml) se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,08 g, 0,094 mmol) y la solución resultante se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH como eluyentes dio N-[(9R,10E,13S)-16-carbamoil-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (33 mg, 31 %) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z: 420,2 (M + H-*t*-butil)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,73 (ddd, J = 15,2, 10,5, 4,7 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,70 (dt, J = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 2,03 (c, J = 11,4 Hz, 1H), 1,46 (s a, 9H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

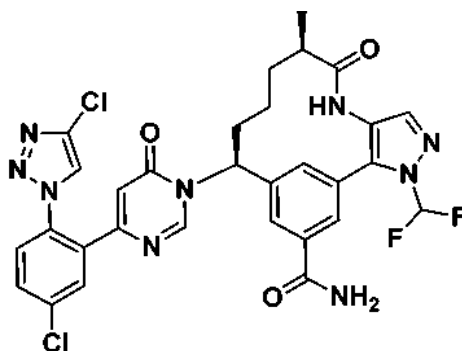
65 84G. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carboxamida



- 5 N-[(9R,10E,13S)-16-carbamoyl-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,033 g, 0,069 mmol) se hidrogenó en EtOH (1 ml) en presencia de PtO₂ (5 mg). Después de 4 h, la reacción se filtró a través de un filtro de 0,45 µm para dar 0,022 g de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z: 422,3 (M + H-*t*-butil)⁺. El producto intermedio se desprotegió en MeOH (1 ml) con HCl 4 N en dioxano (0,5 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró. El residuo se recogió en DCM /
- 10 MeOH y se pasó a través de un cartucho básico y se concentró para dar (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carboxamida (22 mg, 84 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/z: 378,2(M + H)⁺.

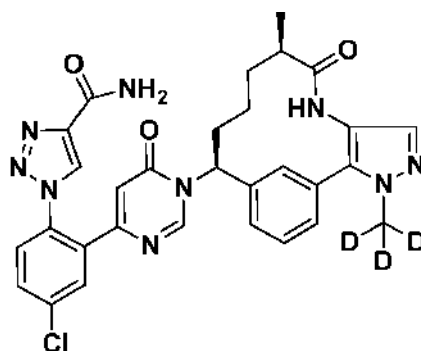
- 84H. Preparación de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carboxamida
- 15



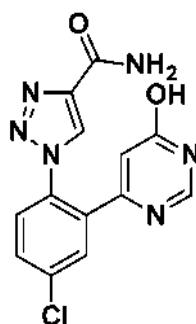
- 20 A 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,018 g, 0,058 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y HATU (0,029 g, 0,076 mmol) en un vial pequeño se añadió DBU (0,013 ml, 0,087 mmol) en ACN (0,4 ml). Después de 30 min, (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carboxamida (0,022 g, 0,058 mmol) se añadió con DMF (0,2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de
- 25 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (9R,13S)-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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carboxamida (10 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 668,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 6,47 - 6,40 (m, 1H), 5,84 (dd, *J* = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,52 (ddd, *J* = 10,0,
- 30 6,7, 3,5 Hz, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,67 - 1,47 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 7,39 min, pureza = 98 %; K_i de Factor XIa = 0,1 nM, K_i de Calicreína plasmática = 18 nM.

Ejemplo 85

- 35 Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]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-carboxamida



85A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



5

A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (60 mg, 0,18 mmol) en ACN (1 ml) se añadió TMSI (12 µl, 0,88 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a t. a. y se vertió en una solución de Na₂S₂O₃ al 10 %. El sólido de color amarillo insoluble que se formó se filtró y se lavó con agua para dar 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida en bruto (30 mg, 41,8 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 317,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 6,39 (s, 1H).

10

85B. Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]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-carboxamida

15

A 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,004 g, 0,013 mmol) y HATU (6,24 mg, 0,016 mmol) en un vial pequeño se añadió DBU (2,86 µl, 0,019 mmol) en CH₃CN (0,8 ml). Después de 30 min, se añadió (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona sólida (0,038 g, 0,013 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 16, (aclorado con 0,2 ml de DMF). La reacción se agitó 18 h, entonces se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por LCMS preparativa usando (5 : 95 ACN / H₂O a 95 : 5 ACN / H₂O, NH₄OAc 10 mM) para dar 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]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-carboxamida (3,1 mg, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 601,08 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,37 - 6,28 (m, 1H), 5,69 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (s a, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 1H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,15 - 1,10 (m, 1H), 1,07 - 1,01 (m, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1,31 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 0,3 nM, Ki de Caliceína plasmática = 60 nM.

20

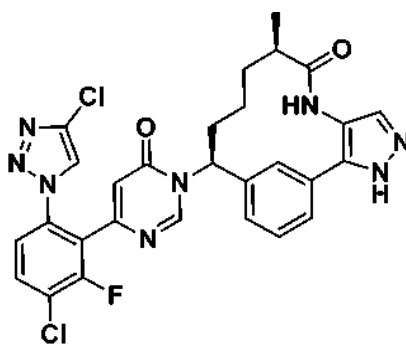
25

30

Ejemplo 86

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

35



86A. Preparación de 4-nitro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol

- 5 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5,1 g, 45,1 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (19,32 ml, 90 mmol) seguido de la adición gota a gota de SEM-Cl (12 ml, 67,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a t. a. y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar 4-nitro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol (4,6 g, 43 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z: 244 (M-H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃Cl) δ 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), 0,04 - 0,00 (m, 9H).

86B. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(4-nitro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 15 A una solución de N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,4 g, 1,226 mmol) en DMF (3,07 ml) se añadió di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,066 g, 0,184 mmol), 4-nitro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol (0,298 g, 1,226 mmol), K₂CO₃ (0,508 g, 3,68 mmol) y ácido pívico (0,043 ml, 0,368 mmol). La reacción se purgó con Ar durante 10 min, entonces, se añadió Pd(OAc)₂ (0,028 g, 0,123 mmol) y la reacción se calentó a 115 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc / agua y se filtró a través de papel para retirar Pd. El filtrado se extrajo (2 x 20 ml) EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-(4-nitro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,315 g, 53 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z: 487,3 (M-H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃Cl) δ 8,23 (s, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 4H), 5,69 (ddt, J = 17,1, 10,1, 7,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,17 - 5,10 (m, 2H), 4,90 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 2,55 (s a, 2H), 1,48 (s a, 9H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,07 - 0,02 (m, 9H).

86C. Preparación de N-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 35 N-[(1S)-1-[3-(4-nitro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,315 g, 0,645 mmol) se disolvió en acetona (40 ml) / agua (12 ml), se enfrió a 0 °C. Se añadieron NH₄Cl (0,172 g, 3,22 mmol) y Zn (0,421 g, 6,45 mmol). El baño de hielo se retiró. Después de 3 h, la reacción se repartió con agua (20 ml) y EtOAc (75 ml) y se filtró a través de papel. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,269 g, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z: 459,5 (M-H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 - 7,42 (m, 3H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 5,72 (ddt, J = 17,0, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,33 - 5,26 (m, 2H), 5,18 - 5,07 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 1,50 - 1,36 (m, 9H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,04 - 0,03 (m, 9H).

86D. Preparación de N-[(1S)-1-[3-[4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol-5-il]fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 45 A N-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,269 g, 0,586 mmol) en EtOAc (1 ml) se añadió ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,076 g, 0,762 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 2, en 1 ml de EtOAc y la solución se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió piridina (0,142 ml, 1,759 mmol) y una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (0,698 ml, 1,173 mmol). Después de 1 h, la reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar N-[(1S)-1-[3-[4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-pirazol-5-il]fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,269 g, 0,586 mmol) en EtOAc (1 ml).

5-*il*fenil)but-3-en-1-*il*]carbamato de *terc*-butilo (0,241 g, 76 %) en forma de un aceite de color rosa. MS (ESI) *m/z*: 541,6 (M-H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,18 (s a, 1H), 5,92 (ddd, *J* = 17,2, 10,1, 7,9 Hz, 1H), 5,81 - 5,65 (m, 1H), 5,37 - 5,30 (m, 2H), 5,25 - 5,10 (m, 4H), 4,93 (s a, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,12 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,49 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 9H), 1,35 - 1,31 (m, 3H), 1,00 - 0,90 (m, 2H), 0,03 - 0,02 (m, 9H).

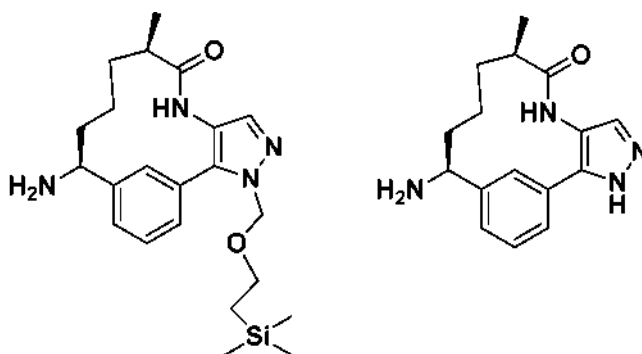
86E. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-*il*]carbamato de *terc*-butilo

Una solución de N-[(1*S*)-1-(3-{4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1*H*-pirazol-5-*il*)}fenil)but-3-en-1-*il*]carbamato de *terc*-butilo (0,241 g, 0,446 mmol) en DCM (55 ml), se purgó con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (0,151 g, 0,178 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando DCM y 0 - 10 % de MeOH y entonces, de nuevo con hexano y EtOAc como eluyentes para dar N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-*il*]carbamato de *terc*-butilo (0,224 g, 98 %) en forma de un sólido de color oscuro. MS (ESI) *m/z*: 513,5 (M + H)⁺.

86F. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-*il*]carbamato de *terc*-butilo

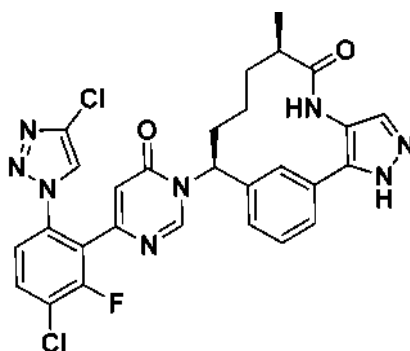
N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-*il*]carbamato de *terc*-butilo (0,16 g, 0,312 mmol) se hidrogenó a 55 psi en EtOH (4 ml), en presencia de PtO₂ (7,09 mg, 0,031 mmol). Después de 3 h, la reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para dar el producto deseado N-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-*il*]carbamato de *terc*-butilo (0,15 g, 93 %) en forma de un sólido de color gris. MS (ESI) *m/z*: 515,5 (M + H)⁺.

86G. y 86H. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



N-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-*il*]carbamato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,291 mmol) se calentó en agua (10 ml) en un microondas durante 30 min a 150 °C. El agua se decantó a partir de un material alquitranado y se liofilizó para dar una mezcla de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (MS (ESI) *m/z*: 415,5 (M + H)⁺) y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (MS (ESI) *m/z*: 285,5 (M + H)⁺) (29 mg) que se llevó a la siguiente etapa 'tal cual'.

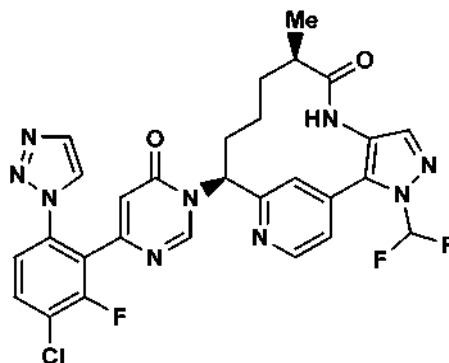
86I. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-*il*)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0,015 g, 0,046 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, y HATU (0,023 g, 0,059 mmol) en un vial pequeño se añadió DBU (10,34 μ l, 0,069 mmol) en CH₃CN (0,8 ml). Después de 30 min, se añadió la mezcla de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-[[2-trimetilsilil]etoxi] metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13 mg) en DMF (0,8 ml) y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 MeOH / H₂O a 90 : 10 MeOH / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 25 % de B, gradiente de 14 min) para dar (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2 mg, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 593,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,67 - 6,62 (m, 1H), 5,93 - 5,86 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,29 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,98 (s a, 1H), 1,65 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,40 (s a, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 7,38 min, pureza = 90 %; Ki de Factor Xla = 1,8 nM, Ki de Calicreína plasmática = 90 nM.

Ejemplo 87

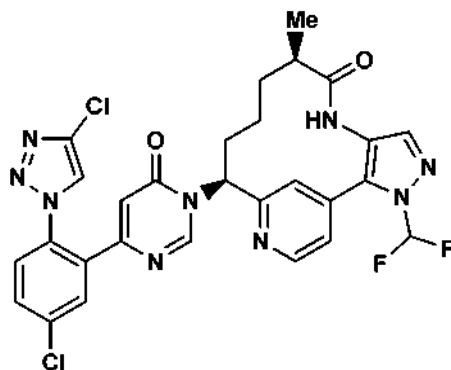
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-Cloro-2-fluoro-6-(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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,034 g, 0,116 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 7, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,039 g, 0,116 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30, para producir trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) *m/z*: 610,2 [M + H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 8H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,21 - 1,10 (m, 1H), 0,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,59 min, pureza = 97,5 %; Ki de Factor Xla = 0,22 nM, Ki de Calicreína plasmática = 42 nM.

Ejemplo 88

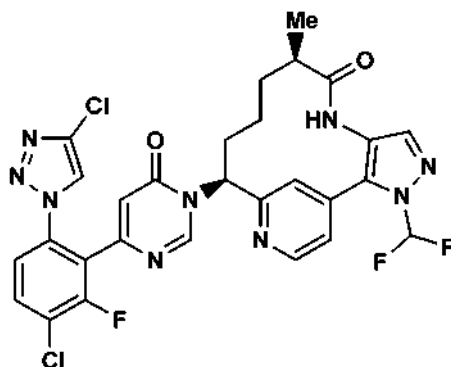
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,019 g, 0,062 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,021 g, 0,062 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30, para producir 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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) *m/z*: 626,2 [M + H]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) 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): RT = 8,87 min, pureza = 99,7 %; Ki de Factor Xla = 0,12 nM, Ki de Caliceína plasmática = 30 nM.

Ejemplo 89

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



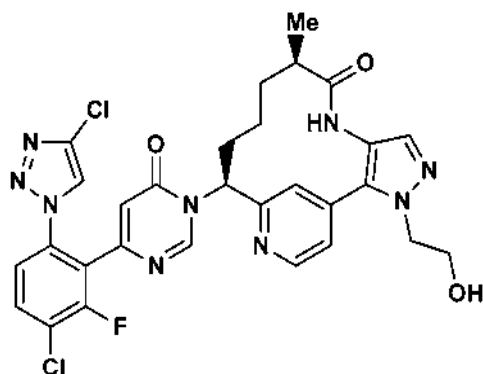
Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-Cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,025 g, 0,063 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,021 g, 0,063 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30, para producir trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) *m/z*: 644,3 [M + H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,92 - 8,84 (m, 1H), 8,80 - 8,72 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,66 (t, *J* = 58 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,07 - 5,97 (m, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H),

2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,36 min, pureza = 98,8 %; K_i de Factor Xla = 0,1 nM, K_i de Calicreína plasmática = 11 nM.

Ejemplo 90

5

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



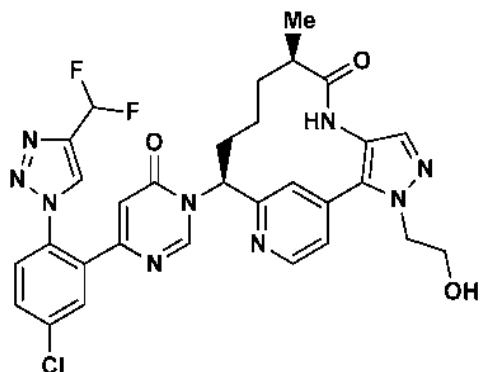
10

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-Cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,054 g, 0,167 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,055 g, 0,167 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 40. El producto en bruto se purificó por HPLC prep para dar trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. (45 mg, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,6, 7,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 6,00 (dd, $J = 12,7, 4,3$ Hz, 1H), 4,51 - 4,33 (m, 1H), 4,13 - 3,86 (m, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 2,71 (td, $J = 6,8, 3,1$ Hz, 1H), 2,43 - 2,25 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 1H), 1,68 - 1,40 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,75 (s a, 1H). MS (ESI) m/z : 638,5 $[M + H]^+$. HPLC analítica (Método A): RT = 7,32 min, pureza = >95,0 %; K_i de Factor Xla = 0,34 nM, K_i de Calicreína plasmática = 28 nM.

25

Ejemplo 91

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



35

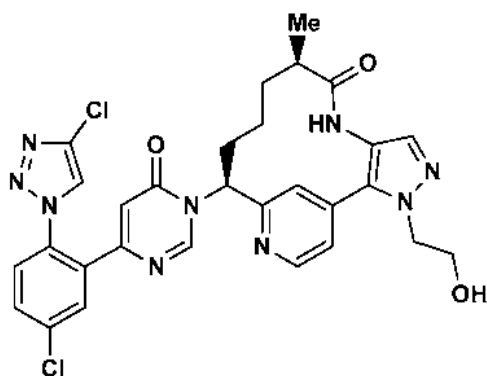
Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol (0,049 g, 0,152 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 16, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-

40

tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,050 g, 0,152 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 40. El producto en bruto se purificó por HPLC prep para producir trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (32 mg, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,61 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,16 - 6,80 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 2H), 4,09 - 3,87 (m, 2H), 2,67 (td, *J* = 6,8, 3,0 Hz, 1H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,65 - 1,34 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,70 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 636,5 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,32 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 2,8 nM, Ki de Caliceína plasmática = 220 nM.

Ejemplo 92

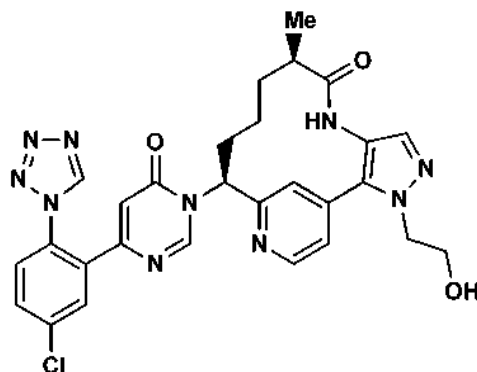
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,042 g, 0,137 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,045 g, 0,137 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 40. El producto en bruto se purificó por HPLC prep para producir (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-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (65 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J* = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 2H), 4,09 - 3,91 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,69 (td, *J* = 6,8, 3,0 Hz, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,40 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,73 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 620,5 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,29 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 1,3 nM, Ki de Caliceína plasmática = 130 nM.

Ejemplo 93

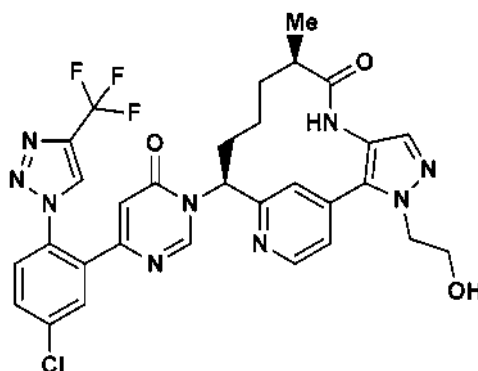
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxi-etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,037 g, 0,137 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 20, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxi-etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,045 g, 0,137 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 40. El producto en bruto se purificó por HPLC prep para producir (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxi-etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (52 mg, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,42 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 2H), 4,08 - 3,88 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,24 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,65 - 1,49 (m, 1H), 1,41 (s a, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,67 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 587,5 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 6,40 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 0,65 nM, Ki de Calicreína plasmática = 45 nM.

Ejemplo 94

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-(2-hidroxi-etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

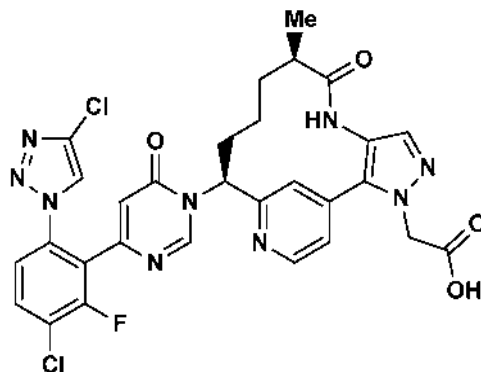


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxi-etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol (47 mg, 0,137 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxi-etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,045 g, 0,137 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 40. El producto en bruto se purificó por HPLC prep para producir (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-(2-hidroxi-etil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (67 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,93 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 4,03 - 3,86 (m, 2H), 2,65 (dt, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 1H), 1,41 (td, *J* = 10,0, 5,2 Hz, 1H), 1,01 - 0,93 (m, 3H), 0,66 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 654,5 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 8,10 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 1,1 nM, Ki de Calicreína plasmática = 130 nM.

nM.

Ejemplo 95

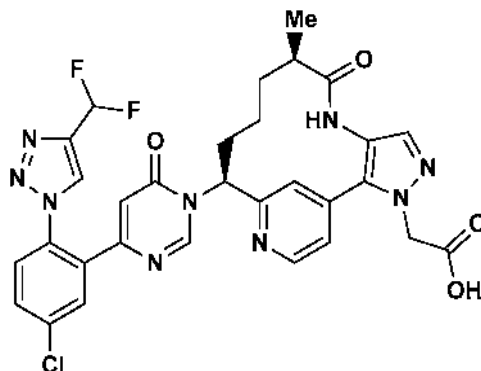
- 5 Preparación de trifluoroacetato de ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético



- 10 Una solución de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,034 g, 0,053 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 90, en acetona (2 ml) se enfrió a 0 °C. A la mezcla enfriada se añadió entonces una solución 2,86 M de reactivo de Jones (0,037 ml, 0,107 mmol) y la
- 15 mezcla de reacción resultante se dejó calentar a t. a. durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se inactivó entonces con 0,5 ml de IPA y se concentró. El residuo resultante se purificó por purificación prep de HPLC para dar trifluoroacetato de ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (8 mg, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85
- 20 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,04 (dd, *J* = 12,3, 4,2 Hz, 1H), 5,27 - 5,06 (m, 2H), 2,72 (dt, *J* = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,30 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,69 - 1,41 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,71 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 652,2 [*M* + *H*]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,45 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor XIa = 0,11 nM, Ki de Calicreína plasmática = 12 nM.

Ejemplo 96

- Preparación de trifluoroacetato de ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-17Y-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético

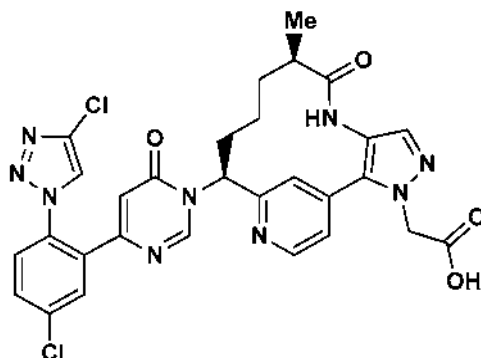


- 35 Ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 95, usando trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,024 g, 0,038 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 91, para producir trifluoroacetato de ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-

(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (6 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,19 - 6,86 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 5,27 - 5,06 (m, 2H), 2,72 (dt, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,68 - 1,40 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,71 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 650,3 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,52 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 0,65 nM, Ki de Caliceína plasmática = 78 nM.

Ejemplo 97

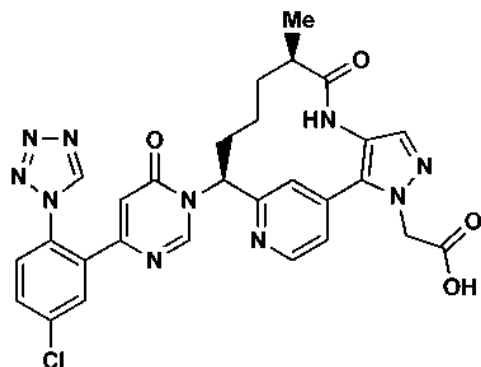
Preparación de trifluoroacetato de ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético



Trifluoroacetato de ácido 2-[(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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 95, usando 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-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,038 g, 0,061 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 92, para producir trifluoroacetato de ácido 2-[(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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (8 mg, 17 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 5,27 - 5,04 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,71 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 634,3 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,49 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 0,38 nM, Ki de Caliceína plasmática = 52 nM.

Ejemplo 98

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

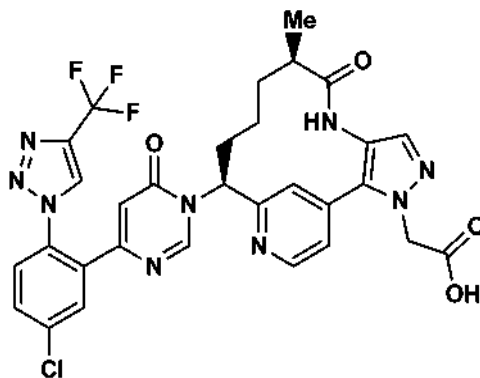


Trifluoroacetato de ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético se preparó de una

forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 95, usando trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,020 g, 0,034 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 93, para producir trifluoroacetato de ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (5,1 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,80 - 8,68 (m, 2H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,01 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 5,28 - 5,05 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,66 - 1,39 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,72 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 601,3 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 6,62 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 0,16 nM, Ki de Calicreína plasmática = 20 nM.

Ejemplo 99

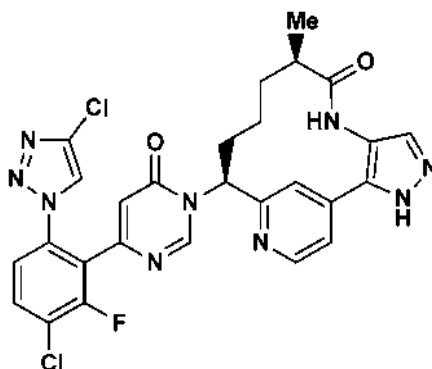
- 15 Preparación de trifluoroacetato de ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético



- 20 Trifluoroacetato de ácido 2-[(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)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 95, usando 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-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,038 g, 0,058 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 94, para producir trifluoroacetato de ácido 2-[(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)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (7,5 mg, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 - 8,68 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 5,26 - 5,06 (m, 2H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,67 - 1,40 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,71 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 668,3 [M + H]⁺; Ki de Factor Xla = 0,29 nM, Ki de Calicreína plasmática = 52 nM.

35 Ejemplo 100

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



100A. Preparación de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

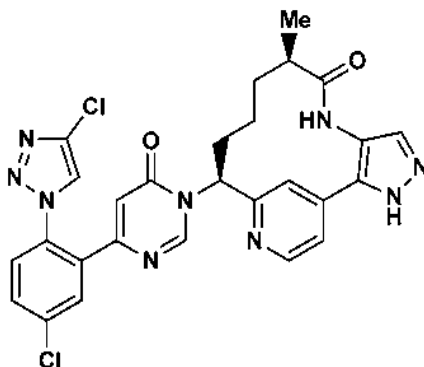
(9R,13S)-13-(4-[3-Cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,027 g, 0,083 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, y N-[(9R,13S)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de bencilo (0,034 g, 0,081 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 41, para producir (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco pálido. MS (ESI) m/z: 723,5 [M + H]⁺.

100B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 0,014 mmol), en DCM (0,8 ml) se añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) y la solución resultante se agitó a t. a. durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por purificación prep de HPLC para dar trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4,8 mg, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 - 8,59 (m, 2H), 8,42 - 8,30 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,90 - 2,74 (m, 1H), 2,44 - 2,18 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (s a, 1H). MS (ESI) m/z: 594,5 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,11 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor XIa = 1,6 nM, Ki de Caliceína plasmática = 85 nM.

Ejemplo 101

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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



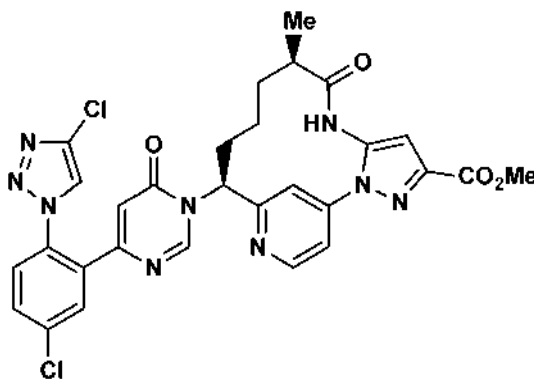
101A. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,034 g, 0,110 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y N-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de bencilo (0,046 g, 0,110 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 41, para dar (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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 706,5 [M + H]⁺.

101B. 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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

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^{2,6}]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 t. a. durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por purificación prep de HPLC para dar 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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5,3 mg, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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 a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 576,4 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 6,98 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 4,2 nM, Ki de Calicreína plasmática = 300 nM.

Ejemplo 102

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-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato trifluoroacetato de metilo



102A. Preparación de (1-(4-hidrazinilpiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

Un vial con un tapón con un septo de teflón se cargó con una solución de (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (2 g, 7,0 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 23, e hidrazina ac. al 35 % (10 ml, 111 mmol, 15,75 equiv.) en EtOH (10 ml). La solución se calentó mediante un bloque de aluminio a 115 °C durante 18 h. La reacción se concentró para dar un aceite de color rosa. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal sobre gel de sílice para dar (1-(4-hidrazinilpiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,67 g, 85 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,57 (dd, *J* = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 5,79 - 5,54 (m, 3H), 5,14 - 4,99 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 9H). MS (ESI) *m/z*: 279,2 (M + H)⁺.

102B. Preparación de 5-amino-1-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de (S)-etilo

(*Z*)-1-ciano-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-olato de sodio (0,29 g, 1,8 mmol) se suspendió en una solución de (1-(4-hidrazinilpiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,50 g, 1,8 mmol) en EtOH (15 ml). TFA (0,4 ml,

5,39 mmol, 3 equiv.) se añadió gota a gota y el sólido se disolvió lentamente tras el calentamiento a 80 °C. La agitación se continuó a 80 °C durante 2 h, entonces la reacción se enfrió a t. a. La reacción se concentró hasta un aceite y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con pH = 7 fosfato buffer, se separó y la capa orgánica se concentró para producir un aceite. La purificación del aceite en bruto por cromatografía de fase normal sobre gel de sílice dio 5-amino-1-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de (S)-etilo (0,7 g, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite espeso transparente incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 - 8,67 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,56 - 5,42 (m, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 3H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,44 (c, *J* = 17,1 Hz, 2H), 4,03 (s a, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,45 - 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: 402,2 (*M* + *H*)⁺.

102C. Preparación de 1-(2-((S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas lavado abundantemente con N₂ se añadió una solución de 5-amino-1-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de (S)-etilo (1,75 g, 4,36 mmol) y EtOAc (15 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se añadieron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (436 mg, 4,36 mmol), tal como se prepara en el Producto intermedio 2, piridina (0,705 ml, 8,72 mmol) y T3P® (3,89 ml, 6,54 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a t. a. y entonces agitar durante 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 sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH dio 1-(2-((S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,81 g, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido espumoso de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 484,5 [*M* + *H*]⁺.

102D. Preparación de (10*E*,13*S*)-13-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,10,14,16-hexaeno-4-carboxilato de etilo

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml lavado abundantemente con N₂ se añadió una solución de 1-(2-((S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,81 g, 3,74 mmol) y CH₃SO₃H (0,23 ml, 3,56 mmol) en DCM (30 ml). La solución resultante calentó a 40 °C. La solución se roció con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (253 mg, 0,298 mmol) disuelto en DCM (10 ml) gota a gota durante un periodo de 10 min a 40 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche. Después de enfriar a t. a., el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para producir (10*E*,13*S*)-13-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,10,14,16-hexaeno-4-carboxilato de etilo (670 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris. MS (ESI) *m/z*: 556,5 [*M* + *H*]⁺.

102E. Preparación de (13*S*)-13-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo

Pd/C (0,16 g, 0,147 mmol) se añadió a un matraz de hidrogenación de Parr de 250 ml que contiene una solución de (10*E*,13*S*)-13-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,10,14,16-hexaeno-4-carboxilato de etilo (670 mg, 1,471 mmol) en EtOH (15 ml). El matraz se purgó con N₂ y se presurizó a 55 psi de H₂ y se dejó agitar durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y se concentró para producir (13*S*)-13-(((*tert*-butoxi) carbonil)amino)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo (500 mg, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) *m/z*: 458,4 [*M* + *H*]⁺.

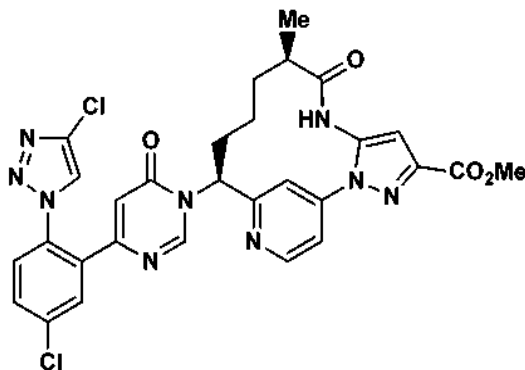
102F. (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato, *bis-clorhidrato* de etilo

A una solución de (13*S*)-13-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,093 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió 4 M HCl en dioxano (5 ml, 20,0 mmol) y la solución resultante se agitó a t. a. durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo, *bis-clorhidrato* (380 mg, 97 % de rendimiento, mezcla de ésteres de metilo y de etilo) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Además, también se observó la formación de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de metilo, *bis-clorhidrato* debido a la transesterificación del éster de etilo en éster de metilo como MeOH se usó como disolvente. La mezcla de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo, *bis-clorhidrato* y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de metilo, *bis-clorhidrato* se disolvieron en MeOH (4 ml) para dar una solución de color pardo pálido transparente. La solución se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP preclarado. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado transparente de color ligeramente amarillo. La concentración proporcionó (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo (MS (ESI) m/z: 330,5 [M + H]⁺) y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de metilo (295 mg, 97 %) carboxilato (MS (ESI) m/z: 344,3 [M + H]⁺) mezcla en forma de un sólido de color pardo pálido.

5

102G. 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-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato trifluoroacetato de metilo



10

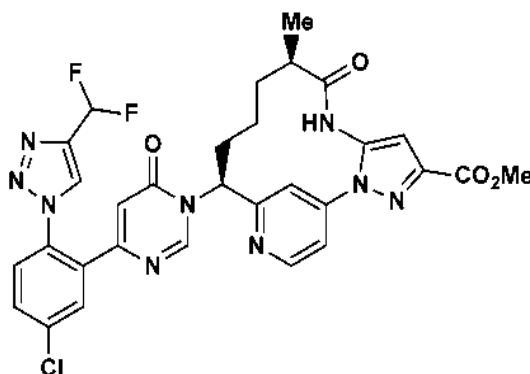
(9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato trifluoroacetato de metilo se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, usando 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,035 g, 0,115 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y la mezcla de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de metilo (0,041 g, 0,115 mmol) para producir una mezcla 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-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de metilo y (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-177 - 1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo que se purificaron adicionalmente por HPLC prep para producir el (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-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato trifluoroacetato de metilo deseado (7 mg, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,12 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,84 (s a, 1H), 2,34 - 2,12 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,48 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,45 (s a, 1H). MS (ESI) m/z: 634,3 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 9,07 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor XIa = 11 nM, Ki de Caliceína plasmática = 360 nM.

30

Ejemplo 103

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

35

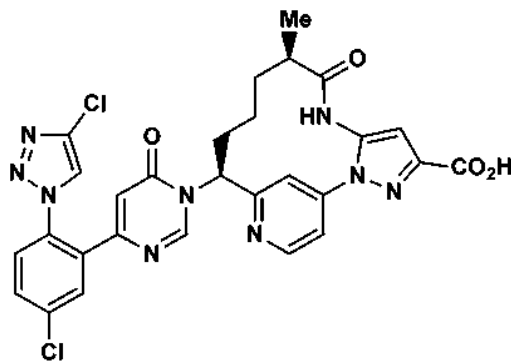


40 (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-

2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato trifluoroacetato de metilo se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol (0,037 g, 0,115 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 16, y la mezcla de (9R,13S)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo y (9R,13S)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de metilo (0,041 g, 0,115 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 102F, para producir una mezcla de (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de metilo y (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato que se purificó adicionalmente por HPLC prep para producir (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato trifluoroacetato de metilo (7 mg, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,59 - 8,55 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,19 - 6,88 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (dd, J = 12,5, 5,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,77 - 1,51 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,45 (d, J = 13,6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 650,3 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 8,98 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor XIa = 6,5 nM, Ki de Calicreína plasmática = 200 nM.

Ejemplo 104

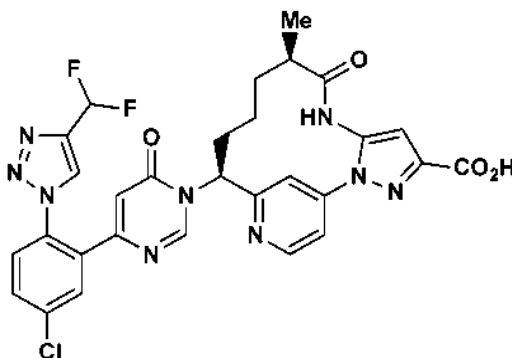
Preparación de trifluoroacetato de ácido (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxílico



(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-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo (0,035 g, 0,054 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 102, se hidrolizó usando solución 2 M de LiOH (0,08 ml, 0,162 mmol) a t. a. durante 1 h. La reacción se neutralizó usando HCl 1 N y se concentró. El producto en bruto se purificó usando HPLC prep para producir trifluoroacetato de ácido (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-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxílico (20 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,40 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,52 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,48 (s a, 1H). MS (ESI) m/z: 620,3 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,96 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor XIa = 1,7 nM, Ki de Calicreína plasmática = 470 nM.

Ejemplo 105

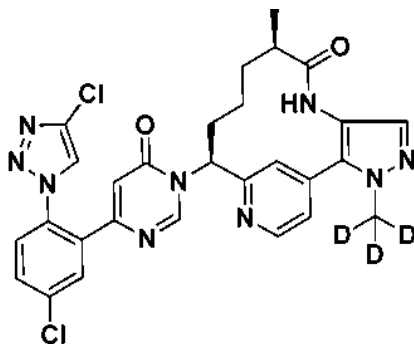
Preparación de trifluoroacetato de ácido (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxílico



(9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxilato de etilo (0,035 g, 0,053 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 103, se hidrolizó usando 2 M LiOH (0,079 ml, 0,158 mmol) a t. a. durante 1 h. La reacción se neutralizó usando HCl 1 N y se concentró. El producto en bruto se purificó usando purificación prep de HPLC para producir trifluoroacetato de ácido (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaeno-4-carboxílico (10 mg, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,20 - 6,89 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,34 - 2,14 (m, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,52 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,46 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z*: 636,3 [*M* + *H*]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,97 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 0,92 nM, Ki de Caliceína plasmática = 470 nM.

Ejemplo 106

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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

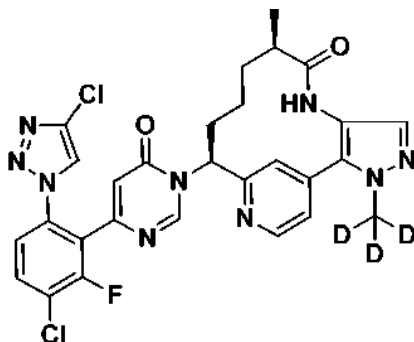


A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,028 g, 0,089 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,044 g, 0,116 mmol) y DBU (0,020 ml, 0,134 mmol). Después de 20 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,027 g, 0,089 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 33, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 4 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar 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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (19 mg, 28,6 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 593,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,01 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,73 (td, *J* = 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,32 (ddt, *J* = 12,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,71 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,55 min, pureza = 99,0 %; Ki de Factor Xla = 0,27 nM, Ki de Caliceína plasmática = 27 nM.

Ejemplo 107

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



5

10

15

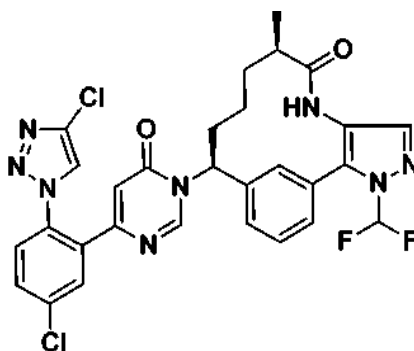
20

A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de bromhidrato de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0,034 g, 0,083 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,041 g, 0,107 mmol) y DBU (0,034 ml, 0,223 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,027 g, 0,089 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 33, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 2 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20,3 mg, 32,2 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 611,2 (*M* + *H*)⁺ y 613,1 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 2,74 (td, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,54 - 1,46 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,78 - 0,70 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,66 min, pureza = 96,8 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 8 nM.

Ejemplo 108

25

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}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



30

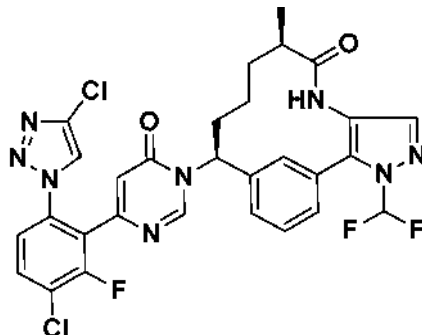
35

40

A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,023 g, 0,075 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,037 g, 0,097 mmol) y DBU (0,017 ml, 0,112 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,025 g, 0,075 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 35, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de agitar durante una noche, la mezcla en bruto se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar (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-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 22,4 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 625,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,01 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,73 (td, *J* = 6,6, 3,0 Hz, 1H), 2,32 (ddt, *J* = 12,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,71 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 10,12 min, pureza = 98,0 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 16 nM.

Ejemplo 109

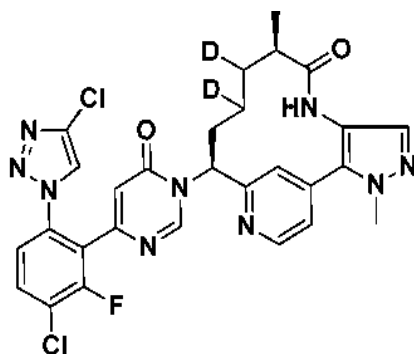
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0,020 g, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,030 g, 0,107 mmol) y DBU (0,014 ml, 0,090 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,020 g, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 35, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 2 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7,5 mg, 19,1 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 643,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 3H), 7,67 - 7,49 (m, 4H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,85 (dd, *J* = 12,9, 3,2 Hz, 1H), 2,53 (td, *J* = 6,8, 3,2 Hz, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,29 - 1,15 (m, 4H). HPLC analítica (Método A): RT = 10,18 min, pureza = 98,5 %; Ki de Factor XIa = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 5 nM.

Ejemplo 110

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



110A. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (165 mg, 0,415 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32E, en CD₃OD (7 ml), bajo una atmósfera de N₂ se añadió Pd/C (44,2 mg, 0,042 mmol), y la solución resultante se purgó y se volvió a cargar con N₂, se purgó entonces y se volvió a cargar con D₂ (3 x). La solución se agitó a t. a. a 50 psi D₂ durante 29 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® seguido de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró a sequedad y se secó adicionalmente al vacío para dar N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo transparente. MS (ESI) *m/z*: 402,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 4,77 (dd, *J* = 11,0, 5,3 Hz,

1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 1,94 (s a, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,54 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

110B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

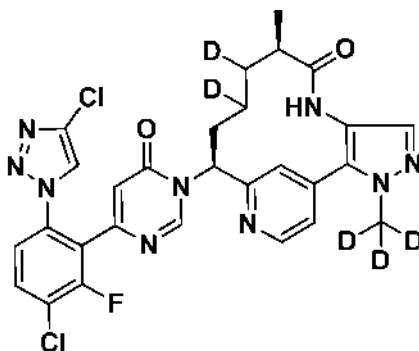
CF₃COOD (0,230 ml, 2,99 mmol) se añadió a una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,040 g, 0,100 mmol) en CD₂Cl₂ (1 ml, 15,67 mmol) a t. a. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se convirtió en base libre mediante el paso a través de dos cartuchos de NaHCO₃ unidos con resina consecutivos (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol) y se concentró. (9*R*,13*S*)-13-Amino-3,9-dimetil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, se llevó 'tal cual' a la siguiente reacción. MS (ESI) m/z : 302,2 (M + H)⁺.

110C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0,027 g, 0,083 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,041 g, 0,108 mmol) y DBU (0,019 ml, 0,124 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 2 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (22 mg, 35,9 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 610,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,7, 7,6$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,02 (dd, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,72 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,61 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,47 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,94 min, pureza = 99,3 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 8 nM.

Ejemplo 111

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



111A. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (153 mg, 0,382 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 33E, en CD₃OD (7 ml), bajo una atmósfera de N₂ se añadió Pd/C (0,0382 mmol), la solución resultante se purgó y se volvió a cargar con N₂, entonces se volvió a cargar con D₂ (3 x), y se agitó a t. a. a 50 psi D₂ durante 65 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® seguido de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró a sequedad y se secó adicionalmente al vacío para dar N-[(9*R*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color pardo transparente (143,4 mg, 88,2 %). MS (ESI) m/z : 405,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 3,61 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 1,96 - 1,80 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,54 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 0,94 (d, $J = 7,0$ Hz,

3H).

111B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

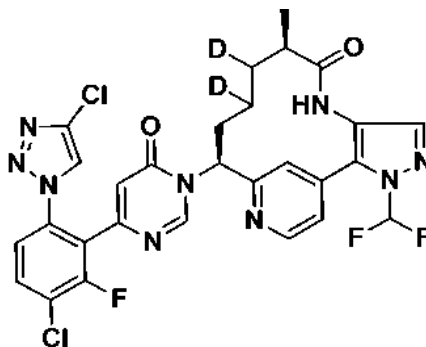
CF₃COOD (0,229 ml, 2,97 mmol) se añadió a una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,040 g, 0,099 mmol) en CD₂Cl₂ (1 ml, 15,67 mmol) a t. a. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se convirtió en base libre mediante el paso a través de dos cartuchos de NaHCO₃ unidos con resina consecutivos (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol) y se concentró. El producto, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, se llevó 'tal cual' a la siguiente reacción. MS (ESI) m/z: 305,2 (M + H)⁺.

111C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0,027 g, 0,083 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,041 g, 0,108 mmol) y DBU (0,019 ml, 0,124 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,025 g, 0,082 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 2 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (19,2 mg, 30,8 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 613,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 - 8,75 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,61 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,90 min, pureza = 99,1 %; K_i de Factor Xla = 0,1 nM, K_i de Caliceína plasmática = 8 nM.

Ejemplo 112

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



112A. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 0,415 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 30E, en CD₃OD (7 ml), bajo una atmósfera de N₂ se añadió Pd/C (0,0415 mmol), la solución resultante se purgó y se volvió a cargar con N₂ y se volvió a cargar con D₂ (3 x), se agitó entonces a t. a. a 50 psi D₂ durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® seguido de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró a sequedad y se secó adicionalmente al vacío para dar N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo(10,11-2H₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo transparente (167 mg, 88,9 %). MS (ESI) m/z: 438,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 4H), 3,61 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,53 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 13H), 1,33 - 1,14 (m, 6H), 0,94 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

112B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-2*H*₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

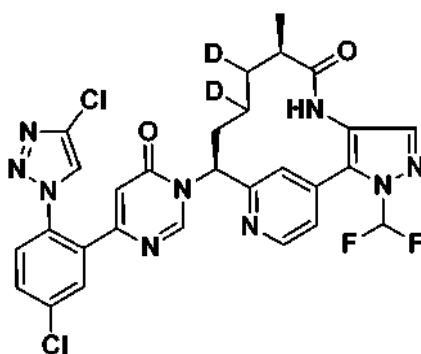
CF₃COOD (0,211 ml, 2,74 mmol) se añadió a una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo(10,11-2*H*₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,040 g, 0,091 mmol) en CD₂Cl₂ (1 ml, 15,67 mmol) a t. a. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se convirtió en base libre mediante el paso a través de dos cartuchos de NaHCO₃ unidos con resina consecutivos (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol) y se concentró. El producto, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-2*H*₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se llevó tal cual a la siguiente reacción. MS (ESI) *m/z*: 338,2 (M + H)⁺.

112C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-2*H*₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0,024 g, 0,074 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,037 g, 0,096 mmol) y DBU (0,017 ml, 0,111 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-2*H*₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,025 g, 0,074 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 2 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-2*H*₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (16,8 mg, 29,8 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 646,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 3H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,04 (dd, *J* = 12,8, 4,6 Hz, 1H), 2,73 (quin, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,31 (td, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,59 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,81 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 6 nM.

Ejemplo 113

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(10,11-2*H*₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

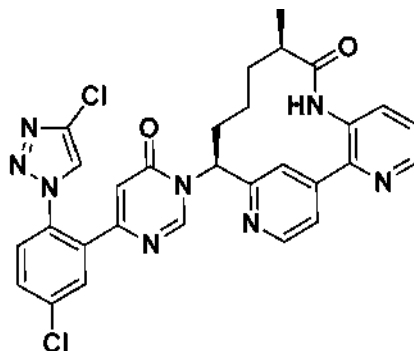


(9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-2*H*₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 112, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,023 g, 0,075 mmol), que se prepara en el Producto intermedio 9, para dar 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(10,11-2*H*₂)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona en forma de un sólido de color blanco (20,4 mg, 36,3 %). MS (ESI) *m/z*: 628,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 5H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 6,39 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,8, 4,6 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,32 (td, *J* = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,59 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,81 min, pureza = 99,3 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 25 nM.

Ejemplo 114

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-

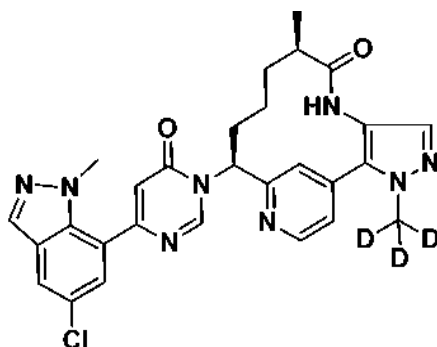
3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato



- 5 A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,021 g, 0,067 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,033 g, 0,088 mmol) y DBU (0,015 ml, 0,101 mmol). Después de 30 min, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,020 g, 0,067 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 38, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 4 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato (3,7 mg, 6,72 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 587,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,71 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,09 (dd, *J* = 12,8, 5,1 Hz, 1H), 2,76 (s a, 1H), 2,28 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,60 min, pureza = 99,0 %; Ki de Factor Xla = 3,3 nM, Ki de Caliceína plasmática = 200 nM.

20 Ejemplo 115

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

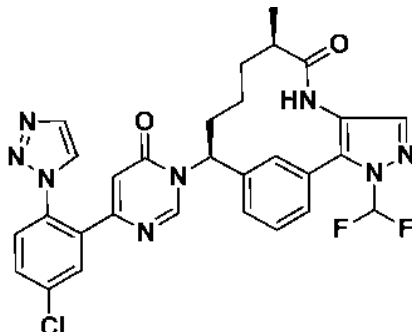


- 25 A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0,017 g, 0,066 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 22, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,033 g, 0,086 mmol) y DBU (0,015 ml, 0,099 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,020 g, 0,066 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 33, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 4 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7,2 mg, 16,3 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 587,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,10 (dd, *J* = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 3H), 2,76 (dd, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,51 - 2,46 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,72 - 1,67 (m, 1H), 1,56 (s a, 1H), 1,08 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,85 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,41 min, pureza = 100,0 %.; Ki de Factor Xla = 113 nM.

Ejemplo 116

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

5

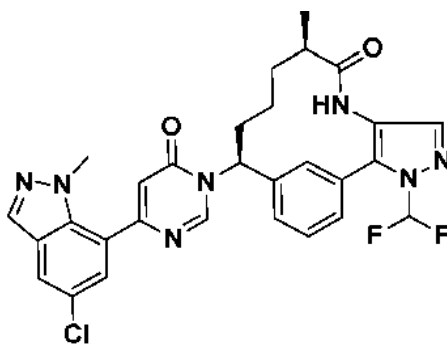


A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,016 g, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 8, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,030 g, 0,078 mmol) y DBU (0,014 ml, 0,090 mmol). Después de 30 min (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,020 g, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 35, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 4 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 591,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,90 - 7,72 (m, 5H), 7,66 - 7,50 (m, 4H), 7,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,83 (dd, *J* = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,90 (dd, *J* = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,11 (m, 4H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,82 min, pureza = 98,4 %; Ki de Factor Xla = 0,72 nM, Ki de Caliceína plasmática = 120 nM.

Ejemplo 117

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

25

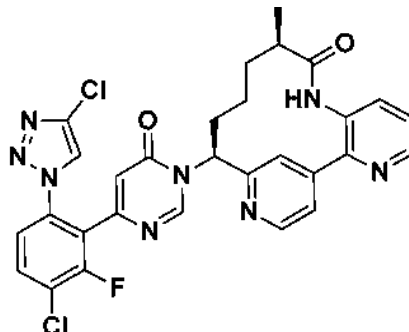


A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol. (0,016 g, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 22, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,030 g, 0,078 mmol) y DBU (0,014 ml, 0,090 mmol). Después de 30 min (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,020 g, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 35, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 4 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 30,2 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 578,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 4H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,83 (dd, *J* = 13,0, 3,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 2,11 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 4H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,56 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 90 nM, Ki de Caliceína plasmática = 3.800 nM.

40

Ejemplo 118

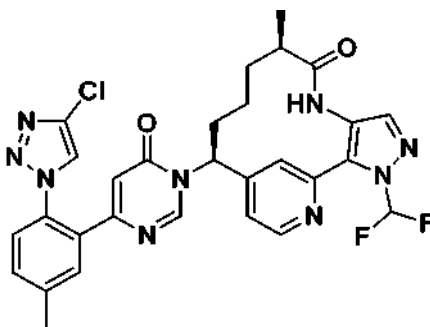
Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona *bis*-trifluoroacetato



A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0,028 g, 0,084 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,042 g, 0,11 mmol) y DBU (0,019 ml, 0,127 mmol). Después de 30 min, 10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,025 g, 0,084 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 39, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de agitar durante una noche, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar, después de la concentración y liofilización (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato (13 mg, 17,6 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 611,2 (*M* + *H*)⁺ y 613,1 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8,98 (s, 1H), 8,86 - 8,83 (m, 1H), 8,75 - 8,71 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,08 (dd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,11 min, pureza = 97,5 %; *K_i* de Factor XIa = 1,4 nM, *K_i* de Caliceína plasmática = 73 nM.

Ejemplo 119

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



119A. Preparación de 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

2-Bromo-4-metil-anilina (3 g, 16,12 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (6,14 g, 24,19 mmol), KOAc (4,07 g, 41,4 mmol) se añadieron a DMSO (9 ml) bajo una atmósfera de N₂ y entonces se desgasificó durante 10 min. Se añadió producto de adición de Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (0,395 g, 0,484 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, se purificó entonces por cromatografía de fase normal usando hexano y EtOAc como eluyentes para dar 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,52 g, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente que solidificó en un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. MS (ESI) *m/z*: 152,3 (*M* - C₆H₁₀ + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (s a, 2H), 2,23 - 2,20 (m, 3H), 1,38 - 1,32 (m, 12H).

119B. Preparación de 2-(6-metoxipirimidin-4-il)-4-metil-anilina

A un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo que contiene DME (42,9 ml), EtOH (5,36 ml) se añadió 4-cloro-6-metoxipirimidina (1,55 g, 10,72 mmol), 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,5 g, 10,72 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (5,36 ml, 10,72 mmol). La mezcla se purgó con Ar durante 10 min entonces se añadió producto de adición de PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (0,876 g, 1,072 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal usando heptano y EtOAc como eluyentes para dar 2-(6-metoxipirimidin-4-il)-4-metilanilina (670 mg, 29 %) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 216,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃-d) δ 8,79 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

119C. Preparación de 4-metoxi-6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidina

A una solución de color amarillo transparente enfriada (0 °C) de 2-(6-metoxipirimidin-4-il)-4-metilanilina (0,670 g, 3,11 mmol) en ACN (44,5 ml) se añadió nitrato de isoamil (0,63 ml, 4,67 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,62 ml, 4,67 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se dejó calentar a t. a. Después de 4,5 h, se añadió Cu₂O (0,045 g, 0,311 mmol). Después de unos pocos minutos, se burbujó gas 3,3,3-trifluoroprop-1-ino (0,293 g, 3,11 mmol) en la solución de color verde oscuro a t. a. Después de 1 h, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal usando heptano y EtOAc como eluyentes para dar 4-metoxi-6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidina (941 mg, 90 %) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 336,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃-d) δ 8,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

119D. Preparación de 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

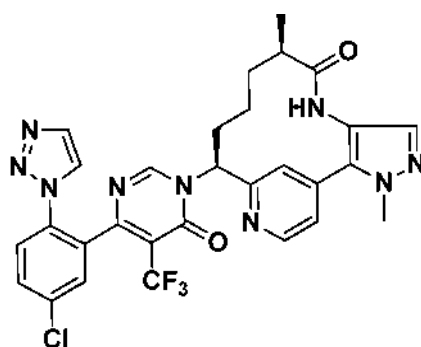
Una solución transparente de color amarillo de 4-metoxi-6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidina (0,941 g, 2,81 mmol) en AcOH (14,03 ml) y HBr ac. al 48 % (15,88 ml, 140 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a t. a. y se concentró. La goma de color amarillo disuelta en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió Et₂O (3 ml), se sonicó, y se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (5 ml), se secó con aire con succión durante una noche para dar 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,609 g, 67,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo transparente. MS (ESI) m/z: 322,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 3H), 6,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).

119E. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(4-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9R,13S)-3-(Difluorometil)-9-metil-13-(4-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13 mg, 23 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56, usando 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 37. MS (ESI) m/z: 640,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 8,31 - 8,10 (m, 3H), 8,00 - 7,83 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,45 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,71 - 5,62 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,56 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,90 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 1,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 340 nM.

Ejemplo 120

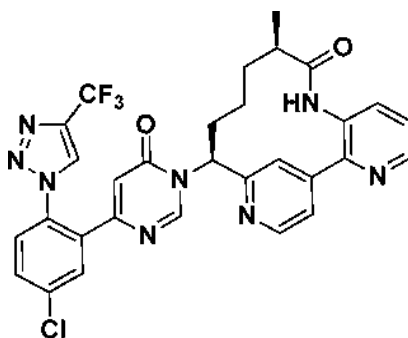
Preparación de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Una solución de TFA / DMSO se preparó mediante la disolución de TFA (10 μ l) en DMSO (2,5 ml). A un vial separado que contiene una mezcla de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0084 g, 0,013 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 133, y Zn(SO₂CF₃)₂ (8,31 mg, 0,025 mmol) se añadió DMSO (0,25 ml). Después, 0,25 ml de la solución de TFA / DMSO se añadió para dar una solución transparente de color amarillo. Entonces, se añadió *t*-BuOOH ac. al 70 % (5,21 μ l, 0,038 mmol). Después de 2 h, se añadió Zn(SO₂CF₃)₂ adicional (16,6 mg, 0,050 mmol). Después de 30 min, se añadió *t*-BuOOH ac. al 70 % adicional (10,4 μ l, 0,076 mmol). Después de 1 h, la reacción se detuvo. MeOH (1,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la misma se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0024 g, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 624,4 (M + H)⁺, 626,4 (M + 2 + H)⁺. Una mezcla de atropisómeros se observaron por RMN de ¹H y RMN de ¹⁹F. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,09 - 9,06 (m, 0,5H), 9,03 - 9,00 (m, 0,5H), 8,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 0,5H), 8,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H), 8,25 (s, 0,5H), 7,87 (s a, 0,5H), 7,80 (s a, 0,5H), 7,76 - 7,67 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 0,5H), 7,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 0,5H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 6,06 - 5,97 (m, 1H), 4,06 (s, 1,5H), 4,05 (s, 1,5H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,02 - 0,97 (m, 3H), 0,68 - 0,55 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -60,90 (s, 1F), -60,94 (s, 1F). HPLC analítica (Método A): RT = 7,55 min, pureza = 97,9 %; *K*_i de Factor Xla = 110 nM.

Ejemplo 121

Preparación de (10R,14S)-14-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato

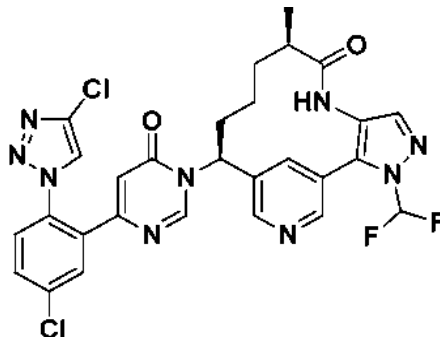


A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,027 g, 0,078 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, en ACN (2 ml) se añadió HATU (0,038 g, 0,101 mmol) y DBU (0,018 ml, 0,116 mmol). Después de 30 min, (10R,14S)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,023 g, 0,078 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 39, en ACN (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 4 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5 μ , Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato (18 mg, 26,8 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 621,2 (M + H)⁺ y 623,1 (M + 2 + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 12,7, 4,7 Hz, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,13 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,91 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 0,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,18 min, pureza = 98,3 %; *K*_i de Factor Xla = 2,8 nM, *K*_i de Caliceína plasmática = 190 nM.

Ejemplo 122

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}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5

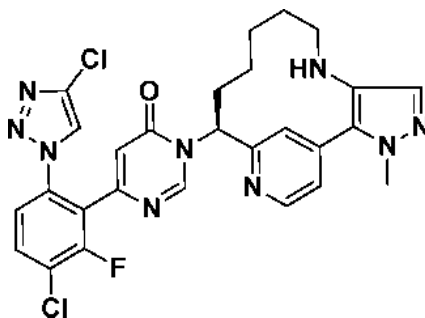


A un vial (4 ml) que contiene una suspensión de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,014 g, 0,046 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en ACN (1 ml) se añadió HATU (0,019 g, 0,051 mmol) y DBU (0,009 ml, 0,060 mmol). Después de 20 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0155 g, 0,046 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 43, en DMF (1,0 ml) se añadió a t. a. Después de 3 h, la mezcla en bruto se purificó por fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar (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-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,7 mg, 5,86 %). MS (ESI) *m/z*: 626 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,60 - 8,53 (m, 2H), 8,12 - 7,97 (m, 2H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,85 - 7,71 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,57 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,79 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,52 min, pureza = 100,0 %; Ki de Factor Xla = 0,16 nM, Ki de Caliceína plasmática = 34 nM.

Ejemplo 123

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

25



123A. Preparación de (9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-amina

30

A una solución de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona diclorhidrato (45 mg, 0,121 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32, en THF (3022 μl) se añadió complejo de BH₃.THF (1813 μl, 1,813 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 4,5 h. Se añadió MeOH, seguido de la adición de HCl 1,25 M en MeOH (2 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadieron otros 0,5 ml de HCl en MeOH y se calentó a 60 °C durante 1 h se enfrió entonces a t. a. durante una noche. Se añadieron otros 0,5 ml de HCl 4 N en dioxano y la solución se calentó a 65 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en MeOH, se purificó por HPLC prep de fase inversa. Después de la concentración y el paso a través de un cartucho de NaHCO₃, (9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-amina (28 mg, 81 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 286,5 (*M* + *H*)⁺.

35

40

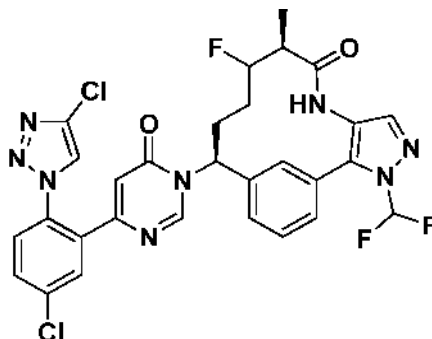
123B. Preparación de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona

Trifluoroacetato de 6-[3-Cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona (12,5 mg, 30,4 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de (9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-amina (6,5 mg, 0,020 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,17 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,97 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,53 (s a, 1H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,75 (m, 2H), 1,56 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,23 (s a, 1H), 0,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,75 - 0,40 (m, 1H). MS (ESI) *m/z*: 594,2 (*M* + *H*)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 6,97 min, pureza = 99,1 %; *K_i* de Factor Xla = 2 nM, *K_i* de Calicreína plasmática = 690 nM.

Ejemplo 124

Preparación de (9*S*,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)-10-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



124A. Preparación de N-[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Fe₂(C₂O₄)₃·6H₂O (2,797 g, 5,78 mmol) se añadió a un matraz de fondo redondo que contiene H₂O (30 ml). La suspensión se calentó mediante un baño de agua (50 °C) para ayudar a la disolución. Después de 3 h, la solución transparente de color amarillo se enfrió a 0 °C y se purgó con Ar. Después de 20 min, se añadió SELECTFLUOR® (2,048 g, 5,78 mmol) en ACN (5 ml) seguido de la adición gota a gota de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,500 g, 1,156 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 35D, en ACN (10 ml). Después de 5 min, NaBH₄ (0,350 g, 9,25 mmol) se añadió en dos porciones separadas a lo largo de un periodo de 5 min. Después de 15 min, la mezcla de reacción se dejó llegar a t. a. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄OH acuoso (28 - 30 %; 15 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una mezcla de isómeros en bruto. El material se sometió a purificación quiral usando CHIRALPAK® IC, 21 x 250 mm, 5 μ, usando 10 % de MeOH / 90 % de CO₂ a 75 ml/min, 150 Bar, 40 °C. El primer isómero de elución se asignó como N-[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (99,5 % de ee; 38 mg, 7,26 %) y el segundo isómero de elución, N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-11-fluoro-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (99,5 % de ee; 34 mg, 6,50 %). MS (ESI) *m/z*: 397 (*M*-*t*Bu)⁺.

124B. (9*S*,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)-10-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

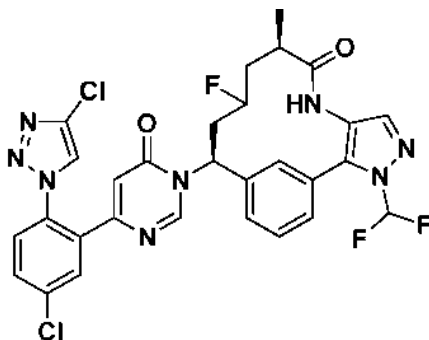
El primer isómero de elución N-[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,038 g, 0,084 mmol) se trató con HCl (4,0 M en dioxano) (0,420 ml, 1,680 mmol). Se añadió una cantidad mínima de MeOH para ayudar a la disolución. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol). El filtrado se concentró y la base libre se dejó a un lado de forma temporal. Por separado, un matraz que contiene una suspensión de color blanco de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,026 g, 0,084 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en ACN (1,120 ml) se añadió HATU (0,035 g, 0,092 mmol) y DBU (0,016 ml, 0,109 mmol). Después de 20 min, se añadió la base libre en DMF (1 ml) y la suspensión resultante se agitó a t. a. durante una noche. La mezcla de reacción se purificó cromatografía de fase

inversa (columna de 30 x 100 mm SunFire C18 5 μ 30 x 100, gradiente de 10 minutos; Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA). Las fracciones puras se liberaron de las fracciones orgánicas y la fase acuosa restante se liofilizó para dar (9S,13S)-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)-10-fluoro-9-metil-3,4,7-

- 5 triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18,2 mg, 33,3 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 643 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,40 - 8,38 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 13,3, 4,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,25 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,27 (ddt, *J* = 12,9, 8,7, 4,2 Hz, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,99 - 0,83 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,3 min, pureza = 99,5 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 24 nM.

Ejemplo 125

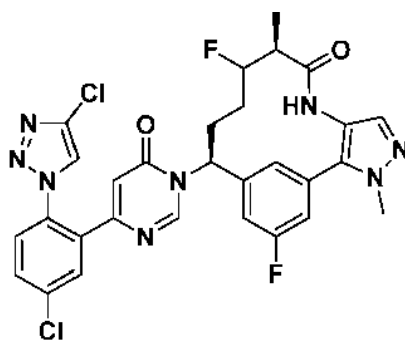
- Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-11-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- El segundo isómero de elución a partir del Ejemplo 124A, N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-11-fluoro-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,034 g, 0,075 mmol) se trató con HCl (4,0 M en dioxano) (0,376 ml, 1,50 mmol). Se añadió una cantidad mínima de MeOH para ayudar a la disolución. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol). El filtrado se concentró y la base libre de dejó a un lado de forma temporal. Por separado, un matraz que contiene una suspensión de color blanco de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,023 g, 0,075 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en ACN (1,120 ml) se añadió HATU (0,031 g, 0,083 mmol) y DBU (0,015 ml, 0,098 mmol). Después de 20 min, se añadió la base libre en DMF (1 ml) y la suspensión resultante se agitó a t. a. durante una noche. La mezcla de reacción se purificó cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm SunFire C18 5 μ 30 x 100, gradiente de 10 minutos; Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA). Las fracciones puras se concentraron para retirar la mayor parte de el ACN y la fase acuosa restante se liofilizó para dar (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)-11-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (8,9 mg, 18,2 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 643 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 13,1, 2,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): 9,41 min, pureza = 99,5 %; Ki de Factor Xla = 20 nM, Ki de Caliceína plasmática = 2.400 nM.

Ejemplo 126

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



126A. Preparación de N-[(9S,13S)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato

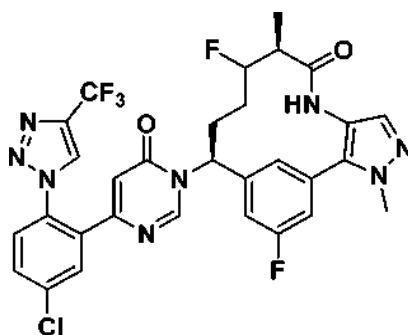
5 Fe₂(C₂O₄)₃·6H₂O (2,16 g, 4,46 mmol) se añadió a un matraz de fondo redondo que contiene H₂O (30 ml). La suspensión se calentó mediante un baño de agua (50 °C) para ayudar a la disolución. Después de 3 h, la solución transparente de color amarillo se enfrió a 0 °C y se purgó con Ar. Después de 20 min, se añadió SELECTFLUOR® (1,58 g, 4,46 mmol) en ACN (5 ml) seguido de la adición gota a gota de N-[(9R,10E,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,370 g, 0,893 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 29D, en ACN (10 ml). Después de 5 min, NaBH₄ (0,270 g, 7,14 mmol) se añadió en dos porciones separadas a lo largo de un periodo de 5 min. Después de 15 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a t. a. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄OH ac. al 28 - 30 % (15 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con EtOAc, las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una mezcla de isómeros en bruto. El material se sometió a purificación quiral usando CHIRALPAK® IC, 21 x 250 mm, 5 μ, usando 10 % de EtOH / 90 % de CO₂ a 45 ml/min, 150 Bar, 40 °C. El primer isómero de elución se asignó como N-[(9S,13S)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (99,5 % de ee; 68 mg, 17,50 %) y el segundo isómero de elución, N-[(9R,13S)-11,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (99,5 % de ee; 32 mg, 8,3 %). 435 (M + H)⁺.

126B. Preparación de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

25 El primer isómero de elución asignado como N-[(9S,13S)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,034 g, 0,078 mmol) se trató con 4. M HCl en dioxano (0,391 ml, 1,570 mmol). Se añadió una cantidad mínima de MeOH para ayudar a la disolución. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol). El filtrado se concentró y la base libre de dejó a un lado de forma temporal. Por separado, a un matraz que contiene una suspensión de color blanco de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,024 g, 0,078 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en ACN (1,120 ml) se añadió HATU (0,033 g, 0,086 mmol) y DBU (0,015 ml, 0,102 mmol). Después de 20 min, se añadió la base libre en DMF (1 ml) y la suspensión resultante se agitó a t. a. durante una noche. La mezcla de reacción se purificó cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm SunFire C18 5μ 30 x 100, gradiente de 10 minutos; Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA). Las fracciones puras se concentraron para retirar la mayor parte de el ACN y la fase acuosa restante se liofilizó para dar (9S,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18,5 mg, 37,5 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 643 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (dt, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,91 (dd, J = 13,5, 4,4 Hz, 1H), 5,37 - 5,25 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,16 (ddd, J = 11,3, 7,1, 3,9 Hz, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 - 0,86 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,84 min, pureza = 99,5 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 12 nM.

Ejemplo 127

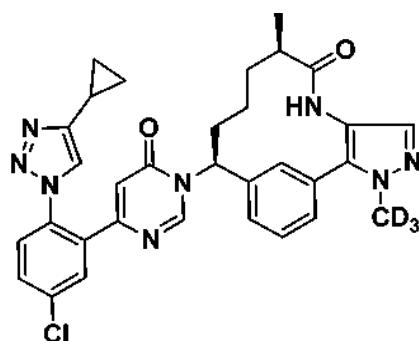
50 Preparación de (9S,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



El primer isómero de elución asignado como N-[(9S,13S)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,034 g, 0,078 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 126A se trató con HCl (4,0 M en dioxano) (0,391 ml, 1,570 mmol). Se añadió una cantidad mínima de MeOH para ayudar a la disolución. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0,90 mmol). El filtrado se concentró y la base libre de dejó a un lado de forma temporal. Por separado, un matraz que contiene una suspensión de color blanco de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,027 g, 0,078 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, en ACN (1,120 ml) se añadió HATU (0,033 g, 0,086 mmol) y DBU (0,015 ml, 0,102 mmol). Después de 20 min, se añadió la base libre en DMF (1 ml) y la suspensión resultante se agitó a t. a. durante una noche. La mezcla de reacción se purificó cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm SunFire C18 5μ 30 x 100, gradiente de 10 minutos; Disolvente A: 20 % de ACN - 80 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O-0,1 % de TFA). Las fracciones puras se liberaron de las fracciones orgánicas y la fase acuosa restante se liofilizó para dar (9S,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (23 mg, 44,2 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 659,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,99 (dt, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 13,3, 4,5 Hz, 1H), 5,37 - 5,24 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 3H), 3,15 (ddd, *J* = 11,5, 7,2, 3,9 Hz, 1H), 2,42 (tt, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,23 (tt, *J* = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,26 min, pureza = 99,7 %; Ki de Factor XIa = 0,1 nM, Ki de Calicreína plasmática = 10 nM.

Ejemplo 128

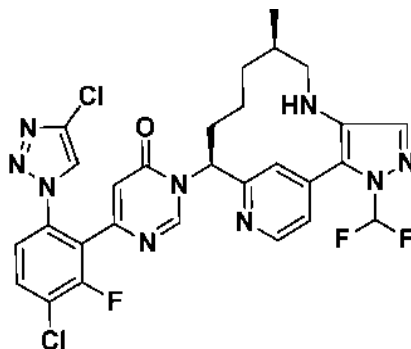
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,68 mg, 15 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 167, usando (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5,35 mg, 0,018 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 33. MS (ESI) *m/z*: 598,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,81 (dd, *J* = 13,1, 3,4 Hz, 1H), 2,53 - 2,26 (m, 2H), 2,13 - 1,80 (m, 3H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,27 - 1,09 (m, 4H), 1,01 - 0,91 (m, 2H), 0,78 - 0,69 (m, 2H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,15 min, pureza = 95,3 %; Ki de Factor XIa = 2 nM, Ki de Calicreína plasmática = 280 nM

Ejemplo 129

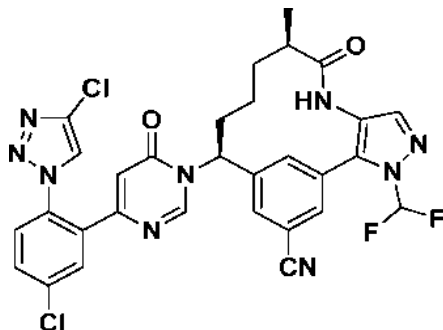
Preparación de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona



6-[3-Cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 123 mediante el uso de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 12,5, 5,1 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 3H), 1,82 (s a, 1H), 1,49 (s a, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,45 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 630,2 (*M* + *H*)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 11,06 min, pureza = 99,3%; Ki de Factor Xla = 0,8 nM, Ki de Calicreína plasmática = 880 nM.

Ejemplo 130

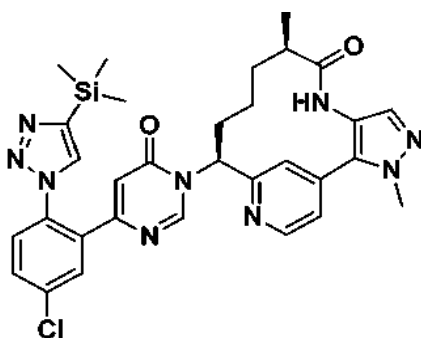
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carbonitrilo



A (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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carboxamida, que se describe en el Ejemplo 84, (0,004 g, 5,98 μmol) en ACN (0,3 ml), se enfrió a 0 °C, se añadieron varias gotas de piridina, entonces POCl₃ (0,91 mg, 5,98 μmol). Después de 2 h, la reacción se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar (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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carboxamida (1,7 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 650,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 7,89 (t, *J* = 2,9 Hz, 3H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,55 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,98 - 1,79 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 1H), 1,12 (s a, 1H), 1,04 - 0,98 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1,76 min, pureza = 99%; Ki de Factor Xla = 0,2 nM, Ki de Calicreína plasmática = 29 nM.

Ejemplo 131

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-[4-trimetilsilil]-1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



131A. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol, bromhidrato

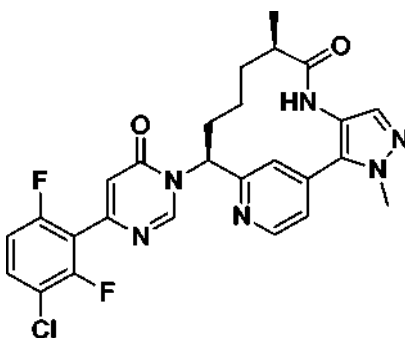
5 Una solución transparente de color amarillo de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (0,027 g, 0,075 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en AcOH (0,75 ml) y HBr ac. al 48 % (0,42 ml, 3,75 mmol) se calentó a 65 °C. Después de 1,5 h, la reacción se concentró. Se añadió MeOH y la mezcla de reacción se concentró. Esto se repitió (2 x) para dar una mezcla 86 : 14 de 6-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, bromhidrato y 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, bromhidrato (0,0294 g, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 346,0 (M + H)⁺.

131B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

15 Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-Cloro-2-[4-(trimetilsilil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0087 g, 16 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 128, mediante el uso de bromhidrato de 6-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) m/z: 628,4 (M + H)⁺ y 630,5 (M + 2 + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,98 (dd, J = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,90 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,73 - 0,58 (m, 1H), 0,29 (m, 9H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,51 (s a, 1F). HPLC analítica (Método X): RT = 6,62 min, pureza = 93,5 %; Ki de Factor XIa = 29 nM, Ki de Caliceína plasmática = 760 nM.

Ejemplo 132

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

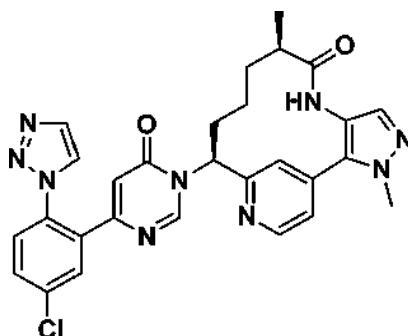


35 A un vial de 1 dram que contiene una suspensión de color blanco de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (0,013 g, 0,054 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 4, y HATU (0,027 g, 0,070 mmol) en ACN (0,54 ml) se añadió DBU (0,012 ml, 0,081 mmol). La solución de color amarillo brillante resultante se agitó a t. a. durante 20 min. Con el tiempo, esta solución se volvió a un color naranja amarillento apagado. Entonces una solución transparente de color pardo de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, 2 HCl (0,020 g, 0,054 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32, y se añadió DBU (0,016 ml, 0,107 mmol) en DMF (0,54 ml). Después de 2,5 h, la reacción se detuvo. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-

ona (0,0152 g, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 525,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (ddd, $J = 9,1, 8,3, 5,5$ Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (td, $J = 9,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 6,10 - 6,02 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,37 (tt, $J = 12,8, 4,5$ Hz, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,56 - 1,45 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,80 - 0,65 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -77,53 (s), -114,79 (d, $J = 4,3$ Hz), -115,50 (d, $J = 4,3$ Hz). HPLC analítica (Método A): RT = 7,37 min, pureza = 99,7 %; Ki de Factor Xla = 33 nM, Ki de Caliceína plasmática = 290 nM.

Ejemplo 133

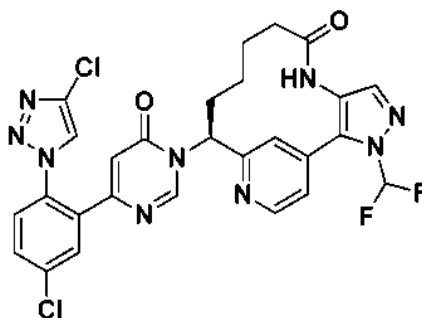
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-Cloro-2-(1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14 mg, 38 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 132, mediante la sustitución de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol con 6-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,015 g, 0,054 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 8. MS (ESI) m/z : 558,4 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,00 - 5,93 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,72 - 0,59 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -77,37 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 6,22 min, pureza = 99,2 %; Ki de Factor Xla = 1,8 nM, Ki de Caliceína plasmática = 110 nM.

Ejemplo 134

Preparación de trifluoroacetato de (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)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



134A. Preparación de N-[(1*S*)-1-(4-[4-(but-3-enamido)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de color amarillo enfriada (-5 °C) de N-[(1*S*)-1-(4-[4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,608 g, 1,60 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30C, en EtOAc (10,1 ml) se añadió ácido but-3-enoico (0,14 ml, 1,60 mmol) y piridina (0,26 ml, 3,21 mmol). Después, T3P® (50 % en EtOAc, 1,43 ml, 2,40 mmol) se añadió gota a gota. La solución de color naranja resultante se dejó calentar a t. a. Después de 2 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar una espuma de color amarillo que pesó

0,702 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio N-[(1S)-1-[(4-[4-(but-3-enamido)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,374 g, 52 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) m/z: 448,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (t, J = 58,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,92 (ddt, J = 17,1, 10,2, 7,0 Hz, 1H), 5,80 (ddt, J = 11,2, 10,2, 6,9 Hz, 1H), 5,19 - 5,13 (m, 2H), 5,12 - 5,03 (m, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 3,08 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,54 - 2,46 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -93,82 (br. s).

134B. Preparación de N-[(10E,13S)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Una solución de N-[(1S)-1-[(4-[4-(but-3-enamido)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,374 g, 0,836 mmol) en DCE (20,89 ml) se purgó con Ar (3 x). A la mezcla de reacción se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,284 g, 0,334 mmol). El vial para microondas se cerró herméticamente y la reacción se calentó en un microondas a 115 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a t. a. y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar N-[(10E,13S)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,106 g, 30 % de rendimiento) en forma de un residuo de color pardo. MS (ESI) m/z: 420,1 (M + H)⁺.

134C. Preparación de N-[(13S)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Una solución de color naranja parduzco transparente de N-[(10E,13S)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,105 g, 0,250 mmol) en EtOH (5,0 ml) se purgó con Ar durante varios min. Después, se añadió Pd al 10 %/C (0,027 g, 0,025 mmol) y la suspensión se presurizó con gas H₂ a 55 psi. Después de 17 h, se añadió CELITE®. La reacción se filtró a través de un filtro de nailon, eluyendo con EtOH para dar una solución de color naranja transparente. El filtrado se concentró para dar un residuo de color naranja transparente. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la neutralización de las fracciones con NaHCO₃ sat y la concentración, un sólido de color blanco. El sólido se repartió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar N-[(13S)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,0518 g, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 422,1 (M + H)⁺.

134D. Preparación de (13S)-13-amino-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato

Una solución incolora transparente de N-[(13S)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,0518 g, 0,123 mmol) en 4 M HCl en dioxano (1,54 ml, 6,15 mmol) se agitó a t. a. Después de 5 min, se formó un precipitado de color blanco. Después de 1 h, la reacción se concentró para dar (13S)-13-amino-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato (0,0503 g, 104 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 322,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 60,0, 57,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,61 (dd, J = 11,1, 5,1 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 12,6, 7,4, 2,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 0,84 - 0,73 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -89,17 (d, J = 228,9 Hz, 1F), -98,00 (d, J = 221,5 Hz, 1F).

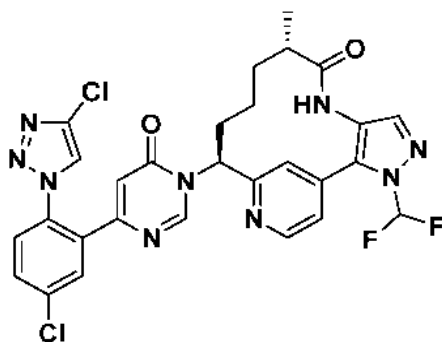
134E. Preparación de trifluoroacetato de (13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A un vial de 1 dram que contiene una suspensión de color amarillo de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,016 g, 0,051 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y HATU (0,025 g, 0,066 mmol) en ACN (0,51 ml) se añadió DBU (0,011 ml, 0,076 mmol). La solución de color naranja amarillento resultante se agitó a t. a. durante 20 min. Con el tiempo, la solución se volvió a un color naranja amarillento apagado. Entonces se añadieron una solución transparente de color amarillo de (13S)-13-amino-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato (0,020 g, 0,051 mmol) y DBU (0,015 ml, 0,101 mmol) en DMF (0,51 ml). La reacción se agitó a t. a. Después de 3 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color amarillo transparente que pesó 0,040 g. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (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)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0175 g, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 612,2 (M + H)⁺ y 614,1 (M + 2 + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 60 °C) δ 9,28 (s, 1H), 8,78 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 57,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 - 7,78

(m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 12,7, 4,4$ Hz, 1H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 3H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 0,76 - 0,66 (m, 1H). RMN de ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) δ -73,75 (br. s), -90,34 (d, $J = 221,4$ Hz), -95,01 (d, $J = 228,9$ Hz). HPLC analítica (Método A): RT = 7,78 min, pureza = 99,8 %.

Ejemplo 135

Preparación de (9S,13S)-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 ^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



135A. Preparación de ((1S)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(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 250 ml de tres bocas lavado abundantemente con N_2 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 (1,8 g, 4,74 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30C, y EtOAc (20 ml). La solución se enfrió a -10°C y se añadieron ácido ($\pm$)-2-metilbut-3-enoico (0,475 g, 4,74 mmol), piridina (0,767 ml, 9,49 mmol) y T3P® (4,24 ml, 7,12 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a t. a. y entonces agitar durante un periodo 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 (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc dio ((1S)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo racémico (1,7 g, 3,50 mmol, 74 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 462,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

135B1. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 ^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo, y 135B2. N-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 ^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml lavado abundantemente con N_2 se añadió una solución de ((1S)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1,7 g, 3,68 mmol) en EtOAc (175 ml). La solución se roció con Ar durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (0,782 g, 0,921 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a t. a., el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para producir (separados los diastereómeros) N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 ^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,33 g, 0,75 mmol, 20 % de rendimiento) y N-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 ^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,34 g, 0,77 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. Ambos diastereómeros: MS (ESI) m/z : 434,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

135C. Preparación de N-[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 ^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

Pd/C (0,082 g, 0,078 mmol) se añadió a un matraz de hidrogenación de Parr de 100 ml que contiene una solución de N-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 ^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,33 g, 0,775 mmol) en EtOH (15 ml). El matraz se purgó con N_2 y se presurizó a 55 psi de H_2 y se dejó agitar durante 5 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para producir N-[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0 ^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,654 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z : 436,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

135D. Preparación de (9S,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

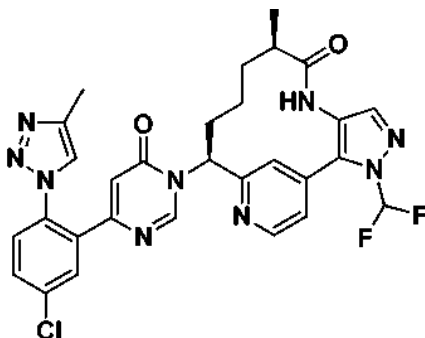
HCl 4 N en dioxano (5,00 ml, 20,0 mmol) se añadió a una solución de N-[(9S,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (0,300 g, 0,689 mmol) en MeOH (5 ml). La reacción se dejó en agitación a t. a. durante 1 h. La reacción se concentró para producir *bis*-clorhidrato de (9S,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,24 g, 0,644 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se disolvió entonces en MeOH (1 ml) para dar una solución transparente de color pardo. La solución se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP preaclorado. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado transparente de color ligeramente amarillo. La concentración proporcionó (9S,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,18 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 336,3 [M + H]⁺.

135E. Preparación de trifluoroacetato de (9S,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9S,13S)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,221 g, 0,716 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9S,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,021 g, 0,062 mmol) para producir trifluoroacetato de (9S,13S)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,16 g, 0,205 mmol, 29 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 3H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (dd, J = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,09 - 1,90 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 - 0,81 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 626,3 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 9,03 min, pureza = >95,0 %; K_i de Factor X_{1a} = 1,7 nM, K_i de Calicreína plasmática = 35 nM.

Ejemplo 136

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-metil-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



136A. Preparación de trifluoroacetato de 4-[5-cloro-2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina

A una solución de color amarillo transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,095 g, 0,403 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 8A, en EtOH (5,0 ml) se añadió Base de Hunig (0,42 ml, 2,42 mmol). Después de 10 min, una suspensión de N'-[(2*E*)-1,1-dicloropropan-2-ilideno]-4-metilbenceno-1-sulfonohidrazida (0,242 g, 0,52 mmol) en ACN (3,3 ml) se añadió gota a gota. La solución de color naranja resultante se dejó calentar a t. a. Después de 23 h, la reacción se detuvo y se concentró para dar un aceite de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la concentración, trifluoroacetato de 4-[5-cloro-2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (0,0499 g, 30 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente de color amarillo. MS (ESI) m/z: 302,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,33 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

136B. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol

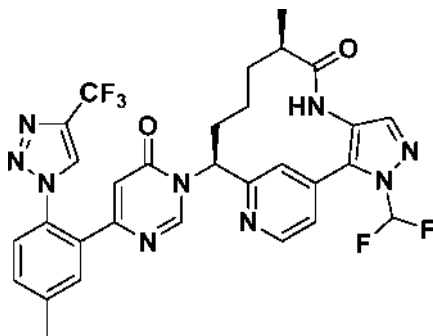
Una solución transparente de color amarillo de 4-(5-cloro-2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina, TFA (0,0499 g, 0,12 mmol) en AcOH (1,20 ml) y HBr ac. al 48 % (0,68 ml, 6,00 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a t. a. y después se concentró para dar un sólido de color amarillo. El sólido de color amarillo se suspendió en EtOAc y se añadió NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color blanquecino que pesó 0,032 g. El sólido se suspendió en EtOAc (1 ml) y se sonicó. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con EtOAc, se secó con aire, y se secó al vacío para dar 6-[5-cloro-2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,0144 g, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) *m/z*: 288,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

136C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metil-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-metil-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0070 g, 32 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[5-cloro-2-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 606,3 (*M* + *H*)⁺ y 608,2 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,67 (m, 1H), 7,65 (t, *J* = 60,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,02 - 5,97 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,67 - 0,52 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -74,24 (s), -75,74 (s), -77,66 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7,55 min, pureza = 99,8 %; Ki de Factor Xla = 2,2 nM, Ki de Calicreína plasmática = 630 nM.

Ejemplo 137

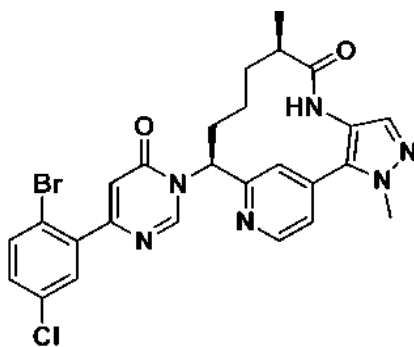
Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(4-(5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-3-(Difluorometil)-9-metil-13-(4-(5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 24 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 119D y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 640,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 - 8,74 (m, 3H), 7,84 - 7,67 (m, 4H), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,05 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 6,7, 3,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,65 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,85 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 0,32 nM, Ki de Calicreína plasmática = 132 nM.

Ejemplo 138

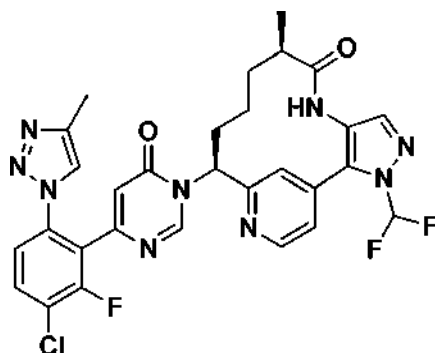
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-Bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (160 mg, 46,8 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol (22,8 mg, 0,067 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, con 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol (143 mg, 0,501 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 44. MS (ESI) *m/z*: 567,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,05 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,70 - 1,43 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,82 - 0,66 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,45 min, 99,9 % de pureza; Ki de Factor Xla = 23 nM, Ki de Caliceína plasmática = 420 nM.

15 Ejemplo 139

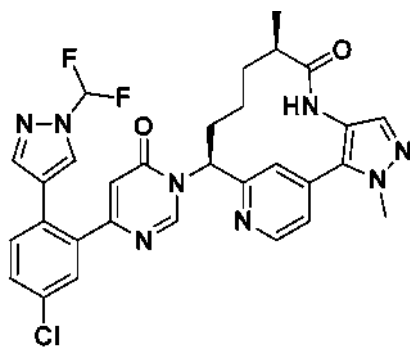
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-[3-Cloro-2-fluoro-6-(4-metil-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0174 g, 62 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, que se prepara en el Ejemplo 137B, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 624,3 (*M* + *H*)⁺ y 626,2 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,52 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 58,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,05 - 5,99 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,69 - 0,53 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -74,25 (s), -75,75 (s), -115,22 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7,54 min, pureza = 99,8 %; Ki de Factor Xla = 0,63 nM, Ki de Caliceína plasmática = 119 nM.

35 Ejemplo 140

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



140A. Preparación de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina

- 5 A un vial sellable se añadió 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0,08 g, 0,267 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,072 g, 0,294 mmol), KH_2PO_4 ac. 3 M (0,27 ml, 0,81 mmol) y THF (2,67 ml). Ar se burbujó a través de la mezcla de reacción durante varios min y se añadió (DtBPF)PdCl₂ (8,70 mg, 0,013 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a t. a., se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por
- 10 cromatografía de fase normal dio 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 337,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,17 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

15 140B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol

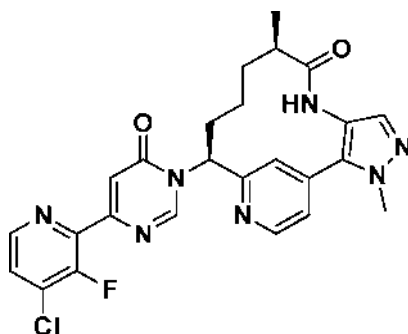
- Una solución transparente de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, 0,148 mmol) en HOAc (0,742 ml) y HBr ac. al 48 % (0,84 ml, 7,42 mmol) se calentó a 65 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a t. a. y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se
- 20 secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió Et₂O (3 ml) y la mezcla se sonicó. El sólido se recogió por filtración y se aclaró con Et₂O (2 ml), se secó con aire para dar 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,03 g, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 323,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 - 7,27 (m, 5H), 6,40 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

25 140C. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-Cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 32 % de
- 30 rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (14,01 mg, 0,043 mmol). MS (ESI) m/z: 605,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 - 7,25 (m, 7H), 6,42 (s, 1H), 6,02 (dd, J = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H),
- 35 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,18 min, 98,5 % de pureza; Ki de Factor XIa = 9 nM, Ki de Caliceína plasmática = 910 nM.

Ejemplo 141

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



141A. Preparación de 4-metoxi-6-(tributilstannil)pirimidina

A un matraz de fondo redondo se añadió 4-cloro-6-metoxipirimidina (3,15 g, 21,79 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestannano (10,92 ml, 21,79 mmol), tolueno (50 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,259 g, 1,090 mmol). La reacción se purgó con Ar y después se agitó a 120 °C durante una noche. La reacción se repartió entonces entre EtOAc (30 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl sat. (20 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 30 % de EtOAc / Hex) para dar 4-metoxi-6-(tributilstannil)pirimidina (200 mg, 0,501 mmol, 2,3 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,60 - 1,55 (m, 6H), 1,36 - 1,32 (m, 6H), 1,20 - 1,13 (m, 6H), 0,96 - 0,91 (m, 9H); MS (ESI) m/z : 401,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

141B. Preparación de trifluoroacetato de 4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-metoxipirimidina

A un tubo cerrado herméticamente se añadió 2-bromo-3-fluoro-4-metilpiridina (25,7 mg, 0,135 mmol), 4-metoxi-6-(tributilstannil)pirimidina (45 mg, 0,113 mmol), tolueno (1,5 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,03 mg, 0,011 mmol). La reacción se purgó con Ar y se selló entonces y se agitó a 120 °C durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl sat. (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando HPLC prep. para dar trifluoroacetato de 4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-metoxipirimidina (20 mg, 0,060 mmol, 53,2 % de rendimiento) en forma de una sal de color púrpura. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s a, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 220,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

141C. Preparación de 6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-ol

A un matraz de fondo redondo se añadió 4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-metoxipirimidina (20 mg, 0,060 mmol), AcOH (0,5 ml) y HBr (0,34 ml, 3,00 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 45 min. Entonces se añadió tolueno (25 ml) y la reacción se concentró. El residuo se repartió entonces entre EtOAc (25 ml) y NaHCO_3 sat. (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 ml) y NaCl sat. (15 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, para dar 6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-ol (10 mg, 0,049 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite. MS (ESI) m/z : 206,1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

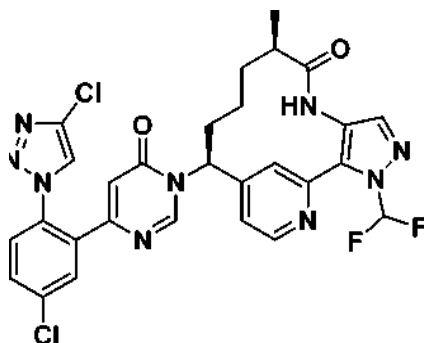
141D. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(3-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14 mg, 22 μmol , 41,4 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-ol (15,3 mg, 0,053 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (16 mg, 0,053 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s a, 1H), 8,76 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,49 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,56 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,10 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,74 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,51 (s a, 3H), 2,40 (s a, 1H), 2,13 (s a, 2H), 1,66 (s a, 1H), 1,54 (s a, 1H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,75 (s a, 1H); MS (ESI) m/z :

488,2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 6,97 min, pureza = 97,0 %; K_i de Factor Xla = 110 nM, K_i de Calicreína plasmática = 2.200 nM.

Ejemplo 142

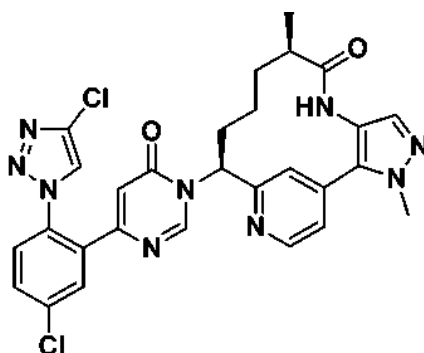
Preparación de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14,2 mg, 24 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 37. MS (ESI) *m/z*: 626,1 (*M* + *H*)⁺ y 628,1 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,35 - 8,13 (m, 3H), 7,85 (s, 2H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 5,67 - 5,63 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,54 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 0,4 nM, Ki de Caliceína plasmática = 90 nM.

Ejemplo 143

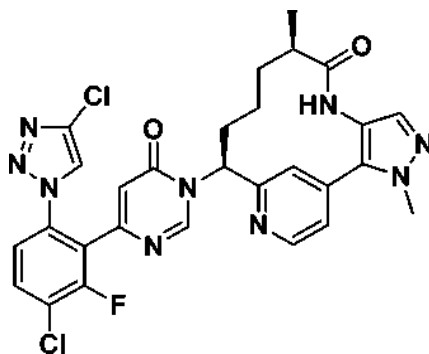
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9,7 mg, 21 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol con 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (20 mg, 0,065 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9. MS (ESI) *m/z*: 590,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,98 (dd, *J* = 12,5, 3,7 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,74 - 0,61 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 11,54 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 0,17 nM, Ki de Caliceína plasmática = 20 nM.

Ejemplo 144

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

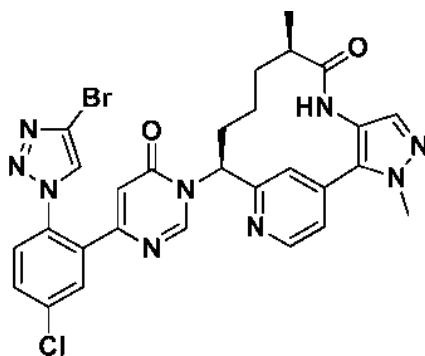


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-Cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9,9 mg, 22 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (20 mg, 0,061 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10. MS (ESI) *m/z*: 608,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz,

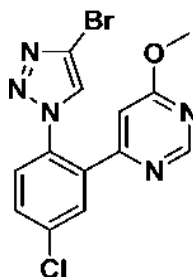
1H), 7,51 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,00 (dd, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,29 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H), 2,14 - 1,95 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,67 (m., 1H). RMN de ^{19}F (471 MHz, CD_3OD) δ -76,98 (s), -115,06 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 11,58 min, pureza = 98,5 %; K_i de Factor XIa = 0,1 nM, K_i de Calicreína plasmática = 6 nM.

Ejemplo 145

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

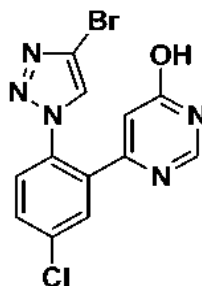


145A. Preparación de 4-[5-cloro-2-(4-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina



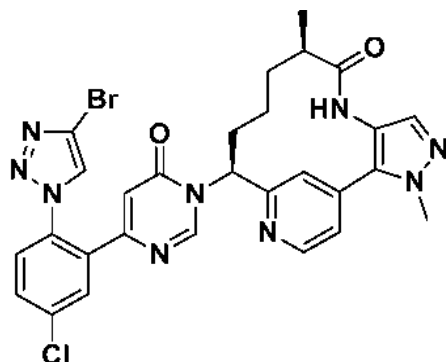
4-[2-(4-Bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-metoxipirimidina (114 mg, 56,0 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe para la preparación de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina, tal como se describe en el Producto intermedio 9D, mediante la sustitución de NCS con NBS (346 mg, 1,945 mmol). MS (ESI) m/z : 368,3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

145B. Preparación de 6-[2-(4-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]pirimidin-4-ol



6-[2-(4-Bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]pirimidin-4-ol (47 mg, 42,9 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 9E, mediante la sustitución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina con 4-[2-(4-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-metoxipirimidina (114 mg, 0,311 mmol). MS (ESI) m/z : 354,2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H).

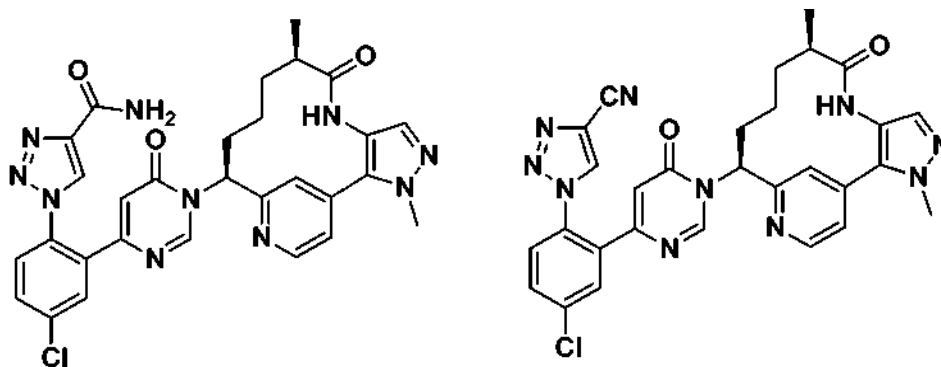
145C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-Bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18,7 mg, 36,3 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[2-(4-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]pirimidin-4-ol (23,6 mg, 0,067 mmol). MS (ESI) *m/z*: 636,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,97 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,77 - 0,60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 10,12 min, pureza = 96,9 %; Ki de Factor Xla = 0,13 nM, Ki de Calicreína plasmática = 18 nM.

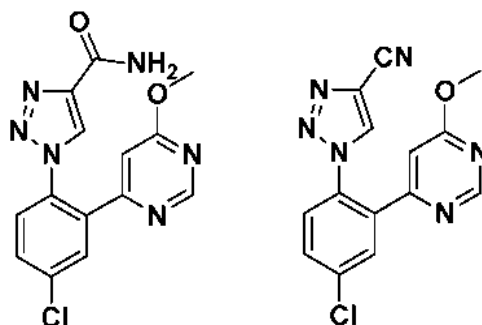
Ejemplos 146 y 147

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



146A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, y

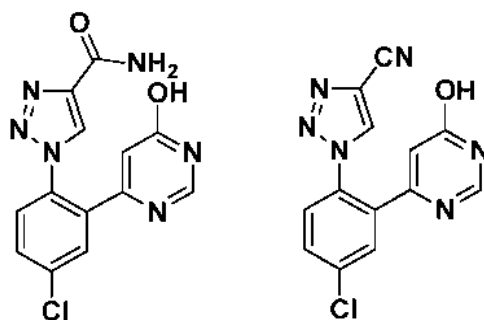
147A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (150 mg, 0,45 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 18A, en DCM (1 ml) se añadió TFAA (0,3 ml, 2,12 mmol) a t. a. y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad, se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron entonces por cromatografía de fase normal para dar 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (80 mg, 53,3 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 331,3 (*M* + *H*)⁺; y 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (60,5 mg, 21,3 % de rendimiento) que se usaron tal cual en la siguiente etapa. MS (ESI) *m/z*: 331,3.

10 146B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, y

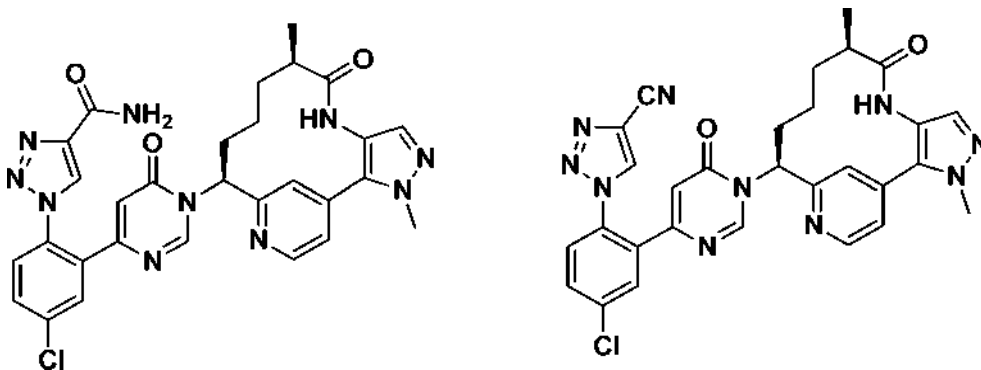
147B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



15 A una suspensión de una mezcla 1 : 1 de 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo y 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (60,5 mg, 0,194 mmol) en ACN (1 ml) se añadió TMSI (12 μ l, 0,88 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se vertió en Na₂S₂O₃ s ac. al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad entonces suspendidas en DCM. El sólido de color amarillo insoluble se filtró para dar a 5 : 3 mezcla de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida y 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (15 mg) que se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ESI) *m/z*: 317,3, 299,3 (*M* + *H*)⁺. El filtrado se concentró, se purificó entonces por cromatografía de fase normal para dar 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (20 mg, 34,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 299,3 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H).

30 146C. Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, y

35 147C. Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



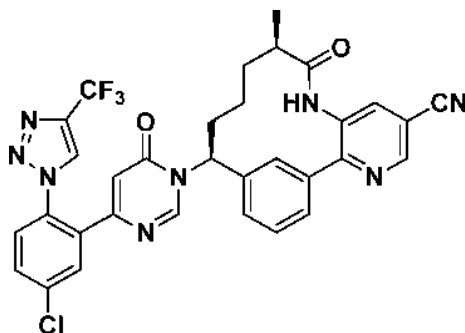
40 A un vial de centelleo que contiene una mezcla de 1-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo y 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (15 mg, 0,050 mmol) en ACN (1 ml), se añadió HATU (24,8 mg, 0,065 mmol) y DBU (11 μ l, 0,075 mmol). Después de 20 min, una solución de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18,4 mg, 0,061 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32, en ACN (0,5 ml) y se añadió DMF (0,1 ml). La solución resultante se agitó a t. a. durante 2 h, se purificó entonces por cromatografía de

fase inversa para dar dos productos. Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3,8 mg, 10,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 599,4 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,96 (dd, *J* = 12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,74 - 0,60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,06 min, pureza = 98,4 %; Ki de Factor Xla = 0,44 nM, Ki de Caliceína plasmática = 99 nM.

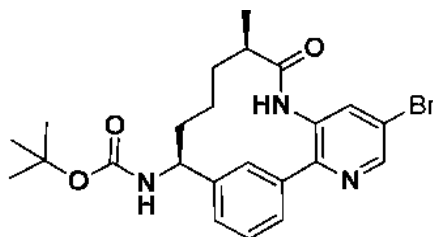
Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (1,7 mg, 4,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 581,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 1H), 1,52 - 1,39 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,71 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 10,08 min, pureza = 99,2 %; Ki de Factor Xla = 0,11 nM, Ki de Caliceína plasmática = 20 nM.

Ejemplo 148

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



148A. Preparación de N-[(10*R*,14*S*)-5-bromo-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

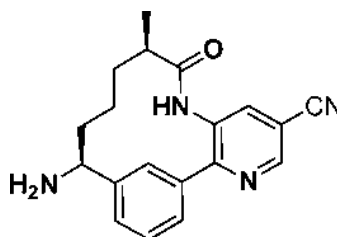


N-[(10*R*,14*S*)-5-bromo-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo se preparó (0,1 g, 49 % de rendimiento, sólido de color oscuro) de una forma similar a la del Ejemplo 81C sustituyendo 2-bromo-5-metoxipiridin-3-amina con 2,5-dibromopiridin-3-amina. LCMS (*M* + *H*)⁺ 474 - 476,08.

148B. Preparación de N-[(10*R*,14*S*)-5-ciano-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

A N-[(10*R*,14*S*)-5-bromo-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,211 mmol) en un tubo para microondas se añadió Zn(CN)₂ (0,037 g, 0,316 mmol), Zn (4,13 mg, 0,063 mmol) y DMF (2,1 ml). La mezcla se purgó con Ar durante varios min. Se añadió Pd(*t*-Bu₃P)₂ (10,77 mg, 0,021 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 18 h. La reacción se repartió con agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando 100 % de DCM a 10 % de MeOH como eluyentes para dar N-[(10*R*,14*S*)-5-ciano-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (20 mg, 22,56 % de rendimiento). LCMS (*M* + *H*)⁺ 421,3.

148C. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



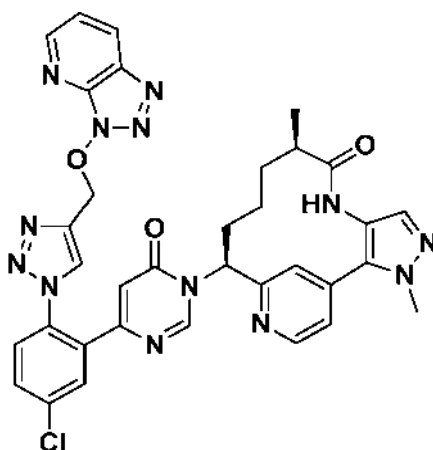
N-[(10*R*,14*S*)-5-ciano-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,02 g, 0,048 mmol), el Ejemplo 148B, se desprotegió y la base libre se produjo de una forma similar a la del Ejemplo 81D para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (13 mg, 85 %) en forma de un sólido de color castaño. LCMS (*M* + *H*)⁺ 321,3.

148D. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

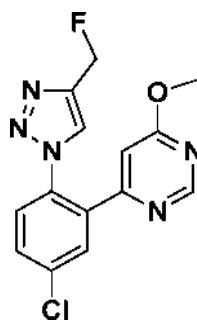
A 6-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol, que se describe en el Producto intermedio 15, (0,014 g, 0,041 mmol) y HATU (0,020 g, 0,053 mmol) en un vial pequeño se añadió DBU (9,17 µl, 0,061 mmol) en ACN (0,2 ml). Después de 30 min, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo se añadió en DMF (0,4 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando FENOMENEX® Luna 5U 30 x 100 mm (10 : 90 ACN / H₂O a 90 : 10 ACN / H₂O, 0,1 % de TFA) (inicio de 20 % de B, gradiente de 14 min) para dar (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (4,9 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 645,4 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 - 8,94 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,49 - 6,46 (m, 1H), 5,81 (dd, 3,4 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 1,17 (s, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 9,37 min, pureza = 90 %; *K*_i de Factor Xla = 1,8 nM, *K*_i de Caliceína plasmática = 120 nM.

Ejemplo 149

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-({3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metil]-1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-onatrilfluoroacetato



149A. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina



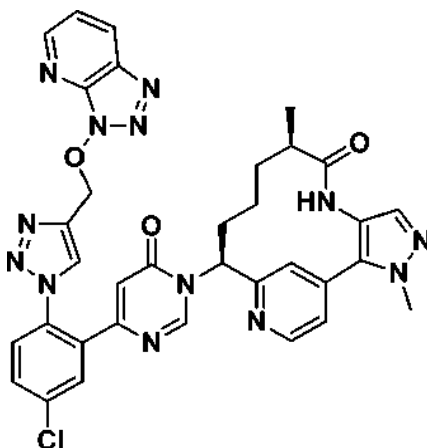
A una solución de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metanol (9*S* mg, 0,3 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 16A, en DCM (6 ml) se añadió DAST (0,040 ml, 0,300 mmol) y la reacción se agitó a t. a. durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-(5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-metoxipirimidina (56 mg, 0,175 mmol, 58,4 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. MS (ESI) *m/z*: 320,0 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 3H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -208,23 (s).

149B. Preparación de 6-{2-[4-(bromometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenil} pirimidin-4-ol.



Una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (56 mg, 0,175 mmol) en 33 % de HBr en AcOH (0,5 ml, 4,14 mmol) se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta dar la mitad del volumen, entonces se añadió HBr ac. al 48 % (0,2 ml) y se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase normal para dar 6-{2-[4-(bromometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenil}pirimidin-4-ol. MS (ESI) *m/z*: 368,2(*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 6,38 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H).

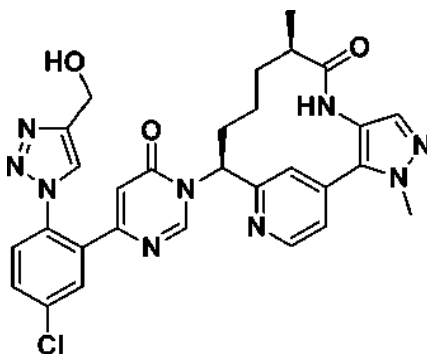
149C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-({3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



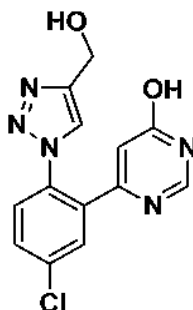
Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Cloro-2-[4-({3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12,1 mg, 42,1 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-{2-[4-(bromometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenil} pirimidin-4-ol (12,3 mg, 0,033 mmol). MS (ESI) *m/z*: 704,24 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,82 - 8,71 (m, 2H), 8,66 - 8,60 (m, 2H), 8,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,86 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,03 - 3,91 (m, 3H), 3,55 (m., 1H), 2,62 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,39 (m., 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,41 min, pureza = 95 %; *K*_i de Factor Xla = 3,4 nM, *K*_i de Calicreína plasmática = 310 nM.

Ejemplo 150

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

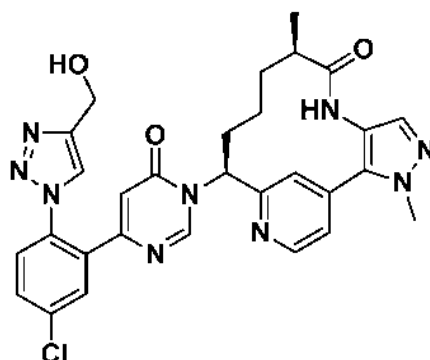


150A. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol



Una solución de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metanol (65 mg, 0,205 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 16A, en 33 % de HBr en AcOH (0,6 ml, 4,97 mmol) se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta dar la mitad del volumen, entonces se añadió HBr ac. al 48 % (0,2 ml) y se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase normal para dar 6-{5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (13 mg, 20,9 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 304,4(*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 2H).

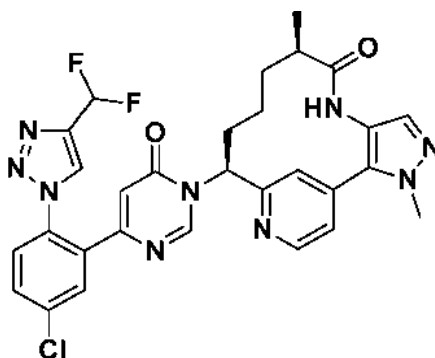
150B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(hidroximetil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,5 mg, 4,7 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol (13,19 mg, 0,043 mmol). MS (ESI) m/z: 586,20 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,90 - 5,82 (m, 1H), 4,57 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 1H), 0,88 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 0,46 - 0,35 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,19 min, pureza = 92 %; Ki de Factor Xla = 7,3 nM, Ki de Caliceína plasmática = 1.400 nM.

Ejemplo 151

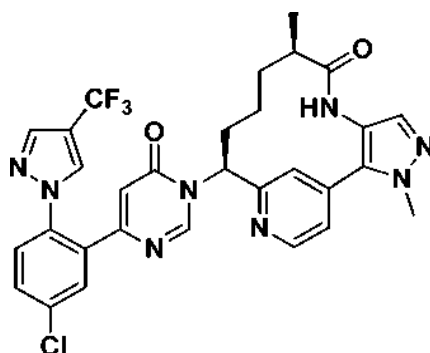
Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



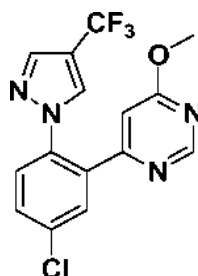
Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 20,4 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol (21,62 mg, 0,067 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 16. MS (ESI) m/z: 606,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,14 - 6,84 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,97 (dd, J = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, J = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 2,27 (cd, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (ddd, J = 14,6, 9,8, 5,3 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,76 (s), -114,46 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7,81 min, pureza = 98,7 %; Ki de Factor Xla = 0,27 nM, Ki de Caliceína plasmática = 54 nM.

Ejemplo 152

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



152A. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina

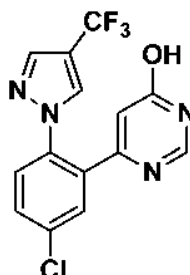


5

A una solución de 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (34,2 mg, 0,251 mmol) en DMF (698 μ l) se añadió NaH (12,57 mg, 0,314 mmol) en 2 porciones y la reacción se agitó a t. a. durante 30 min. Se añadió 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (50 mg, 0,210 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 5 A, y la solución se agitó a t. a. durante 2 h y se calentó entonces a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y MeOH, se concentró entonces. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil)-6-metoxipirimidina (60 mg, 32,3 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 355,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 6,36 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 3H).

15

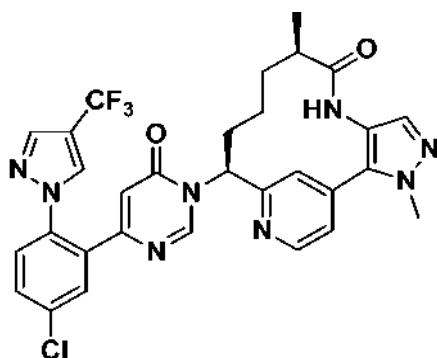
152B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol.



6-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (23 mg, 25,5 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 9E, mediante el uso de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (60 mg, 0,169 mmol). MS (ESI) m/z: 341,3(M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 6,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

25

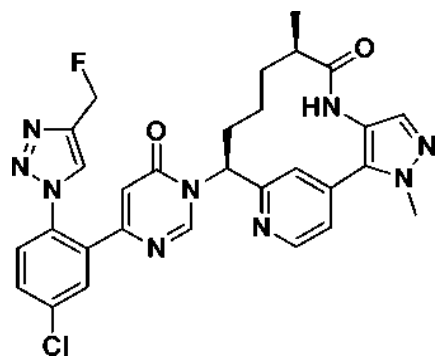
152C. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



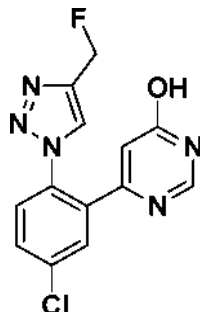
Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 40,2 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (22,76 mg, 0,067 mmol). MS (ESI) *m/z*: 623,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (td, *J* = 6,7, 3,2 Hz, 1H), 2,30 (tt, *J* = 12,7, 4,4 Hz, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 1H), 1,47 (ddd, *J* = 14,9, 9,8, 5,3 Hz, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,70 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -57,99 (s), -77,75 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8,98 min, pureza = 99,1 %; Ki de Factor Xla = 10 nM, Ki de Calicreína plasmática = 4.900 nM.

Ejemplo 153

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

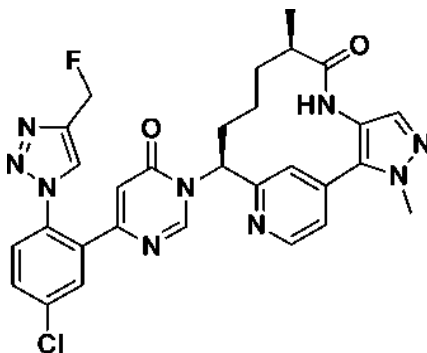


153A. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol



Una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (35 mg, 0,109 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 149A en ACN (1 ml) se trató con TMSI (75 µl, 0,55 mmol) y se calentó a 50 °C durante 6 h. La reacción se vertió en Na₂S₂O₃ ac. al 10 %. Se añadió NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar 6-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (14 mg, 41,8 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 306,4(M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,55 (d, *J* = 48,2 Hz, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -208,21 (s).

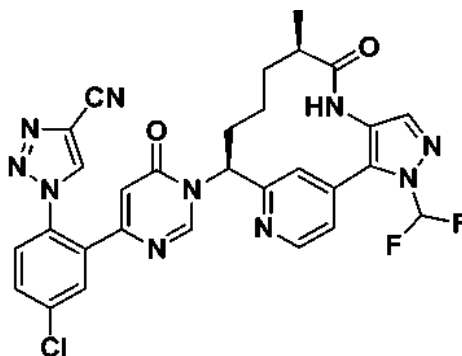
153B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol con 6-(5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol (14 mg, 0,046 mmol). MS (ESI) *m/z*: 588,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,96 (dd, *J* = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 48,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, *J* = 6,7, 3,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,52 - 1,37 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,74 (s), -207,90 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7,01 min, pureza = 98,5 %; Ki de Factor Xla = 1,4 nM, Ki de Calicreína plasmática = 150 nM.

Ejemplo 154

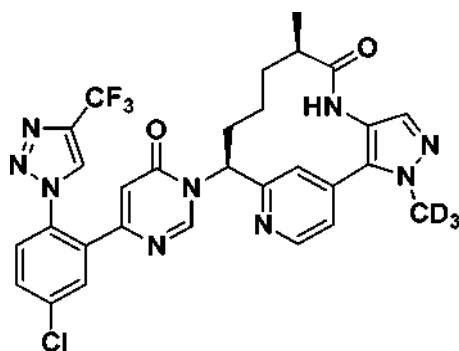
Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (8 mg, 18 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (17,81 mg, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 18. MS (ESI) *m/z*: 617,2 (*M* + *H*). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 5H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,40 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,71 - 0,54 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,04 min, pureza = 99,0 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Calicreína plasmática = 17 nM.

Ejemplo 155

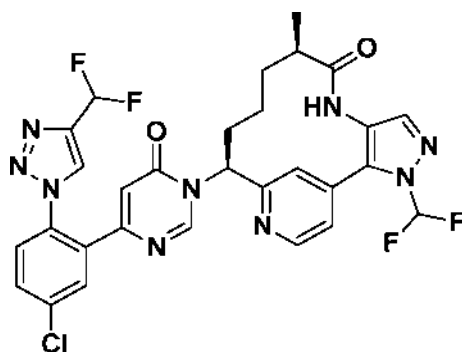
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato 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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 30 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0,050 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 33. MS (ESI) *m/z*: 627,3 (*M* + *H*). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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): RT = 8,64 min, pureza = 99,4 %; Ki de Factor Xla = 0,14 nM, Ki de Calicreína plasmática = 33 nM.

Ejemplo 56

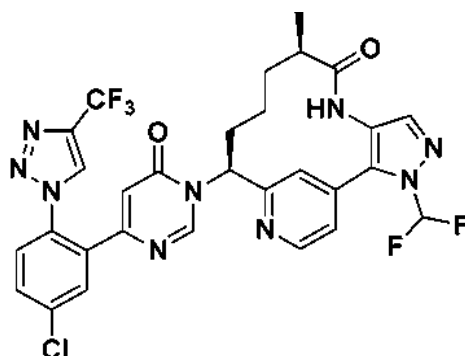
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Cloro-2-[4-(difluorometil)-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^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (22 mg, 57 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, usando 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol (16,41 mg, 0,051 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 16, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (17 mg, 0,051 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 642,3 (*M* + *H*). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,62 (m, 5H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 6,99 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J* = 12,9, 4,7 Hz, 1H), 2,70 (td, *J* = 6,7, 3,0 Hz, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,68 - 0,52 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 10,94 min, pureza = 99,0 %; Ki de Factor Xla = 0,22 nM, Ki de Calicreína plasmática = 50 nM.

Ejemplo 157

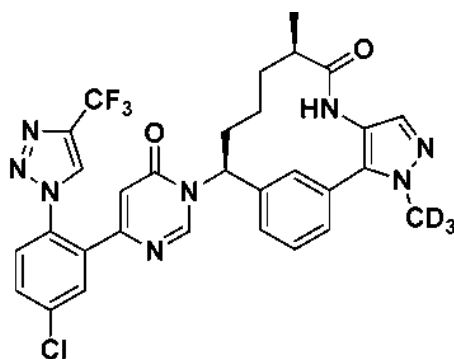
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 50 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (17 mg, 0,051 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 660,3 (M + H). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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): RT = 9,74 min, pureza = 97,8 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 34 nM.

Ejemplo 158

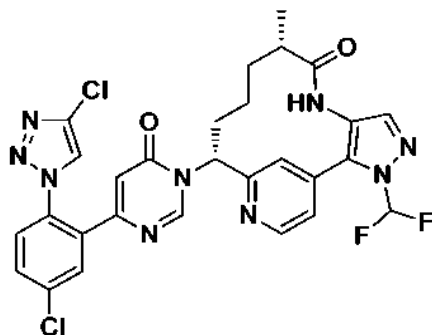
Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 36 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (16 mg, 0,053 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 36. MS (ESI) m/z: 626,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,47 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 12,8, 3,3 Hz, 1H), 2,46 (ddd, J = 10,3, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,06 min, pureza = 99,2 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 8 nM.

Ejemplo 159

Preparación de (9S, 13R)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

159A. Preparación de (*R*)-*N*-((4-cloropiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 5 A un matraz de fondo redondo se añadió 4-cloropicolinaldehído (5,0 g, 35,3 mmol), CH₂Cl₂ (100 ml), (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,14 g, 42,4 mmol) y Cs₂CO₃ (34,5 g, 106 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante una noche. La reacción se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró y el residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 50 % de EtOAc / Hep) para dar (*R*)-*N*-((4-cloropiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6,36 g, 26,0 mmol, 73,6 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 5,3, 0,4 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 2,0, 0,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 5,3, 2,0 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 245,1 (*M* + H)⁺.

159B. Preparación de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 15 A un matraz de fondo redondo se añadió (*R*)-*N*-((4-cloropiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6,39 g, 26,1 mmol), THF (40 ml), 3-bromoprop-1-eno (3,39 ml, 39,2 mmol) e In (4,50 g, 39,2 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La reacción se repartió entonces entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl sat. (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 100 % de EtOAc / Hep) para dar (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,67 g, 19,8 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,50 - 8,41 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 5,71 (ddt, *J* = 17,1, 10,3, 6,9 Hz, 1H), 5,12 - 4,99 (m, 2H), 4,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,48 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 2H), 1,30 - 1,27 (m, 9H); MS (ESI) *m/z*: 287,1 (*M* + H)⁺.

25 159C. Preparación de (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo

- A un matraz de fondo redondo se añadió (*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,67 g, 19,77 mmol), MeOH (100 ml) y HCl 4 N en dioxano (24,71 ml, 99 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 30 min. Después, la reacción se concentró para dar un sólido de color blanco. A este sólido se añadió CH₂Cl₂ (100 ml), Et₃N (5,51 ml, 39,5 mmol) y (Boc)₂O (5,51 ml, 23,72 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante una noche. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y NaCl sat. (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 50 % de EtOAc / Hex) para dar (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (4,92 g, 17,40 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 5,2, 1,9 Hz, 1H), 5,80 - 5,60 (m, 1H), 5,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,15 - 5,00 (m, 2H), 4,81 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 9H); MS (ESI) *m/z*: 283,1 (*M* + H)⁺.

159D. Preparación de (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo

- 40 A un matraz de fondo redondo se añadió (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (2,54 g, 15,56 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,507 g, 1,415 mmol), K₂CO₃ (5,87 g, 42,4 mmol), ácido pivalico (0,433 g, 4,24 mmol) y dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se purgó con Ar durante 5 min. A esta mezcla se añadió Pd(OAc)₂ (0,159 g, 0,707 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La reacción se repartió entonces con agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml) y NaCl sat. (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó entonces usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 60 % de EtOAc / Hex) para dar (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (4,12 g, 10,06 mmol, 71,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,82 - 8,78 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,23 - 6,96 (m, 1H), 5,76 - 5,65 (m, 1H), 5,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 2H), 4,93 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,67 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*: 410,1 (*M* + H)⁺.

159E. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo se añadió (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (4,12 g, 10,06 mmol), Zn (2,63 g, 40,3 mmol) MeOH (40 ml) y AcOH (4 ml). La reacción se calentó en a 40 °C durante 10 min. Después, la reacción se enfrió a t. a. y se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ sat. (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml) y NaCl sat. (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 30 % de MeOH / CH₂Cl₂) para dar (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (3,37 g, 8,88 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 - 8,68 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,00 (m, 1H), 5,80 - 5,67 (m, 1H), 5,59 (s a, 1H), 5,10 (s, 1H), 5,07 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 9H); MS (ESI) *m/z*: 380,1 (M + H)⁺.

159F. Preparación de ((1*R*)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(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 se añadió (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (3,37 g, 8,88 mmol), EtOAc (20 ml), ácido 2-metilbut-3-enoico (0,889 g, 8,88 mmol) y piridina (1,44 ml, 17,76 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido (7,93 ml, 13,32 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se repartió entonces entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ sat. (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 80 % de EtOAc / Hex) para dar ((1*R*)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (3,33 g, 7,22 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. La misma era una mezcla de 2 diastereómeros. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 2H), 5,98 - 5,83 (m, 1H), 5,76 - 5,65 (m, 1H), 5,51 (s a, 1H), 5,28 - 5,18 (m, 2H), 5,15 - 5,03 (m, 2H), 4,86 (s a, 1H), 3,22 - 3,04 (m, 1H), 2,66 (s a, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 9H), 1,33 (dd, *J* = 7,0, 4,5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: 462,2 (M + H)⁺.

159G y 159H. Preparación de N-[(9*S*,13*R*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo, y N-[(9*R*,13*R*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo se añadió ((1*R*)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (3,33 g, 7,22 mmol) y EtOAc. Se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (1,531 g, 1,804 mmol) a la reacción. La reacción se calentó a reflujo bajo una atmósfera de Ar durante 2 días. La reacción se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 100 % de EtOAc / Hex y entonces 100 % de EtOAc). Dos diastereómeros se separaron. El compuesto que salió de la columna en primer lugar era el 159G, N-[(9*S*, 13*R*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (490 mg, 1,13 mmol, 15,7 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (s a, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,77 (ddd, *J* = 15,2, 11,0, 4,0 Hz, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: 434,1 (M + H)⁺. El compuesto que salió de la columna en segundo lugar era el 159H, N-[(9*R*,13*R*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (460 mg, 1,06 mmol, 14,7 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,28 (s a, 1H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 5,47 - 5,32 (m, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,11 - 2,90 (m, 2H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 9H), 1,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: 434,1 (M + H)⁺.

159I. Preparación de N-[(9*S*,13*R*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas se añadió N-[(9*S*,13*R*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (485 mg, 1,119 mmol), EtOH (35 ml) y PtO₂ (127 mg, 0,559 mmol). La reacción se agitó bajo un balón de H₂ durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 10 % de MeOH / CH₂Cl₂) para dar N-[(9*S*,13*R*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (370 mg, 0,850 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (m, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,81 (s a, 1H), 5,81 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 2,62 (td, *J* = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,56 - 1,51 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 9H), 1,31 - 1,17 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,41 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z*: 436,1 (M + H)⁺.

159J. Preparación de (9*S*, 13*R*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

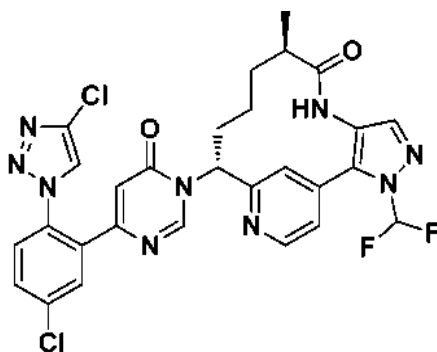
A un matraz de fondo redondo se añadió N-[(9S,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (370 mg, 0,850 mmol), dioxano (1 ml), MeOH (1 ml) y HCl 4 N (6,37 ml, 25,5 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 h. La reacción se concentró para dar el producto en forma de una sal de HCl. Esta sal de HCl se disolvió en MeOH y se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP preacclarado. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado transparente de color ligeramente pardo. La concentración proporcionó (9S,13R)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (285 mg, 0,850 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo transparente. MS (ESI) m/z: 336,1 (M + H)⁺.

159K. Preparación de (9S, 13R)- (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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

(9S, 13R)- (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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (230 mg, 360 µmol, 42,3 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (331 mg, 0,850 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9S,13R)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (285 mg, 0,850 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,71 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 - 7,53 (m, 1H), 6,39 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,73 (td, J = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 2,31 (tt, J = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 2H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,64 (s a, 1H); MS (ESI) m/z: 626,1 (M + H)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,96 min, pureza = 95,0 %; Ki de Factor Xla = 14 nM, Ki de Calicreína plasmática = 880 nM.

Ejemplo 160

Preparación de (9R,13R)- (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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



160A. Preparación de N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas se añadió N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (450 mg, 1,038 mmol), EtOH (35 ml) y PtO₂ (118 mg, 0,519 mmol). La reacción se agitó bajo un balón de H₂ durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0 - 10 % de MeOH / CH₂Cl₂) para dar N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,689 mmol, 66,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (m, J = 4,2 Hz, 1H), 6,49 (s a, 1H), 5,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 11H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 11,2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 436,1 (M + H)⁺.

160B. Preparación de (9R,13R)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A un matraz de fondo redondo se añadió N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,689 mmol), dioxano (1 ml), MeOH (1 ml) y HCl 4 N (6,37 ml, 25,5 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 h. La reacción se concentró para dar el producto en forma de una sal de HCl. Esta sal de HCl se disolvió en MeOH y se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP preacclarado. La filtración por gravedad, eluyendo

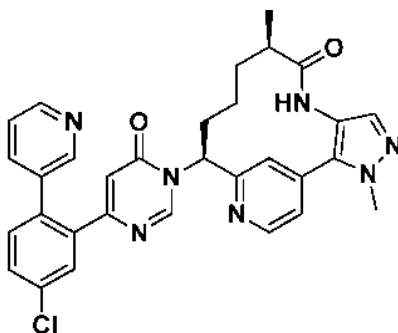
con MeOH, dio un filtrado transparente de color ligeramente pardo. La concentración proporcionó (9*R*,13*R*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (220 mg, 0,656 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo transparente. MS (ESI) *m/z*: 336,1 (*M* + *H*)⁺.

160C. Preparación de (9*R*,13*R*)-{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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9*R*,13*R*)- (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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (140 mg, 219 μmol, 33,4 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (255 mg, 0,656 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*R*,13*R*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (225 mg, 0,656 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,68 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z*: 626,1 (*M* + *H*)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 10,37 min, pureza = 97,0 %; Ki de Factor Xla = 18 nM, Ki de Caliceína plasmática = 3.200 nM.

Ejemplo 161

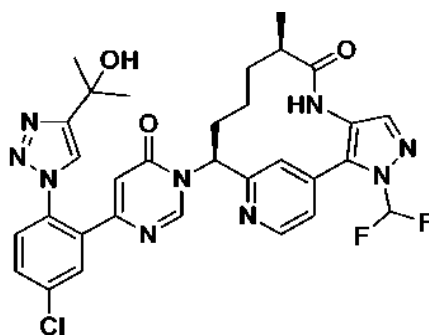
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



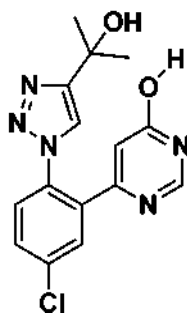
En un vial para microondas se añadió (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,02 g, 0,035 mmol), que se prepara en el Ejemplo 138, ácido piridin-3-ilborónico (4,76 mg, 0,039 mmol), K₃PO₄ ac. 3 M (0,035 ml, 0,106 mmol) y THF (1 ml). Ar se burbujeó a través de la reacción durante varios min y entonces se añadió (DtBPF)PdCl₂ (1,15 mg, 1,761 μmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 1 h, se enfrió a t. a., y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(piridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3,21 mg, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 566,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,79 - 8,68 (m, 4H), 8,34 (dt, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 5,98 - 5,90 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,77 - 0,61 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 4,22 min, 99,8 % de pureza; Ki de Factor Xla = 100 nM, Ki de Caliceína plasmática = 5.700 nM.

Ejemplo 162

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



162A. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol



5

6-{5-Cloro-2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol se preparó mediante la condensación de una solución de ACN (5 ml) que consiste en 6-(2-azido-5-clorofenil)pirimidin-4-ol (0,9 g, 3,44 mmol) y 2-metilbut-3-in-2-ol (0,289 g, 3,44 mmol) en la presencia Cu₂O (0,05 g). El producto, después de una cromatografía ISCO sobre gel de sílice con hexano : EtOAc como eluyentes, se obtuvo en forma de un aceite (0,5 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 - 8,57 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 6,76 - 6,72 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,43 - 3,30 (m, 1H), 1,52 (s, 6H). El aceite se disolvió entonces en AcOH (1 ml) y a esto se añadió HBr ac. al 48 % (0,5 ml) y la reacción se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y se concentró entonces para dar un sólido gomoso y se añadió agua (10 ml). Precipitó un sólido y se recogió por decantación la solución. El sólido se lavó varias veces con agua y el residuo se disolvió en MeOH y la solución se concentró para dar 6-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,15 g, 13 %) en forma de una espuma. LCMS m/z = 332.1(M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,51 - 11,06 (m, 1H), 8,33 - 8,09 (m, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,87 - 6,68 (m, 1H), 5,80 - 5,66 (m, 1H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 2,12 (s, 6H).

20

162B. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

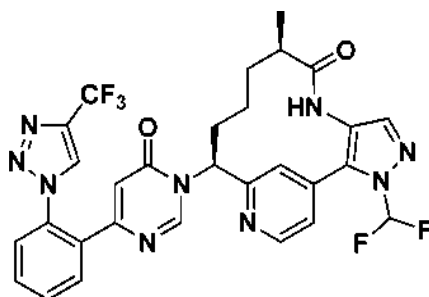
(9R,13S)-13-(4-{5-Cloro-2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (4,2 mg, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido a través del acoplamiento de 6-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,01 g, 0,030 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,010 g, 0,030 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. MS m/z = 651,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 - 9,40 (m, 1H), 8,88 - 8,82 (m, 1H), 8,72 - 8,65 (m, 1H), 8,40 - 8,36 (m, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 6,63 - 6,57 (m, 1H), 5,94 - 5,85 (m, 1H), 5,70 - 5,64 (m, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,35 - 2,16 (m, 1H), 2,08 - 2,04 (m, 4H), 2,07 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,26 (m, 1H), 0,93 - 0,79 (d, 3H), 0,44 - 0,24 (m, 1H). HPLC analítica (Método B): RT = 1,75 min, pureza = 97 %; Ki de Factor Xla = 1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 230 nM.

35

Ejemplo 163

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

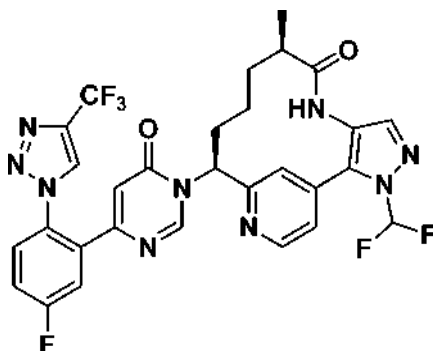
40



(9*R*,13*S*)-3-(Difluorometil)-9-metil-13-(6-oxo-4-(2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (1,6 mg, 6,2 % de rendimiento) en forma de un sólido a través del acoplamiento de 6-{2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,012 g, 0,04 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,013 g, 0,04 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. LCMS *m/z* = 626,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 - 9,42 (m, 1H), 9,20 - 9,15 (m, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 2H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 3H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 6,42 - 6,36 (m, 1H), 5,94 - 5,86 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,28 (m, 2H), 0,91 - 0,82 (d, 3H), 0,49 - 0,19 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1,65 min, pureza = 96 %; Ki de Factor Xla = 10 nM, Ki de Calicreína plasmática = 5.900 nM.

Ejemplo 164

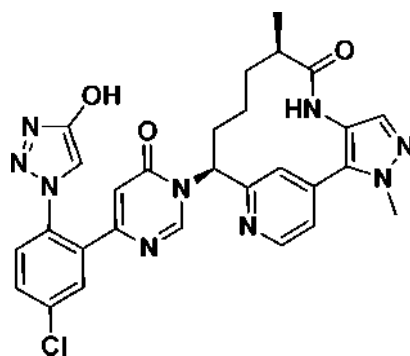
Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-3-(Difluorometil)-13-(4-{5-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (8 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido a través del acoplamiento de 6-{5-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,015 g, 0,05 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,015 g, 0,05 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU que se describe en el Ejemplo 56. LCMS *m/z* = 644,2 (*M* + *H*). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 - 8,72 (m, 3H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 6,44 - 6,41 (m, 1H), 6,01 - 5,95 (m, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 2H), 1,07 - 0,95 (d, 3H), 0,79 - 0,54 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,22 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 5 nM, Ki de Calicreína plasmática = 1.100 nM.

Ejemplo 165

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

165A. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-hidroxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

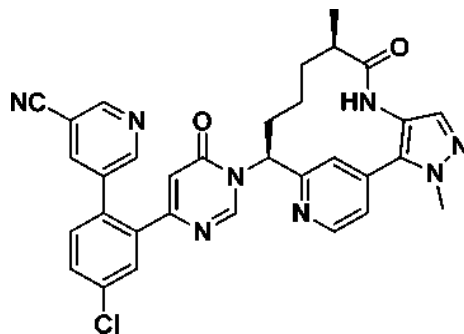
5 A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-etoxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (0,027 g, 0,068 mmol) en DCM (1 ml) se añadió AlCl_3 (0,090 g, 0,68 mmol). La reacción se sometió a microondas a 100 °C durante 10 min, se enfrió a t. a. A continuación, la reacción se enfrió en un baño de hielo seco / acetona y MeOH (1 ml) se añadió lentamente. La reacción se dejó calentar a t. a. y la reacción se agitó hasta que se formó una solución. Se añadió HCl 1 N (1 ml) y la mezcla resultante se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía de fase inversa dio
10 6-(5-cloro-2-(4-hidroxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,012 g, 61,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z : 290,3 ($M + H$)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H).

165B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-
15 ihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-Cloro-2-(4-hidroxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-
dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,42 mg, 4,9 % de
20 rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 162, usando 6-(5-cloro-2-(4-hidroxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,012 g, 0,041 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,012 g, 0,041 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) m/z : 572,3 ($M + H$)⁺. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 5,2$, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,98 (dd, $J = 12,1$, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H),
25 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,75 - 0,61 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,12 min, 97,7 % de pureza; K_i de Factor Xla = 13 nM, K_i de Caliceína plasmática = 750 nM.

Ejemplo 166

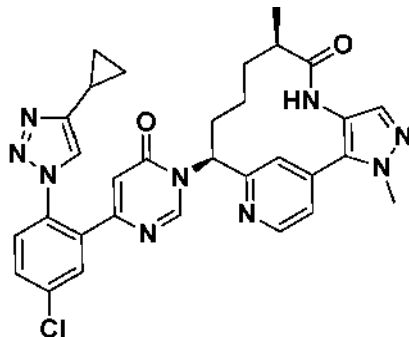
30 Preparación de 5-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)piridina-3-carbonitrilo.



35 5-(4-Cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)piridina-3-carbonitrilo, 2 trifluoroacetato (1,5 mg, 5 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 161, mediante la sustitución de ácido piridin-3-ilborónico (4,76 mg, 0,039 mmol) con ácido (5-cianopiridin-3-il)borónico (5,73 mg, 0,039 mmol). MS (ESI) m/z : 591,2 ($M + H$)⁺. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,08 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 3H), 6,43 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,00 - 5,94 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 1,94 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,75 - 0,60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,86 min, 99,5 % de pureza; K_i de Factor Xla = 58 nM, K_i de Caliceína plasmática = 6.500 nM.
40

Ejemplo 167

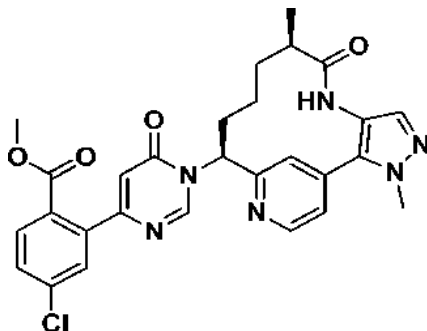
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3,96 mg, 9,6 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 162, usando bromhidrato de 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,022 g, 0,057 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 13 y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,017 g, 0,057 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) *m/z*: 596,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,17 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 3H), 1,66 - 1,40 (m, 2H), 1,03 - 0,94 (m, 5H), 0,81 - 0,58 (m, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,43 min, 98,0 % de pureza; Ki de Factor Xla = 3,2 nM, Ki de Caliceína plasmática = 210 nM.

Ejemplo 168

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



168A. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoato de metilo, y

168B. Preparación ácido 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoico

Una suspensión de 4-cloro-6-metoxipirimidina (0,067 g, 0,466 mmol) y ácido (5-cloro-2-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,1 g, 0,466 mmol) en ACN (1,8 ml) se purgó con Ar durante varios min, entonces se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (0,47 ml, 0,94 mmol), seguido de Pd(Ph₃P)₄ (0,027 g, 0,023 mmol). El vial se tapó y se sometió a microondas a 130 °C durante 0,5 h, se enfrió entonces a t. a. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,086 g, 66 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 279,0 (*M* + *H*)⁺. La capa acuosa a partir del tratamiento se neutralizó con HCl 1 N para dar una suspensión turbia de color blanco. La mezcla se filtró, y el sólido se aclaró con agua y se secó con aire para dar ácido 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoico (0,026 g, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 265,0 (*M* + *H*)⁺.

168C. Preparación de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)benzoato de metilo

4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,046 g, 56 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a

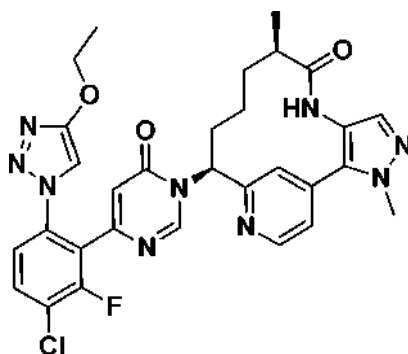
la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 140B, mediante la sustitución de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina con 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,086 g, 0,309 mmol). MS (ESI) m/z : 265,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

168D. Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato trifluoroacetato de metilo

4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato trifluoroacetato de metilo (0,067 g, 58 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,046 g, 0,174 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 168C. MS (ESI) m/z : 547,2 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,07 (dd, $J = 12,7, 4,1$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,79 - 0,66 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,69 min, 99,9 % de pureza; Ki de Factor Xla = 27 nM, Ki de Calicreína plasmática = 650 nM.

Ejemplo 169

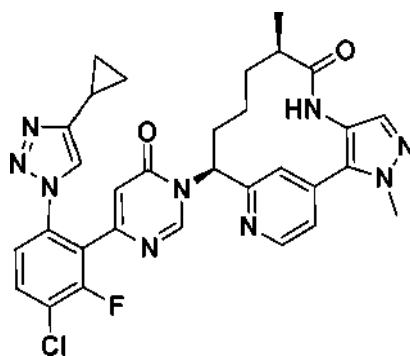
Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-Cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (22 mg, 41,7 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 162, usando 6-(3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (0,030 g, 0,072 mmol) y (9R,13E)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,025 g, 0,072 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) m/z : 618,4 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,00 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 4,13 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 1,95 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,77 - 0,59 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,75 (s), -115,15 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7,32 min, 99,7 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,88 nM, Ki de Calicreína plasmática = 95 nM.

Ejemplo 170

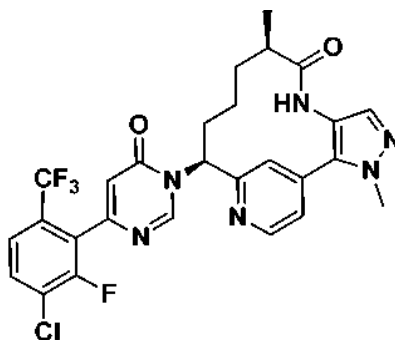
Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-Cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,02 g, 42,8 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 160, mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,021 g, 0,063 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 14, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,022 g, 0,063 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) *m/z*: 614,4 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,00 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 1,89 (m, 3H), 1,67 - 1,39 (m, 2H), 1,05 - 0,90 (m, 5H), 0,77 - 0,60 (m, 3H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,75 (s), -115,19 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7,35 min, 99,2 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,93 nM, Ki de Calicreína plasmática = 95 nM.

Ejemplo 171

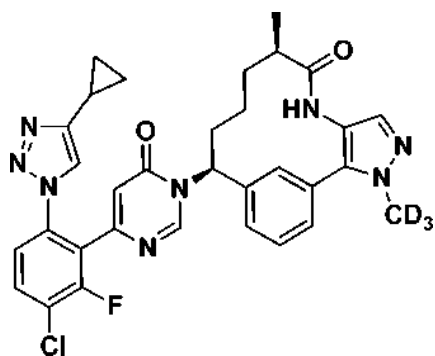
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-Cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,016 g, 40,1 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 162, usando bromhidrato de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-ol (0,021 g, 0,057 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,02 g, 0,057 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) *m/z*: 575,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,08 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,70 - 1,44 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,81 - 0,64 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -59,04 (s), -77,76 (s), -115,37 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8,30 min, 99,3 % de pureza; Ki de Factor Xla = 12 nM, Ki de Calicreína plasmática = 190 nM.

Ejemplo 172

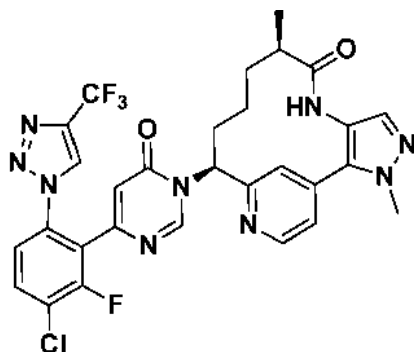
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5,4 mg, 22,0 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,013 g, 0,040 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 14, y (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,012 g, 0,040 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 36. MS (ESI) m/z: 616,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 3H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 12,8, 3,1 Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 2H), 1,26 - 1,10 (m, 4H), 1,00 - 0,90 (m, 2H), 0,73 - 0,63 (m, 2H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,18 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,36 nM, Ki de Caliceína plasmática = 45 nM.

Ejemplo 173

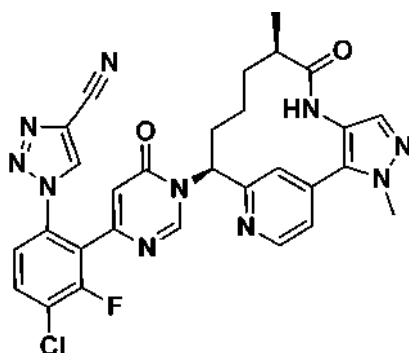
Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0215 g, 56,3 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol (0,018 g, 0,050 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 11, y (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,015 g, 0,050 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) m/z: 642,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,00 (dd, J = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,66 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,75 - 0,58 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -62,57 (s), -77,74 (s), -114,95 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8,64 min, 99,6 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,11 nM, Ki de Caliceína plasmática = 13 nM.

Ejemplo 174

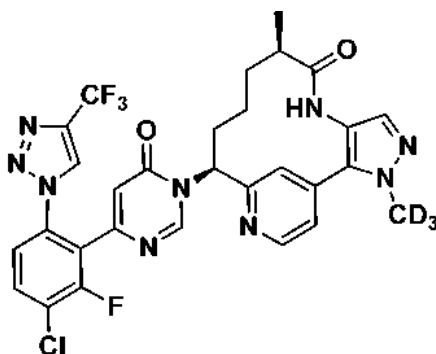
Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,0105 g, 0,015 mmol, 23,13 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 160, usando 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,02 g, 0,063 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 12, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,019 g, 0,063 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) *m/z*: 599,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,78 - 8,74 (m, 2H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,99 (dd, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,67 - 1,41 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,78 - 0,60 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,72 (s), -114,94 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7,85 min, 99,2 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 6 nM.

Ejemplo 175

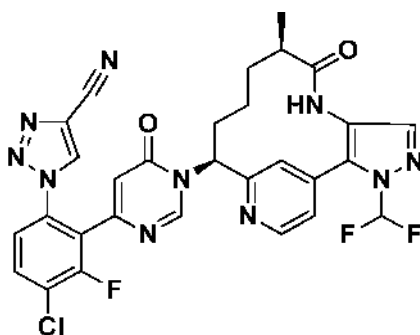
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-Cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,018 g, 44,8 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,019 g, 0,053 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 11, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,016 g, 0,053 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 33. MS (ESI) *m/z*: 645,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,00 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,40 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,78 - 0,60 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -62,59 (s), -77,76 (s), -114,95 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8,44 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,11 nM, Ki de Caliceína plasmática = 12 nM.

Ejemplo 176

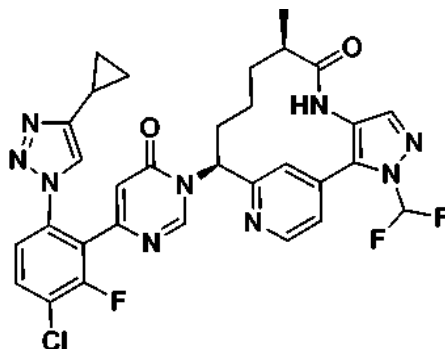
Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (9 mg, 20,1 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 160, usando 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (18,89 mg, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 12, y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0,060 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 635,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,48 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,00 (dd, J = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,64 - 1,41 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,73 - 0,55 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,28 (s), -90,87 - -92,15 (m), -96,05 - -97,42 (m), -114,86 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 9,02 min, 99,6 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 7 nM.

Ejemplo 177

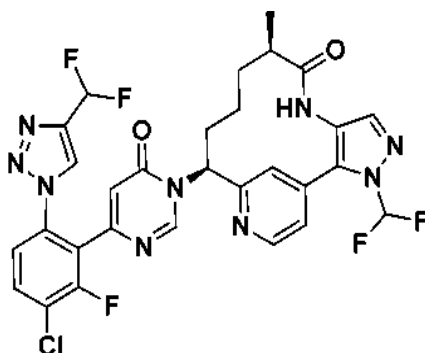
Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[3-Cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7,07 mg, 20,6 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,015 g, 0,045 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 14, y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,015 g, 0,045 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 650,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,47 (m, 7H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (dd, J = 12,5, 4,4 Hz, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,10 - 1,87 (m, 3H), 1,66 - 1,41 (m, 2H), 1,02 - 0,89 (m, 5H), 0,73 - 0,50 (m, 3H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,68 (s), -90,26 - -91,77 (m), -95,81 - -97,73 (m), -115,24 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8,74 min, 99,8 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,50 nM, Ki de Caliceína plasmática = 120 nM.

Ejemplo 178

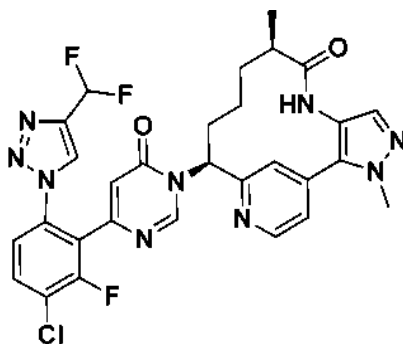
Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(3-Cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,016 g, 46,0 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,015 g, 0,045 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 21, y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0,045 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 660,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,52 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,48 (m, 5H), 6,96 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,02 (dd, J = 12,5, 4,4 Hz, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,65 - 1,40 (m, 2H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,69 - 0,52 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,73 (s), -90,24 - -92,35 (m), -95,39 - -97,64 (m), -114,57 (d, J = 10,3 Hz), -115,06 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8,91 min, 99,6 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 16 nM.

Ejemplo 179

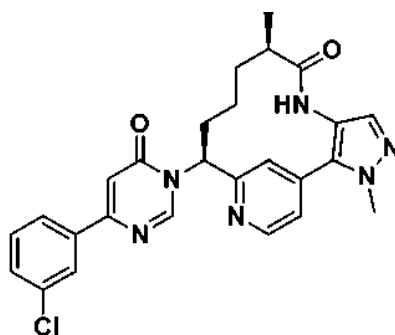
Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(3-Cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,015 g, 43,3 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,016 g, 0,047 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 21, y (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,014 g, 0,047 mmol) que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) m/z: 624,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,52 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,97 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,99 (dd, J = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,66 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,78 - 0,59 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ 77,74 (s), -114,52 (d, J = 8,0 Hz), -115,03 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7,79 min, 99,6 % de pureza; Ki de Factor Xla = 0,14 nM, Ki de Caliceína plasmática = 16 nM.

Ejemplo 180

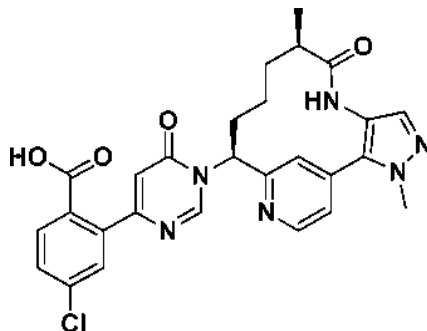
Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3,35 mg, 15 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 161, mediante la sustitución de ácido piridin-3-ilborónico (4,76 mg, 0,039 mmol) con litio 4-metil-1-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2,6,7-trioxa-1-borabicyclo[2.2.2]octan-1-uida (8,41 mg, 0,039 mmol). MS (ESI) *m/z*: 489,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,94 (dt, *J* = 1,5, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 4H), 6,93 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,33 min, 99,0 % de pureza; Ki de Factor Xla = 360 nM, Ki de Caliceína plasmática = 6.800 nM.

Ejemplo 181

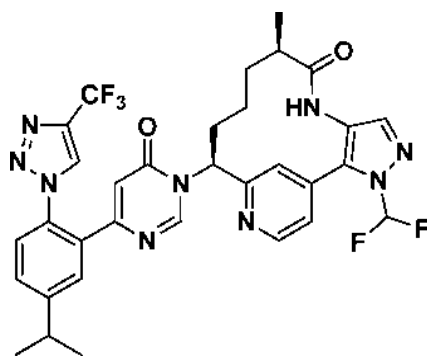
Preparación de ácido 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoico



A la solución de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato trifluoroacetato de metilo (0,02 g, 0,030 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 168, en DCM (0,5 ml) a 0 °C se añadió BBr₃ (0,029 ml, 0,30 mmol). La reacción se volvió una suspensión de color amarillo. Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se agitó a t. a. Después de 18 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con MeOH. La reacción se calentó a t. a. y se concentró entonces. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de ácido 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoico (0,011 g, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 533,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,07 (dd, *J* = 12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,79 - 0,62 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 5,54 min, 99,9 % de pureza; Ki de Factor Xla = 500 nM.

Ejemplo 182

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



182A. Preparación de 4-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

- 5 4-Isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,21 g, 99 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 119A partiendo de 2-bromo-4-isopropil-anilina. MS (ESI) m/z : 180 ($M - C_6H_{10} + H$)⁺.

182B. Preparación 4-isopropil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina

- 10 4-Isopropil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (511 mg, 46 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 119B usando 4-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. MS (ESI) m/z : 244,1 ($M + H$)⁺.

182C. Preparación de 4-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

- 15 4-(5-Isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (522 mg, 68 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 119C usando 4-isopropil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina. MS (ESI) m/z : 364,1 ($M + H$)⁺.

182D. Preparación de 6-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

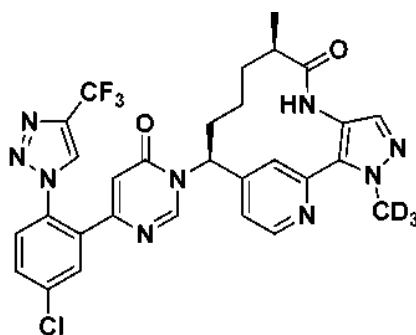
- 20 6-(5-Isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (459 mg, 91 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 119D usando 4-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina. MS (ESI) m/z : 350,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,53 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 1,38 - 1,30 (m, 6H).

182E. Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(6-oxo-4-[5-(propan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato

- 30 (9*R*,13*S*)-3-(Difluorometil)-9-metil-13-{6-oxo-4-[5-(propan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (1,6 mg, 3,4 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (21 mg, 0,060 mmol) y de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z : 668,2 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,09 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,90 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,09 (dt, *J* = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,29 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 5H), 0,87 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,37 (s, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 2,00 min, 100 % de pureza; *K*_i de Factor X_{la} = 500 nM.

Ejemplo 183

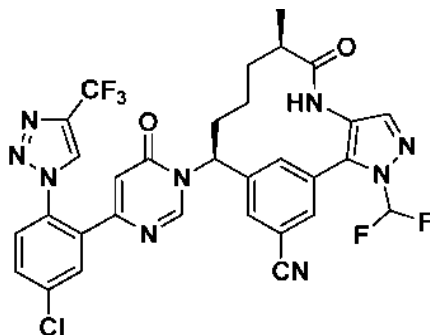
- 45 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,068 g, 18,7 %) en forma de un sólido de color blanco, se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,188 g, 0,549 mmol), tal como se describe en el Producto intermedio 15, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,166 g, 0,549 mmol), tal como se describe en el Producto intermedio 34. MS (ESI) *m/z*: 627,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 12,4, 3,0 Hz, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,40 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,04 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 0,15 nM, Ki de Calicreína plasmática = 18 nM.

Ejemplo 184

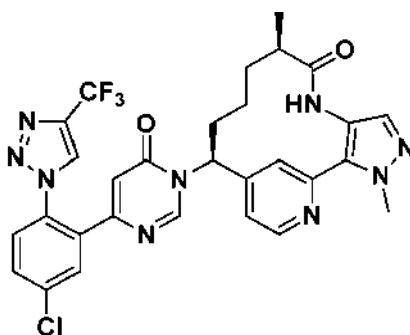
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carbonitrilo



(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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carbonitrilo (8 mg, 13,5 %) en forma de un sólido de color blanco, se preparó de una forma similar a la del (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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-16-carbonitrilo, tal como se describe en el Ejemplo 130, mediante la sustitución de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol con 6-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, tal como se describe en el Producto intermedio 15. LCMS (ESI) *m/z*: 684,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,83 - 7,75 (m, 3H), 7,73 - 7,43 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 13,1, 3,4 Hz, 1H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,88 (dt, *J* = 12, 3,7 Hz, 1H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,20 (s, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 9,31 min, pureza = 98 %; Ki de Factor Xla = 0,10 nM, Ki de Calicreína plasmática = 15 nM.

Ejemplo 185

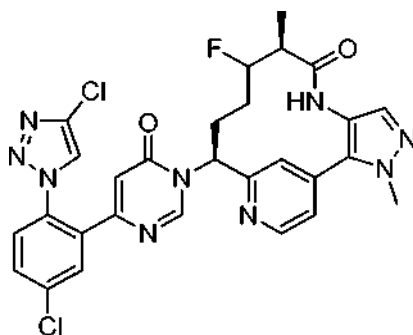
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



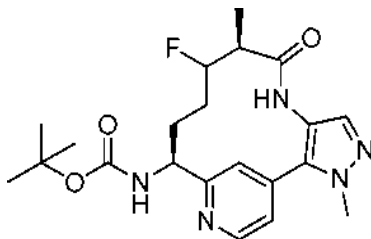
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Chloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,16 g, 27 %), en forma de un sólido de color blanco, se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56, usando 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,308 g, 0,902 mmol), tal como se describe en el Producto intermedio 15, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,27 g, 0,902 mmol), tal como se describe en el Producto intermedio 42. LCMS (ESI) *m/z*: 624,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,40 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,11 (dd, *J* = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 2,00 (dd, *J* = 14,0, 3,6 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,07 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 0,14 nM, Ki de Caliceína plasmática = 18 nM.

Ejemplo 186

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



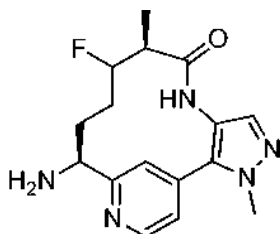
186A. Preparación de N-[(9*S*,13*S*)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo



Fe₂(C₂O₄)₃·6H₂O (1,910 g, 3,95 mmol) se disolvió en agua (75 ml) se purgó entonces con Ar (3 x). Se añadió SELECTFLUOR® (1398 mg, 3,95 mmol), seguido de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32E (523 mg, 1,32 mmol), en ACN (75 ml). Se añadió NaBH₄ (398 mg, 10,53 mmol) en porciones y la solución se agitó a t. a. durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄OH ac. al 30 % (40 ml), se extrajo con 500 ml 10 % de MeOH en DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar una mezcla de N-[(9*S*,13*S*)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo y N-[(9*R*,13*S*)-11-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (130 mg) en forma de un sólido. La purificación adicional con cromatografía quiral de fase inversa dio N-[(9*S*,13*S*)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (59 mg, 10 % de rendimiento) como un único isómero en forma de un sólido de color blanco.

- 5 186B. Preparación de (9*S*,13*S*)-13-amino-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



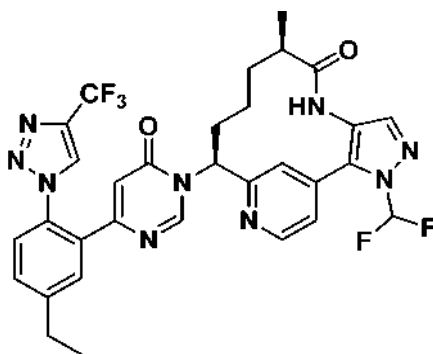
- 10 A una solución de N-[(9*S*,13*S*)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (96 mg, 0,230 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,709 ml, 9,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 2 h, se concentró entonces para dar trifluoroacetato de (9*S*,13*S*)-13-amino-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se disolvió entonces en MeOH, se pasó a través de PL-HCO₃ MP SPE, 500 mg por tubo de 6 ml, y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró para dar (9*S*,13*S*)-13-amino-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (72 mg, 99 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 318,08 (M + H)⁺.

- 20 186C. Preparación de trifluoroacetato de (9*S*,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)-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- 25 ((9*S*,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)-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona) trifluoroacetato (7,7 mg, 39 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 184, mediante la sustitución de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo con (9*S*,13*S*)-13-amino-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) *m/z*: 608,08 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 6,39 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 12,1, 5,9 Hz, 1H), 5,46 - 5,23 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,36 - 2,19 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,75 - 0,51 (m, 1H) HPLC analítica (Método A): RT = 8,33 min, pureza = > 97 %; Ki de Factor XIa = 0,37 nM, Ki de Caliceína plasmática = 30 nM.

35 Ejemplo 187

Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-etil-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



187A. Preparación de 4-etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

- 45 4-Etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,638 g, 52 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 119A partiendo de 2-bromo-4-etilanilina. MS (ESI) *m/z*: 166,0 (M - C₆H₁₀ + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz,

cloroformo-*d*) δ 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,60 (s a, 2H), 1,38 - 1,33 (m, 12H), 1,27 (s, 2H), 1,21 - 1,16 (m, 3H).

187B. Preparación 4-etil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina

4-Etil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (611 mg, 60 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 119B usando 4-etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. MS (ESI) m/z : 230,1 ($M + H$)⁺.

187C. Preparación de 4-(5-etil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

4-(5-Etil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (430 mg, 46 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 119C usando 4-etil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina. MS (ESI) m/z : 350,1 ($M + H$)⁺.

187D. Preparación de 6-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

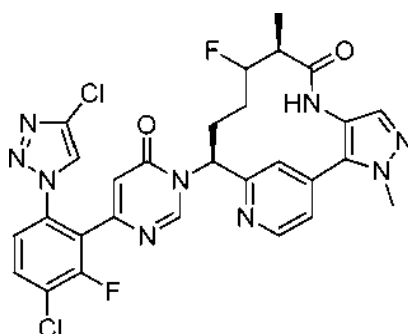
6-(5-Etil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (345 mg, 84 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 119D usando 4-(5-etil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina. MS (ESI) m/z : 336,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,80 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 2,83 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

187E. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-etil-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-3-(Difluorometil)-13-(4-{5-etil-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,9 mg, 2,0 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-etil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (21 mg, 0,060 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0,060 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z : 654,2 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,78 - 8,65 (m, 2H), 8,09 - 7,93 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,79 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,28 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,47 (dt, J = 12,2, 6,4 Hz, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 4H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,36 (s a, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,896 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 110 nM.

Ejemplo 188

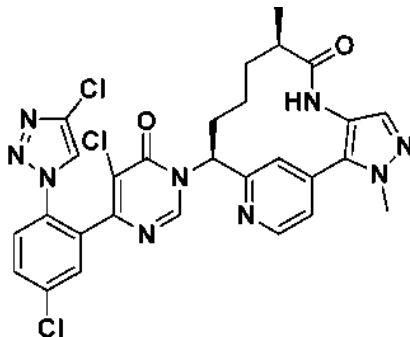
Preparación de trifluoroacetato de (9*S*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*S*,13*S*)-13-{4-[3-Cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9,33 mg, 32 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 186 mediante la sustitución de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol con 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 10. MS (ESI) m/z : 626,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,27 (dd, J = 11,8, 6,3 Hz, 1H), 5,44 - 5,25 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,75 - 0,52 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,41 min, pureza = > 99 %; Ki de Factor Xla = 0,15 nM, Ki de Caliceína plasmática = 19 nM.

Ejemplo 189

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



189A. Preparación de 5-cloro-6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol.

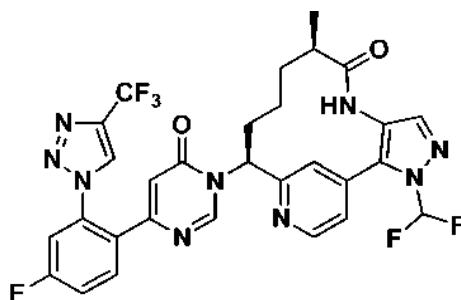
- 10 A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (100 mg, 0,325 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, en ACN (3,24 ml) se añadió Palau'Chlor (82 mg, 0,389 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 4 h y entonces la reacción se enfrió a t. a. y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal, usando EtOAc / Hex, dio un sólido de color blanco que pesó 0,135 g. La purificación por cromatografía de fase inversa, dio un sólido de color blanco. El sólido se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 5-cloro-6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (63 mg, 57 %) en forma de un sólido de color beige. MS (ESI) m/z: 342 (M + H)⁺, 344,1 (M + 2 + H)⁺, y 346,0 (M + 4 + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 1H).

- 20 189B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{5-cloro-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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{5-Cloro-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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0071 g, 23 %) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol con 5-cloro-6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol. MS (ESI) m/z: 624 (M + H)⁺, 626,3 (M + 2 + H)⁺, y 628,2 (M + 4 + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 1H), 0,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,45 - 0,29 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,03 min, pureza = 99,5 %; Ki de Factor Xla = 0,46 nM, Ki de Caliceína plasmática = 29 nM.

Ejemplo 190

- 35 Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

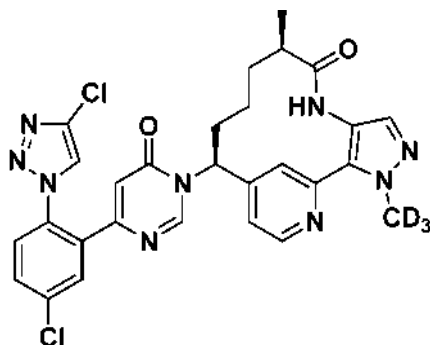


- 40 (9*R*,13*S*)-3-(Difluorometil)-13-(4-{4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (0,72 mg, 6 % de rendimiento en forma de un sólido a través del acoplamiento de 6-{4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,006 g, 0,018 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-ona (0,006 g, 0,018 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. LCMS m/z = 644,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 - 8,77 (m, 2H), 8,73 - 8,69 (m, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 2H), 7,68 - 7,49 (m, 4H), 6,05 - 5,96 (m, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,64 - 1,36 (d, 3H), 1,02 - 0,94 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,75 min, pureza = 98 %; Ki de Factor Xla = 110 nM.

Ejemplo 191

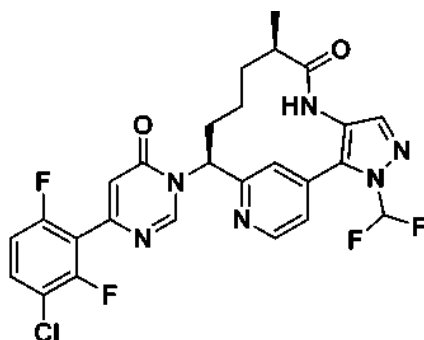
Preparación de (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(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-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10,8 mg, 18,4 %), en forma de un sólido de color blanco, se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56, usando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,024 g, 0,079 mmol), tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,024 g, 0,079 mmol), tal como se describe en el Producto intermedio 34. LCMS (ESI) m/z: 593,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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) RT = 7,77 min, pureza = 96 %; Ki de Factor Xla = 0,19 nM, Ki de Calicreína plasmática = 22 nM.

Ejemplo 192

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



192A. Preparación de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol

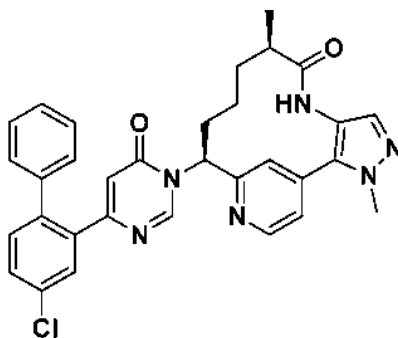
Bromhidrato de 6-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 4, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en Et₂O y se sonicó. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con Et₂O, y se secó al vacío para dar 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 243,0 (M + H)⁺ y 245,0 (M + 2 + H)⁺.

192B. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0092 g, 30 %) se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (10,8 mg, 0,045 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,015 g, 0,045 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 561,1 (*M* + *H*)⁺ y 563,1 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2,25H), 7,67 - 7,60 (m, 1,5H), 7,56 - 7,52 (m, 1,25H), 7,14 (dt, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,11 - 6,04 (m, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,73 - 0,60 (m, 1H). ¹⁹F RMN (471 MHz, CD₃OD) δ -114,75 (d, *J* = 4,3 Hz), -115,47 (d, *J* = 4,3 Hz), -77,66 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8,38 min, pureza = 99,7 %; Ki de Factor Xla = 30 nM, Ki de Calicreína plasmática = 670 nM.

Ejemplo 193

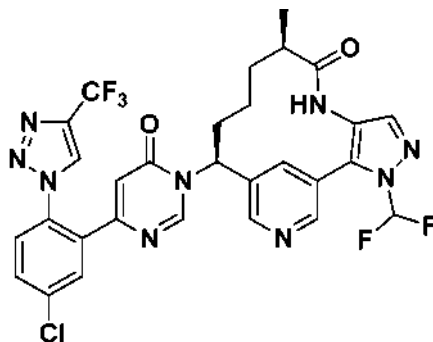
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-fenilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-Cloro-2-fenilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5 mg, 21 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 161, mediante la sustitución de ácido piridin-3-ilborónico (4,76 mg, 0,039 mmol) con ácido fenilborónico (4,72 mg, 0,039 mmol). MS (ESI) *m/z*: 565,4 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 6,08 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,74 - 0,59 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 12,43 min, 98,2 % de pureza; Ki de Factor Xla = 160 nM, Ki de Calicreína plasmática = 4.700 nM.

Ejemplo 194

Preparación 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-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

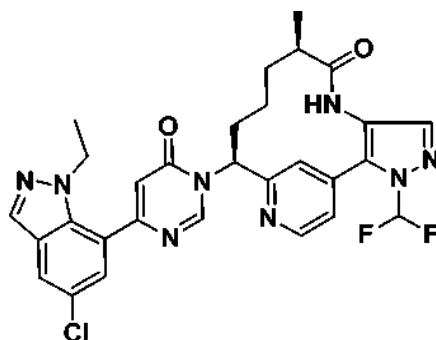


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5 mg, 4,9 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 43. MS (ESI) *m/z*: 660,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,84 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,2

Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 5,79 (dd, $J = 12,9, 3,4$ Hz, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,92 - 1,87 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,12 - 1,03 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,10 min, pureza = 90 %; K_i de Factor Xla = 0,13 nM, K_i de Caliceína plasmática = 66 nM.

Ejemplo 195

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



195A. Preparación de 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol

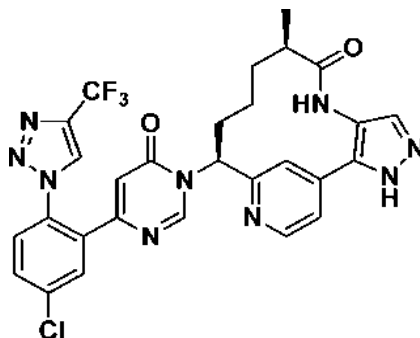
6-(5-Cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol se preparó de una forma similar a la del Producto intermedio 22 sustituyendo Mel con EtI. MS (ESI) m/z : 275,1 ($M + H$)⁺ y 277,1 ($M + 2 + H$)⁺.

195B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-etil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-Cloro-1-etil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (10,8 mg, 25 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z : 593,2 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,12 (dd, $J = 12,9, 4,3$ Hz, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 2,77 - 2,72 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,67 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,69 min, pureza = >99 %; K_i de Factor Xla = 110 nM, K_i de Caliceína plasmática = 8.400 nM.

Ejemplo 196

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



196A. Preparación 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)-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

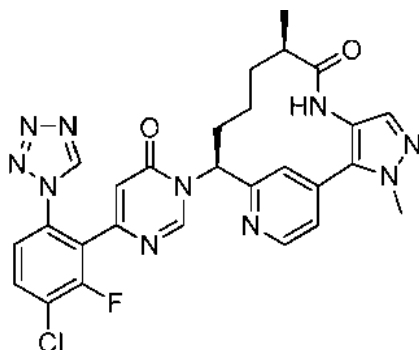
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (760 mg, 0,975 mmol, 74 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,452 g, 1,323 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, y (9*R*,13*S*)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,550 g, 1,323 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 19. MS (ESI) *m/z*: 740,6 [M + H]⁺.

196B. 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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución 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)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (760 mg, 1,027 mmol), en DCM (4,0 ml) se añadió TFA (1,0 ml, 12,98 mmol) y la solución resultante se agitó a t. a. durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por purificación prep de HPLC para dar 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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (480 mg, 92 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,49 (s a, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,47 (s a, 1H), 7,24 - 6,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,97 (s a, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 2,72 (s a, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 2H), 1,80 (s a, 1H), 1,52 (s a, 1H), 1,38 (s a, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,59 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 610,1 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método B): RT = 1,57 min, pureza = 97,0 %; Ki de Factor Xla = 1,9 nM, Ki de Caliceína plasmática = 205 nM.

Ejemplo 197

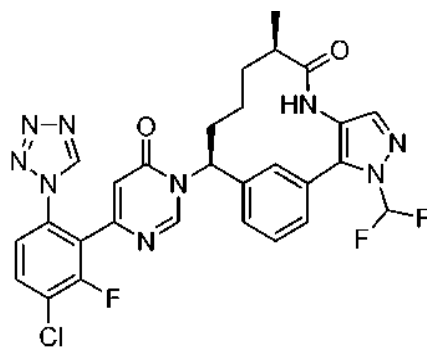
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-Cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (6,9 mg, 16 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 196 mediante el uso de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) *m/z*: 575,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,46 (s a, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,53 (s a, 1H), 6,70 (s a, 1H), 5,95 (s a, 1H), 4,09 (s a, 3H), 2,71 (s a, 1H), 2,32 (s a, 1H), 2,05 (s a, 2H), 1,62 (s a, 1H), 1,46 (s a, 1H), 1,03 (s a, 3H), 0,77 (s a, 1H) HPLC analítica (Método A): RT = 6,71 min, pureza = > 99 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 8 nM.

Ejemplo 198

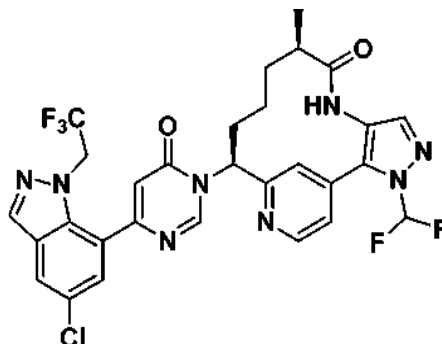
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[3-Cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9,7 mg, 33 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 196 mediante el uso de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 35. MS (ESI) *m/z*: 610,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,65 - 7,46 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,27 - 1,17 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,62 min, pureza = > 99 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Caliceína plasmática = 4 nM.

Ejemplo 199

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



199A. Preparación de 6-(5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol

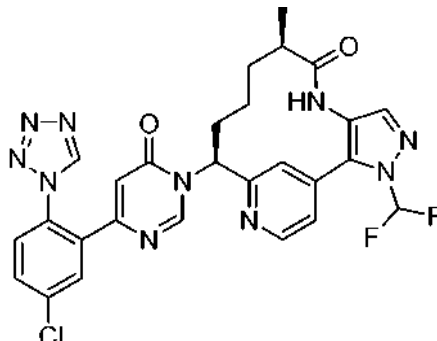
6-(5-Cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (25 mg, 62 %) se preparó de una forma similar a la del Producto intermedio 22 sustituyendo Mel con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano. MS (ESI) *m/z*: 329 (*M* + *H*)⁺ y 331 (*M* + 2 + *H*)⁺.

199B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14,5 mg, 25 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 647,2 (*M* + *H*)⁺ y 649,2 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,14 (dd, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 5,51 - 5,37 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,08 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,68 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,21 min, pureza = >99 %; Ki de Factor Xla = 57 nM, Ki de Caliceína plasmática = 1.500 nM.

Ejemplo 200

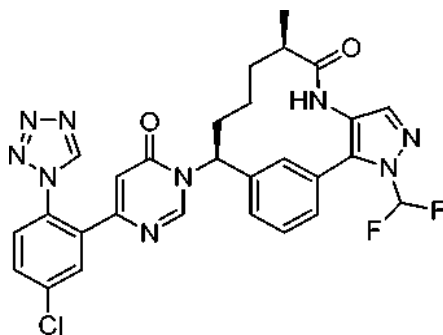
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (22,1 mg, 44 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 198 mediante la sustitución de 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol con 6-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 20. MS (ESI) *m/z*: 593,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,73 - 8,65 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,42 (m, 6H), 6,46 (s, 1H), 5,88 (dd, *J* = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,30 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,60 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,93 min, pureza = > 99 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Calicreína plasmática = 10 nM.

Ejemplo 201

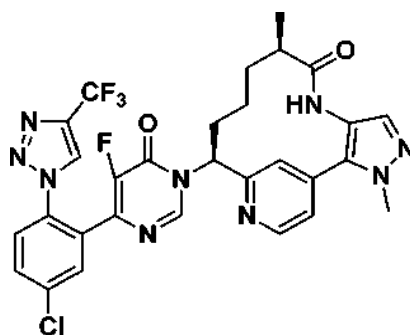
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10,5 mg, 40 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 200 mediante la sustitución de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona con (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 35. MS (ESI) *m/z*: 592,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,42 (m, 7H), 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 12,8, 3,1 Hz, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,58 - 1,41 (m, 2H), 1,21 - 1,03 (m, 4H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,50 min, pureza = > 99 %; Ki de Factor Xla = 0,1 nM, Ki de Calicreína plasmática = 6 nM.

Ejemplo 202

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



202A. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-fluoropirimidin-4-ol

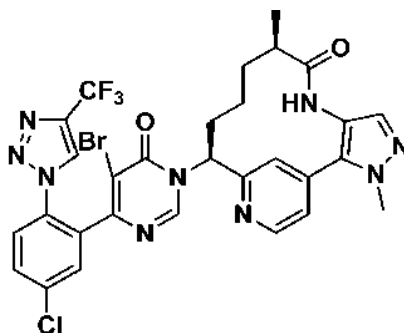
- 5 A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (100 mg, 0,325 mmol) en CH₃CN (2 ml) se añadió SELECTFLUOR® (115 mg, 0,325 mmol). La mezcla se agitó a t. a. durante 1,5 h entonces se añadió DMF (0,5 ml) para solubilizar la mezcla. La reacción se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía de fase inversa. Después de que se concentraran las fracciones puras, el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2
- 10 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-fluoropirimidin-4-ol (13 mg, 12,3 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 326,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

- 15 202B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3 mg, 10 % de
- 20 rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, usando 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-fluoropirimidin-4-ol. MS (ESI) m/z: 608,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 - 8,68 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,00 (dd, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 1,96 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,68 (m., 1H). RMN de ¹⁹F
- 25 (376 MHz, CD₃OD) δ -77,46 (s), -147,07 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 9,43 min, pureza = 93 %; Ki de Factor Xla = 0,12 nM, Ki de Caliceína plasmática = 13 nM.

Ejemplo 203

- 30 Preparación de (9R,13S)-13-(5-bromo-4-[5-cloro-2-(4-cloro-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 35 203A. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-fluoropirimidin-4-ol

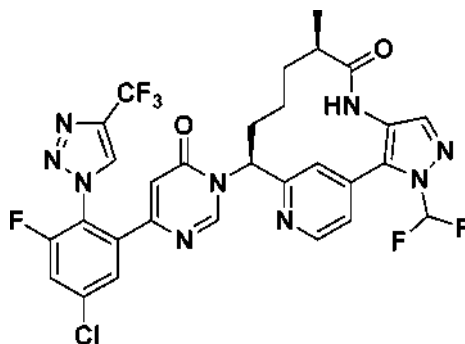
- A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (100 mg, 0,325 mmol) en CH₃CN (2 ml) se añadió NBS (63,5 mg, 0,357 mmol). La mezcla se agitó a t. a. durante 1,5 h. La reacción se repartió entre DCM y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se concentró y se purificó entonces sobre cromatografía de fase normal para dar 5-bromo-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (117 mg, 93 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. MS (ESI) m/z: 388,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,62 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

203B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(5-bromo-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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(5-Bromo-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-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 13 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 5-bromo-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 203A. MS (ESI) *m/z*: 670,0 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 4H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 5,99 (dd, *J* = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,49 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 11,12 min, pureza = 99 %; Ki de Factor XIa = 4,6 nM, Ki de Calicreína plasmática = 220 nM.

Ejemplo 204

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-3-fluoro-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



204A. Preparación de 6-(5-cloro-3-fluoro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

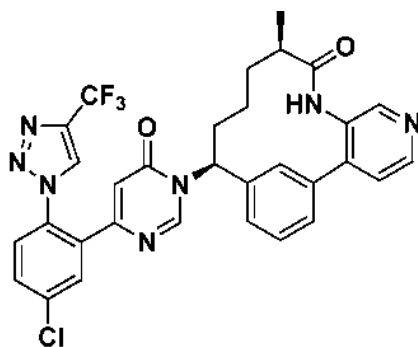
6-(5-Cloro-3-fluoro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol se preparó de una forma similar a la del Producto intermedio 15, partiendo de 2-bromo-4-cloro-6-fluoroanilina en lugar de 2-bromo-4-cloroanilina. MS (ESI) *m/z*: 360,0 (*M* + *H*)⁺.

204B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-3-fluoro-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Cloro-3-fluoro-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (25 mg, 23,4 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-3-fluoro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 575,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 5H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 6,36 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,60 (td, *J* = 6,7, 3,0 Hz, 1H), 2,14 (tt, *J* = 12,8, 4,2 Hz, 1H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,53 - 1,30 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,51 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,04 min, pureza = 99,5 %; Ki de Factor XIa = 6,8 nM, Ki de Calicreína plasmática = 2.700 nM.

Ejemplo 205

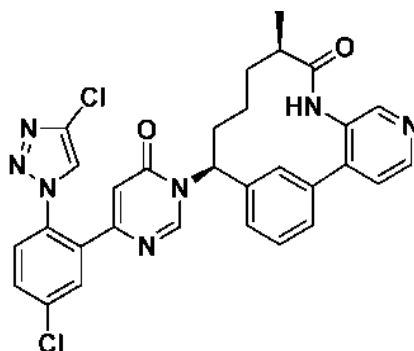
Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0076 g, 36 %) se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 46 mediante el uso de 6-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 15B, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 38, y 4-bromopiridin-3-amina en el Producto intermedio 38B. MS (ESI) *m/z*: 620,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,82 - 7,60 (m, 4H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,63 - 1,30 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,87 min, pureza = 90 %; Ki de Factor Xla = 0,11 nM, Ki de Caliceína plasmática = 11 nM.

Ejemplo 206

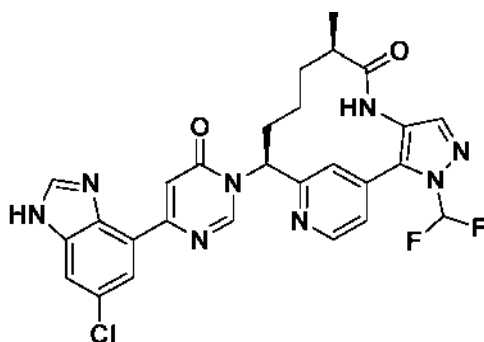
Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0062 g, 31 %) se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 205 mediante el uso de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9E. MS (ESI) *m/z*: 586,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 2H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,75 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,82 (dd, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,65 - 1,45 (m, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,26 min, pureza = 90 %; Ki de Factor Xla = 0,2 nM, Ki de Caliceína plasmática = 17 nM.

Ejemplo 207

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



207A. Preparación de 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol.

- 5 4-Bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol (0,600 g, 2,59 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,790 g, 3,11 mmol), KOAc (0,763 g, 7,78 mmol) se añadieron a dioxano (10,9 ml). Después de burbujear Ar a través de la solución durante 2 min, se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0,106 g, 0,130 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t. a. y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró para producir un producto sólido de color oscuro en bruto que se llevó a la siguiente reacción. MS (ESI) m/z: 197,0 (M - C₆H₁₀ + H)⁺.

207B. Preparación de 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

- 15 4-Cloro-6-metoxipirimidina (0,562 g, 3,89 mmol), 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (0,722 g, 2,59 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (0,549 g, 5,18 mmol) en DME (20,74 ml), EtOH (2,59 ml) se purgó con Ar durante varios min. Entonces se añadió producto de adición de PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (0,212 g, 0,259 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a t. a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal usando EtOAc y MeOH como eluyentes para dar 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (148 mg, 22 %). MS (ESI) m/z: 261,1 (M + H)⁺ y 263,1 (M + 2 + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

25 207C. Preparación de 6-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pirimidin-4-ol

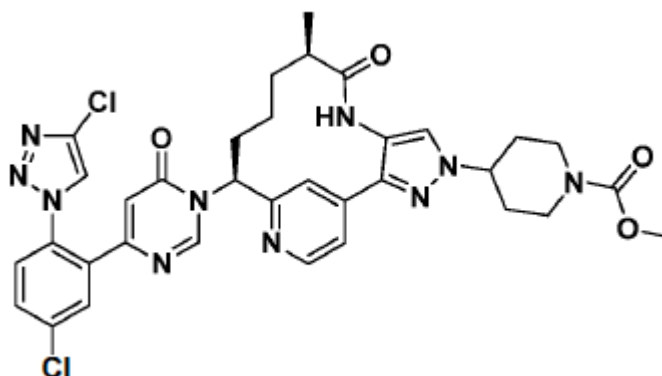
- A una solución transparente de 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (0,148 g, 0,568 mmol) en AcOH (2,88 ml) se añadió HBr ac. al 63 % (0,548 ml, 4,54 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 1 h, la solución se enfrió a t. a., se diluyó con EtOAc (10 ml), entonces se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró con éter de pét., se filtró, y se secó al vacío para dar 6-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pirimidin-4-ol en forma de un sólido de color beige. MS (ESI) m/z: 247 (M + H)⁺ y 249 (M + 2 + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 2H).

207D. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(6-Cloro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,7 mg, 0,77 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 565 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,76 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,44 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,98 (s a, 1H), 1,55 (s a, 4H), 1,40 (s a, 1H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,20 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 120 nM.

Ejemplo 208

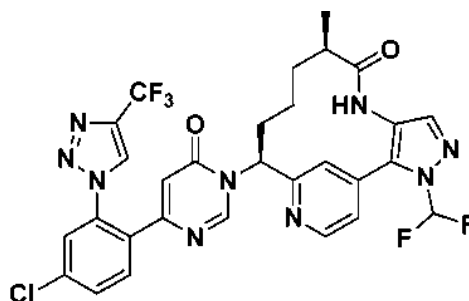
Preparación de 4-[(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]piperidina-1-carboxilato de metilo



(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-(piperidin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 328 (0,015 g, 0,023 mmol), cloroformiato de metilo (2,2 mg, 0,023 mmol) y Et₃N (0,016 ml, 0,114 mmol) se disolvieron en THF (1 ml) y se agitó a t. a. durante 3 h, se concentró entonces. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 4-[(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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]piperidina-1-carboxilato de metilo (10 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 717,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 - 8,64 (m, 1H), 8,63 - 8,57 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,11 - 5,99 (m, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,17 - 2,97 (m, 2H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 4H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,81 - 1,63 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,40 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 7 nM, Ki de Calicreína plasmática = 460 nM.

Ejemplo 209

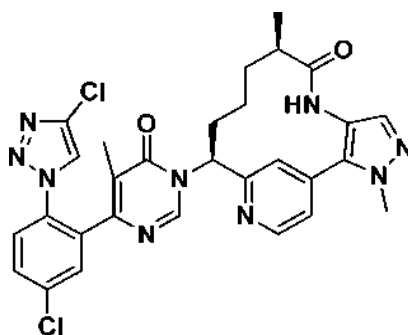
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-(4-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-(4-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 20 % de rendimiento), se preparó en forma de un sólido a través del acoplamiento de 6-[4-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol (0,01 g, 0,028 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,01 g, 0,028 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. LCMS *m/z* = 660,2(M + H). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 - 8,80 (m, 2H), 8,76 - 8,71 (m, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 6,49 - 6,46 (s, 1H), 6,08 - 5,99 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 3H), 1,69 - 1,41 (m, 4H), 1,05 - 0,96 (d, 3H), 0,74 - 0,54 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 8,77 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 48 nM.

Ejemplo 210

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



210A. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)anilina

5 4-Cloro-2-(6-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)anilina (230 mg, 73 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 9B, mediante la sustitución de 4-cloro-6-metoxipirimidina con 4-cloro-6-metoxi-5-metilpirimidina (200 mg, 1,261 mmol). MS (ESI) m/z : 250,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,33 - 1,20 (m, 12H).

210B. Preparación de 4-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina

15 4-(5-Cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (70 mg, 20 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 9C, mediante la sustitución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina con 4-cloro-2-(6-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)anilina (230 mg, 0,921 mmol). MS (ESI) m/z : 374,4 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 3H), 0,04 - 0,05 (m, 9H).

210C. Preparación de 4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina

20 4-(5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (29 mg, 46 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 9D, mediante la sustitución de 4-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina con 4-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (70 mg, 0,187 mmol). MS (ESI) m/z : 336,4 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

210D. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol

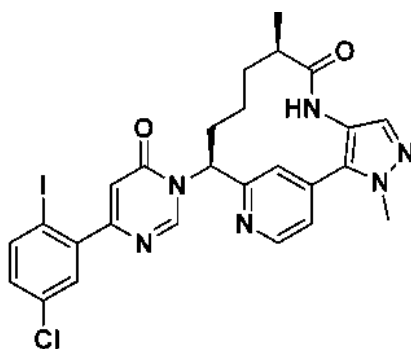
30 6-(5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (10 mg, 36 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 9E, mediante la sustitución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina con 4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (29 mg, 0,086 mmol). MS (ESI) m/z : 322,0 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 1,79 (s, 3H).

35 210E. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

40 Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (8,8 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (0,010 g, 0,031 mmol). MS (ESI) m/z : 604,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 - 8,70 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,95 (dd, J = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,77 (m., 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 7,79 min, pureza = 93 %; Ki de Factor Xla = 3,5 nM, Ki de Caliceína plasmática = 240 nM.

Ejemplo 211

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



211A. Preparación de 4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-metoxipirimidina

- 5 La solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2 g, 8,49 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 8A, en ACN (56,6 ml) se enfrió a 0 °C, entonces se añadió *p*-TsOH·H₂O (4,04 g, 21,22 mmol). Una solución de NaNO₂ (1,171 g, 16,97 mmol) y NaI (3,18 g, 21,22 mmol) en agua (28,3 ml) se añadió lentamente y la reacción pasó a una solución de color pardo oscuro. Después de unos pocos minutos, la reacción se volvió turbia. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, entonces la reacción se calentó a t. a. Después de 18 h, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-metoxipirimidina (2,13 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 347,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

211B. Preparación de 6-(5-cloro-2-yodofenil)pirimidin-4-ol

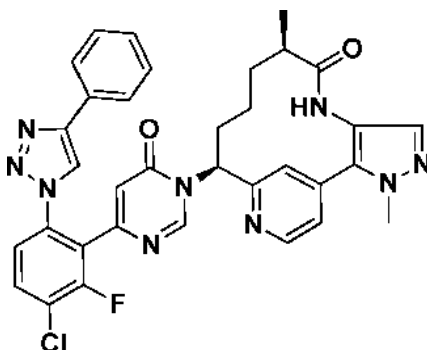
- 6-(5-Cloro-2-yodofenil)pirimidin-4-ol (0,24 g, 100 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 140B, mediante la sustitución de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina con 4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-metoxipirimidina (0,25 g, 0,721 mmol), y el tiempo de reacción fue de 1 h a 85 °C. MS (ESI) *m/z*: 333,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H).

211C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-Cloro-2-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (125 mg, 68 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-yodofenil)pirimidin-4-ol (100 mg, 0,301 mmol). MS (ESI) *m/z*: 615,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,07 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,38 (tt, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,68 - 1,44 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,79 - 0,64 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,71 min, 99,6 % de pureza; K_i de Factor XIa = 12 nM, K_i de Calicreína plasmática = 140 nM.

Ejemplo 212

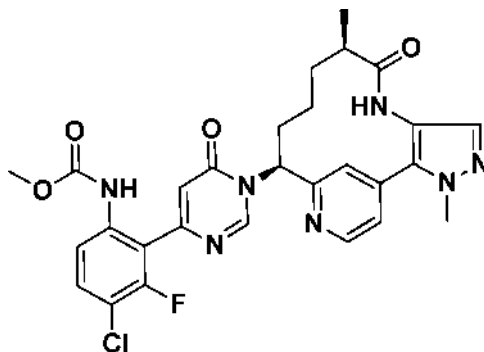
- Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-[3-Cloro-2-fluoro-6-(4-fenil-1*H*-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3 mg, 19 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (9 mg, 0,024 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7,3 mg, 0,024 mmol). LCMS *m/z* 650.3(*M* + *H*). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 - 8,77 (m, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1H), 8,56 - 8,54 (m, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 3H), 7,66 - 7,62 (dd, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 6,68 - 6,64 (m, 1H), 5,98 - 5,94 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 2,39 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,49 - 1,33 (m, 1H), 1,07 - 1,00 (d, 3H), 0,86 - 0,67 (m, 1H); *K_i* de Factor *X_{1a}* = 0,81 nM, *K_i* de Caliceína plasmática = 28 nM.

Ejemplo 213

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



213A. Preparación de N-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]carbamato

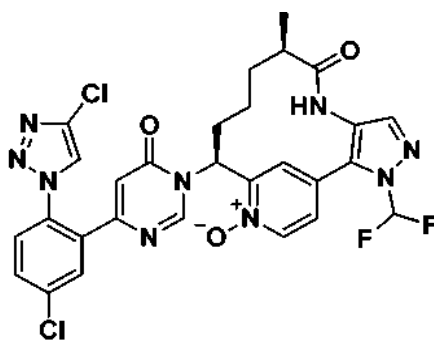
4-Cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,024 g, 0,095 mmol), se disolvió en DCM (5 ml). A esta solución se añadió secuencialmente TEA (1 ml) seguido de cloroformiato de metilo (8,94 mg, 0,095 mmol) y la solución se agitó a t. a. Después de 2 h, la reacción se concentró al vacío hasta un aceite y se inactivó con HCl diluido (5 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 25 ml), se secó con MgSO₄ y se evaporó hasta un aceite. LCMS *m/z* 312.1(*M* + *H*). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,30 - 10,24 (m, 1H), 8,84 - 8,81 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,67 (s, 3H). El producto en bruto se recogió en un vial pequeño y se disolvió en AcOH (1 ml) y a esto se añadió 48 % de HBr (0,1 ml) y se calentó a 80 °C hasta que la reacción se hubo completado. La mezcla de reacción se concentró y se inactivó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secó y se evaporó para dar N-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]carbamato en forma de una película de color blanco (13 mg). LCMS *m/z* 299.1(*M* + *H*).

213B. Preparación de N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)carbamato

N-(4-Cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)carbamato (1,1 mg, 4,21 % de rendimiento) se preparó siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de N-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]carbamato (13 mg, 0,044 mmol), (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0,044 mmol). LCMS *m/z* 580.1(*M* + *H*). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 - 9,34 (m, 1H), 9,24 - 9,21 (m, 1H), 9,05 - 9,02 (m, 1H), 8,74 - 8,70 (m, 1H), 7,74 - 7,57 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 6,61 - 6,55 (m, 1H), 5,99 - 5,87 (m, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 3H), 3,65 - 3,59 (m, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,53 - 1,30 (m, 2H), 0,94 - 0,87 (m, 3H), 0,56 - 0,36 (m, 1H). RT ortogonal. 1,605 min, pureza 97 %; *K_i* de Factor *X_{1a}* = 110 nM.

Ejemplo 214

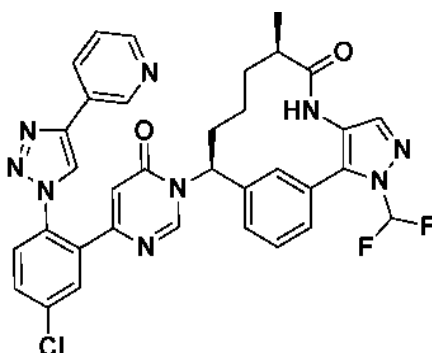
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-15-io-15-olato



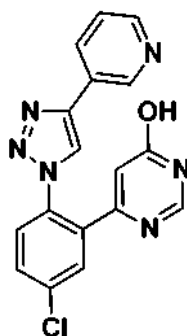
(9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 88, se disolvió en EtOAc (2 ml) y *m*-CPBA (0,021 g, 0,120 mmol) se añadió a t. a. Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar (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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-15-*io*-15-olato (11 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 642,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,98 - 7,86 (m, 3H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,49 - 5,31 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,01 - 0,85 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,45 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 0,35 nM, Ki de Caliceína plasmática = 74 nM.

Ejemplo 215

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



215A. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol



4-Cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,1 g, 0,424 mmol) se disolvió en ACN (5 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió nitrito de isopentilo ((0,075 g, 0,636 mmol) seguido de la adición de TMSN₃ (0,073 g, 0,636 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se dejó calentar entonces a t. a. y se agitó durante una noche. A la solución se añadió Cu₂O (6,1 mg, 0,042 mmol) seguido de 3-etilpiridina (0,044 g,

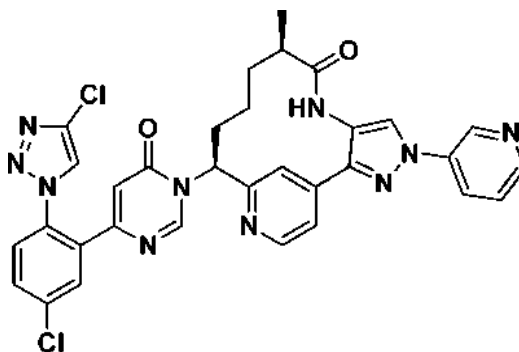
0,424 mmol) y se agitó a t. a. La reacción pasó de gris lechoso a transparente en aproximadamente 2 min. Después de 1 h, la reacción se concentró y se purificó directamente a través de una columna ISCO de gel de sílice de 12 g usando hexano / EtOAc como eluyentes para dar 6-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,069 g) en forma de un líquido de color naranja amarillento. LCMS *m/z* 355,1 (*M* + *H*). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,89 - 8,86 (m, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,29 (s, 5H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 4,10 - 4,04 (m, 3H). El producto se disolvió en AcOH (1 ml) y se añadió HBr ac. al 48 % (0,2 ml), se selló y se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se concentró y se inactivó con NaHCO₃ sat. (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 6-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol en forma de un aceite (0,011 g, 7 % de rendimiento). LCMS *m/z* 351,1 (*M* + *H*).

215B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (3,5 mg, 14,1 %) siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (12 mg, 0,034 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 0,034 mmol). LCMS *m/z* 668,1 (*M* + *H*). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,45 - 9,41 (m, 1H), 9,13 - 9,09 (m, 1H), 9,02 - 8,97 (m, 1H), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,53 - 8,47 (m, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,93 - 7,83 (m, 4H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,50 - 6,46 (m, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 1H), 2,55 - 2,29 (m, 2H), 1,99 - 1,81 (m, 2H), 1,54 - 1,39 (m, 1H), 1,28 - 1,06 (m, 2H), 1,05 - 0,98 (d, 3H), 0,50 - 0,31 (m, 1H). RT ortogonal. 1,652, pureza > 92 %; Ki de Factor Xla = 0,48 nM, Ki de Calicreína plasmática = 75 nM.

Ejemplo 216

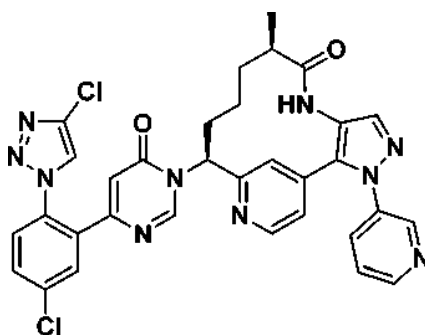
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 101, (0,09 g, 0,156 mmol), (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,022 g, 0,156 mmol), CS₂CO₃ (0,102 g, 0,312 mmol) y 3-yodopiridina (0,032 g, 0,156 mmol) se añadieron a un vial para microondas de 5 ml. DMF (2 ml) se añadió y el vial se purgó con Ar (3 x). Se añadió CuI (2 mg, 10,50 μmol), el vial se cerró herméticamente con un tapón de vial para microondas y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se purificó entonces por cromatografía de fase inversa para producir 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-4-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (52 mg, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) *m/z*: 653,6 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,34 - 9,21 (m, 1H), 8,81 - 8,73 (m, 1H), 8,72 - 8,64 (m, 2H), 8,60 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 6,47 - 6,35 (m, 1H), 6,20 - 6,03 (m, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,52 (m, 1H), 1,42 - 1,26 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,97 - 0,85 (m, 2H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,69 min, pureza = 97,5 %; Ki de Factor Xla = 0,57 nM, Ki de Calicreína plasmática = 10 nM.

Ejemplo 217

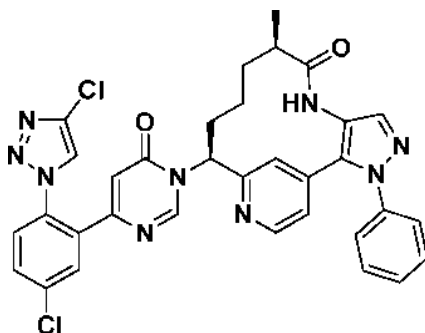
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se sintetizó como un producto minoritario (24 mg, 19 % de rendimiento) a partir de la reacción para generar (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^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, el Ejemplo 216. MS (ESI) *m/z*: 653,6 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,27 - 9,27 (m, 1H), 9,30 - 9,21 (m, 1H), 8,63 (s, 6H), 8,39 (s, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 3H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 6,50 - 6,37 (m, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 1H), 1,61 - 1,44 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 5H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,45 min, pureza = 95 %; Ki de Factor XIa = 74 nM, Ki de Caliceína plasmática = 600 nM.

Ejemplo 218

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-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



218A. Preparación de 4-nitro-1-fenil-1*H*-pirazol

A un matraz de 3 bocas se añadió 4-nitro-1*H*-pirazol (3,0 g, 26,5 mmol), ácido fenilborónico (5,18 g, 42,4 mmol), NaOH (1,061 g, 26,5 mmol), CuCl₂ (0,357 g, 2,65 mmol) y MeOH (25 ml). La mezcla anterior de reacción se sometió entonces a reflujo durante una noche al tiempo que se burbujeaba aire a través de la misma. Después, el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 4-nitro-1-fenil-1*H*-pirazol (3,5 g, 17,58 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 190,1 [*M* + *H*]⁺.

218B. Preparación de (1-(4-(4-nitro-1-fenil-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 lavado abundantemente con N₂ se añadió (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 23, (2,5 g, 8,84 mmol), 4-nitro-1-fenil-1*H*-pirazol (1,67 g, 8,84 mmol) y dioxano (50 ml). La solución se burbujeó con N₂ durante 5 min y se añadieron Pd(OAc)₂ (0,1 g, 0,442 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0,317 g, 0,884 mmol), K₂CO₃ (3,67 g, 26,5 mmol) y PvOH (0,271 g, 0,265 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 min, se calentó entonces a 100 °C durante 3 h. Se añadió agua (200 ml). 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 sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc dio (1-(4-(4-nitro-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (3,0 g, 6,54 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un aceite ligeramente amarillo. MS (ESI) *m/z*: 436,5 [*M* + *H*]⁺.

218C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

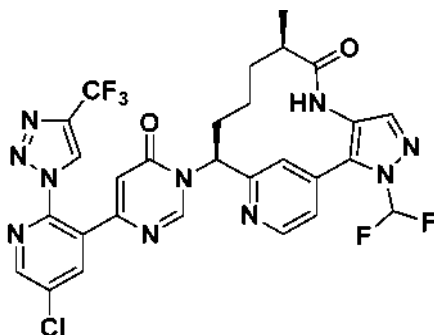
(9*R*,13*S*)-13-Amino-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de la forma similar a la que se describe en el Producto intermedio 30, mediante el uso de (1-(4-(4-nitro-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo. (0,11 g, 0,34 mmol, 90 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 362,5 [M + H]⁺.

218D. 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-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

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-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,024 g, 0,030 mmol, 33 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,028 g, 0,091 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,033 g, 0,091 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 5H), 6,66 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,02 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,76 (td, *J* = 6,5, 3,1 Hz, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,74 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,65 (s, 1H). MS (ESI) *m/z*: 652,6 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 9,41 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor XIa = 83 nM, Ki de Caliceína plasmática = 2.700 nM.

Ejemplo 219

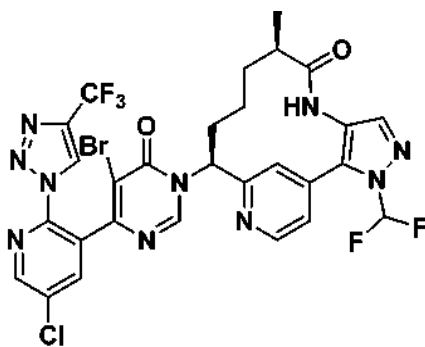
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido se preparó a través del acoplamiento de 6-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il)pirimidin-4-ol (0,014 g, 0,04 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,014 g, 0,04 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. MS *m/z* = 661,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,30 - 9,27 (m, 1H), 9,08 - 9,03 (m, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,37 - 8,33 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 6,14 - 6,00 (m, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,47 - 2,29 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,70 - 1,46 (m, 2H), 1,07 - 0,96 (d, 3H), 0,75 - 0,55 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 11,3 min, pureza = 98 %; Ki de Factor XIa = 35 nM, Ki de Caliceína plasmática = 7.200 nM.

Ejemplo 220

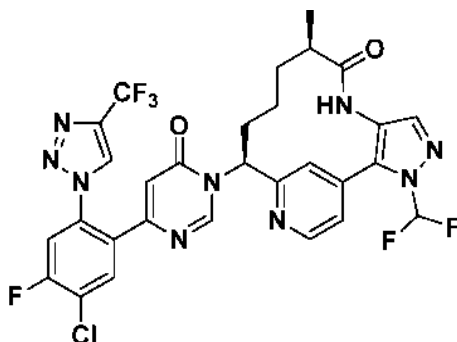
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(5-bromo-4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 5 (9*R*,13*S*)-13-(5-Bromo-4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se aisló como un producto secundario del Ejemplo 219 (3 mg, 9 % de rendimiento) en forma de un sólido, a través del acoplamiento de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}pirimidin-4-ol que contiene 5-bromo-6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}pirimidin-4-ol (0,014 g, 0,04 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-ona (0,014 g, 0,04 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. MS $m/z = 740.4(M + H)^+$. HPLC analítica (Método A) RT = 12,2 min, pureza = 93 %; Ki de Factor Xla = 250 nM, Ki de Caliceína plasmática = 7.000 nM.

Ejemplo 221

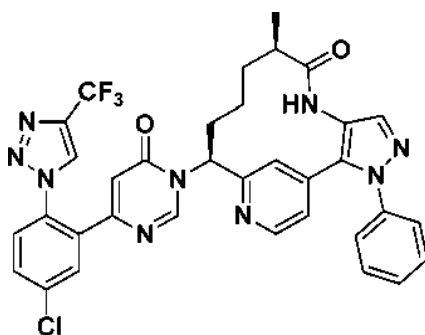
- 15 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 20 (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-4-fluoro-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido se preparó a través del acoplamiento de 6-{5-cloro-4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,013 g, 0,036 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-ona (0,012 g, 0,036 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se ha descrito previamente. MS $m/z = 678,1 (M + H)$. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 - 8,82 (m, 2H), 8,75 - 8,72 (m, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,09 - 5,96 (m, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); Ki de Factor Xla = 4,7 nM, Ki de Caliceína plasmática = 1.300 nM.

Ejemplo 222

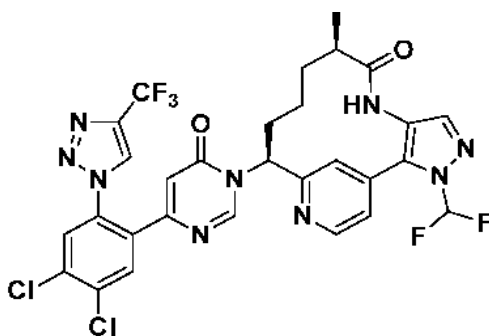
- 35 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



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)-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4,5 mg, 0,005 mmol, 6 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,031 g, 0,091 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15, y (9*R*,13*S*)-13-amino 9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,033 g, 0,091 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 218C. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 5H), 6,66 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,76 (td, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,27 (tt, *J* = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 686,6 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 10,03 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 48 nM, Ki de Caliceína plasmática = 3.700 nM.

Ejemplo 223

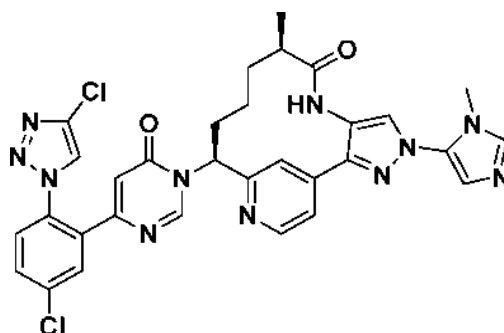
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{4,5-dicloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-{4,5-Dicloro-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5 mg, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido se preparó a través del acoplamiento de 6-{4,5-dicloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,012 g, 0,03 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,011 g, 0,03 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. MS *m/z* = 694,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 - 8,83 (m, 2H), 8,75 - 8,71 (m, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,08 - 6,00 (m, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 1H), 2,36 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,06 - 0,95 (d, 3H), 0,71 - 0,53 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 13,3 min, pureza = 98 %; Ki de Factor Xla = 11 nM, Ki de Caliceína plasmática = 4.500 nM.

Ejemplo 224

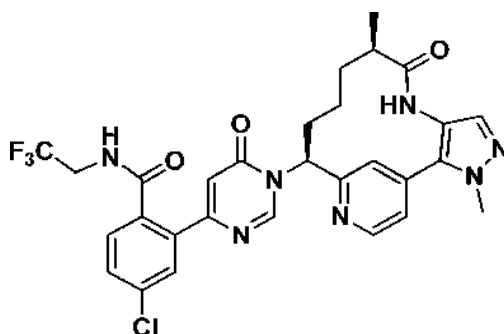
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(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-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (21 mg, 18 %) en forma de un sólido de color melocotón se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-yodo-1-metil-1*H*-imidazol. MS (ESI) *m/z*: 656,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,06 - 9,01 (m, 1H), 8,82 - 8,77 (m, 1H), 8,70 - 8,65 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,99 - 7,97 (m, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 6,42 - 6,38 (m, 1H), 6,17 - 6,06 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,39 - 2,22 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 3H), 0,87 - 0,74 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 5,81 min, pureza = 91 %; Ki de Factor XIa = 4,5 nM, Ki de Caliceína plasmática = 220 nM.

Ejemplo 225

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



225A. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

A un matraz de fondo redondo se añadió ácido 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoico (0,374 g, 1,413 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 168B, EtOAc (7,07 ml), 2,2,2-CF₃CH₂NH₂ (0,14 g, 1,413 mmol) y piridina (0,229 ml, 2,83 mmol). La solución se enfrió en un baño de MeOH / hielo y se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido al 50 % en p/p en EtOAc (1,26 ml, 2,120 mmol). La reacción se dejó calentar a t. a. Después de 18 h, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió DCM (~ 10 ml), más unas gotas de MeOH para dar una suspensión de color amarillo. El sólido se retiró por filtración, y el filtrado se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (0,155 g, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 346,4 (*M* + *H*)⁺.

225B. Preparación de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (0,05 g, 0,145 mmol) en ACN (0,96 ml) se añadió TMSI (0,118 ml, 0,868 mmol). La reacción se calentó a 50 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió a t. a., se vertió en Na₂S₂O₃ ac. al 10 %, y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (0,02 g, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 332,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 3,98 (c, *J* = 9,5 Hz, 2H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -73,22 (s).

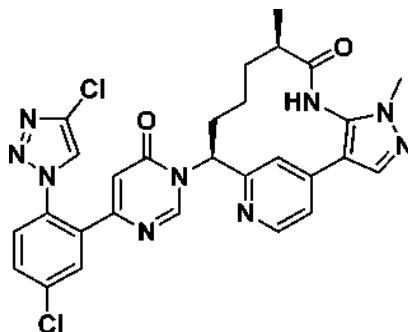
225C. Preparación de trifluoroacetato de 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-N-(2,2,2-

trifluoroetil)benzamida

Trifluoroacetato de 4-Cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (4,8 mg, 11 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol con 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (0,02 g, 0,060 mmol). MS (ESI) *m/z*: 614,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,71 (m, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,05 (dd, *J* = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 5H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,79 - 0,62 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -73,10 (s), -77,67 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 6,78 min, 98,2 % de pureza; K_i de Factor X_{1a} = 23 nM, K_i de Caliceína plasmática = 3.400 nM.

Ejemplo 226

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)-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona



226A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[4-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato

En un vial para microondas se añadió ácido (*S*)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico (500 mg, 1,712 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (301 mg, 1,712 mmol), (DtBPF)PdCl₂ (55,8 mg, 0,086 mmol), 3 M K₃PO₄ (1,712 ml, 5,13 mmol) y THF (18 ml). La mezcla de reacción se purgó con Ar (3 x), se calentó entonces a 130 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió entonces a t. a., se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x 15 ml). El producto en bruto se sometió entonces a cromatografía sobre gel de sílice para producir *N*-[(1*S*)-1-[4-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato (0,5 g, 1,383 mmol, 81 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 344,5 (*M* + *H*)⁺.

226B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona

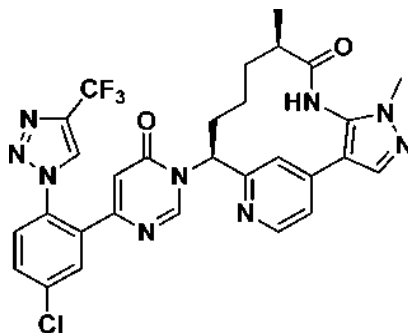
(9*R*,13*S*)-13-Amino-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona (83 mg, 0,263 mmol, 88 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 32, al sustituir el Producto intermedio 32C con *N*-[(1*S*)-1-[4-(5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato y continuar a través del resto de la secuencia tal como se describe en la preparación del Producto intermedio 32.

226C. 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)-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona

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)-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona (24 mg, 0,032 mmol, 34 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (28,8 mg, 0,094 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona (28,0 mg, 0,094 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,94 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,88 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 2,36 (s a, 1H), 2,29 - 2,07 (m, 2H), 1,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,55 (s a, 1H), 1,15 (s a, 3H), 1,00 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 590,5 [*M* + *H*]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,04 min, pureza = >95,0 %; K_i de Factor X_{1a} = 106 nM.

Ejemplo 227

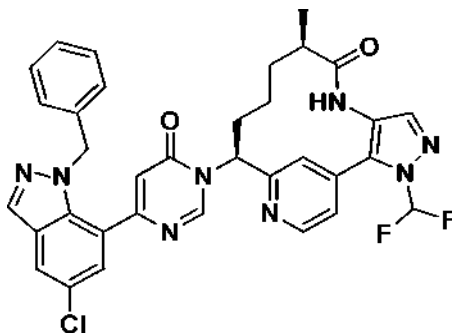
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona



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)-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona (21 mg, 0,027 mmol, 29 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 226 mediante la sustitución de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol con 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (32,0 mg, 0,094 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,55 - 8,42 (m, 2H), 8,02 (s a, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,93 (s a, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,99 - 2,81 (m, 1H), 2,32 (s a, 1H), 2,26 - 2,04 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 1,52 (s a, 1H), 1,26 - 1,07 (m, 3H), 0,99 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 624,5 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,83 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 97 nM.

Ejemplo 228

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



228A. Preparación de 6-(1-bencil-5-cloro-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol

6-(1-Bencil-5-cloro-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (32 mg, 32 %) se preparó de una forma similar a la del Producto intermedio 22 mediante la sustitución de MeI con BnBr. MS (ESI) *m/z*: 337 (M + H)⁺ y 339 (M + 2 + H)⁺.

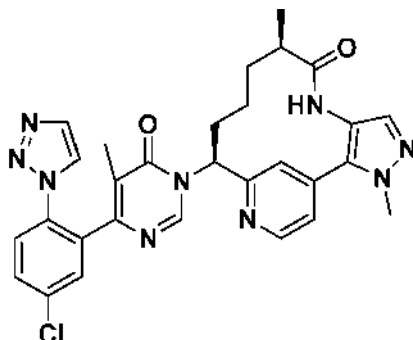
228B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(1-bencil-5-cloro-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(1-Bencil-5-cloro-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 9,7 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(1-bencil-5-cloro-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 655 (M + H)⁺ y 657 (M + 2 + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,99 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,47 - 8,39 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 4H), 6,05 - 5,94 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,65 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,56 - 1,33 (m, 3H), 0,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,53 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 10,76 min, pureza = >95 %; Ki de Factor Xla = 110 nM.

Ejemplo 229

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-

dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



5 229A. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol

6-(5-Cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (53 mg, 50 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 18C, mediante la sustitución de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo con 4-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (0,110 g, 0,294 mmol). MS (ESI) m/z: 560,4 (M + H)⁺.

229B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol

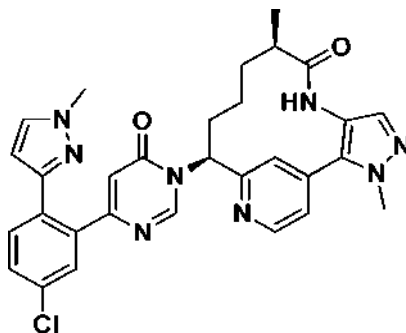
15 A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (53 mg, 0,147 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1 M TBAF en THF (0,162 ml, 0,162 mmol) a t. a. Después de 3 h, la solución se concentró y se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se concentró y se purificó entonces por cromatografía de fase normal para dar 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (14 mg, 33 % de rendimiento) en forma de un vidrio de color naranja. MS (ESI) m/z: 288,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (t, J = 13 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H).

229C. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

25 Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-Cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol con 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (0,014 g, 0,049 mmol). MS (ESI) m/z: 570,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 58,89 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 3H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 5,93 (dd, J = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,70 (td, J = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 2,36 (ddt, J = 12,6, 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,79 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,51 min, pureza = 99 %; K_i de Factor X_{1a} = 63 nM, K_i de Calicreína plasmática = 2.200 nM.

35 **Ejemplo 230**

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

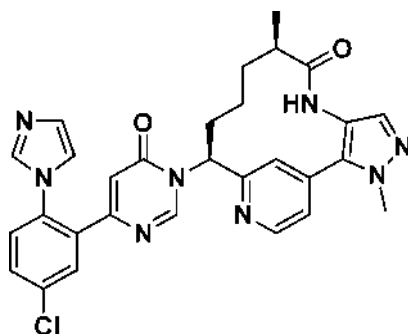


Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,14 mg, 7 % de rendimiento) se

preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (7,61 mg, 0,037 mmol). MS (ESI) *m/z*: 569,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,00 - 5,92 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,76 - 0,60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,34 min, 98,4 % de pureza; Ki de Factor Xla = 800 nM.

Ejemplo 231

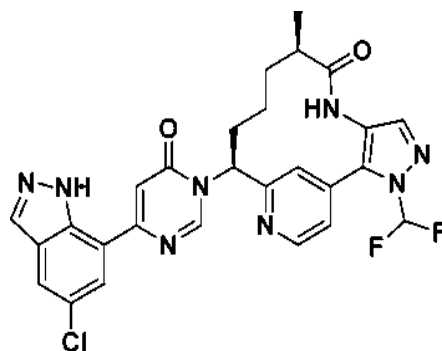
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A la solución de 1*H*-imidazol (8,86 mg, 0,130 mmol) y trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,02 g, 0,033 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 211, en DMSO (1 ml) se añadió CuI (0,62 mg, 3,25 μmol), L-prolina (0,75 mg, 6,51 μmol) y K₂CO₃ (0,013 g, 0,098 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h y se enfrió a t. a. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 555,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,77 - 8,67 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 4H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,00 - 5,91 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,79 - 0,63 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 4,41 min, 99,9 % de pureza; Ki de Factor Xla = 23 nM, Ki de Caliceína plasmática = 1.100 nM.

Ejemplo 232

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



232A. Preparación de 6-(5-cloro-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol

6-(5-Cloro-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (13,8 mg, 17 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 207C partiendo de 7-bromo-5-cloro-1*H*-indazol en lugar de 4-bromo-6-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol. MS (ESI) *m/z*: 247 (*M* + *E1*)⁺ y 249 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H).

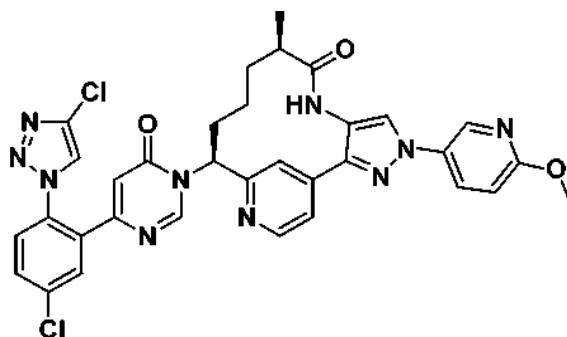
232B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-

(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-Cloro-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5 mg, 13 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 565 (*M* + *H*)⁺ y 567 (*M* + 2 + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,40 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,93 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,93 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 2H), 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,35 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 11,43 min, pureza = >95 %; K_i de Factor Xla = 110 nM, K_i de Calicreína plasmática = 4.300 nM.

Ejemplo 233

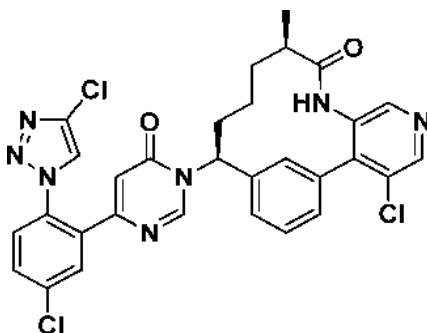
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(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)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-yodo-2-metoxipiridina para dar 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)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona en forma de un sólido de color pardo (12 mg, 23 %). MS (ESI) *m/z*: 683,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,68 - 8,62 (m, 2H), 8,36 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,41 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,13 - 6,03 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,08 min, pureza = 95 %; K_i de Factor Xla = 1,1 nM, K_i de Calicreína plasmática = 16 nM.

Ejemplo 234

Preparación de (10*R*,14*S*)-3-cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

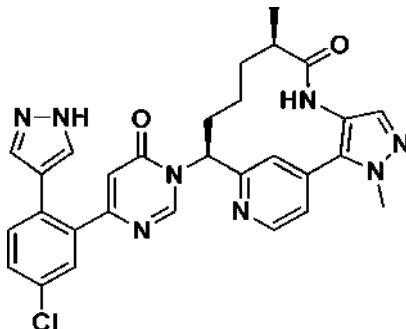


Trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-3-Cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0069 g, 44 %) se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 206 mediante el uso de (10*R*,14*S*)-14-amino-3-cloro-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 38, mediante la sustitución de 2-bromopiridin-3-amina con 4-bromo-5-cloropiridin-

3-amina en el Producto intermedio 38B. MS (ESI) m/z : 620,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD, 60 °C) δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,71 - 8,60 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,97 - 7,82 (m, 4H), 7,73 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,04 (dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 2,52 - 2,41 (m, 1H), 2,00 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 1,85 - 1,58 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,45 - 1,23 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,14 min, pureza > 99 %; Ki de Factor Xla = 0,29 nM, Ki de Calicreína plasmática = 80 nM.

Ejemplo 235

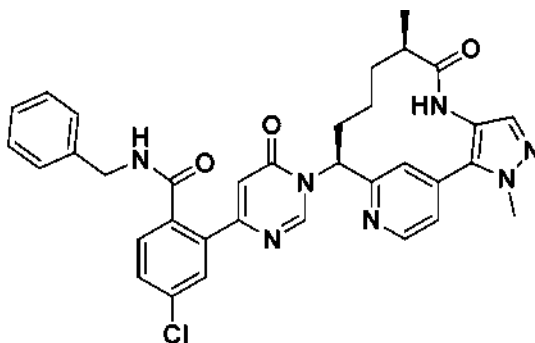
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-Cloro-2-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2,97 mg, 14 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (14,35 mg, 0,049 mmol). MS (ESI) m/z : 555,5 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 7H), 6,37 (s, 1H), 6,02 (dd, $J = 12,5, 4,4$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,80 - 0,63 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,50 min, 99,7 % de pureza; Ki de Factor Xla = 14 nM, Ki de Calicreína plasmática = 550 nM.

Ejemplo 236

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

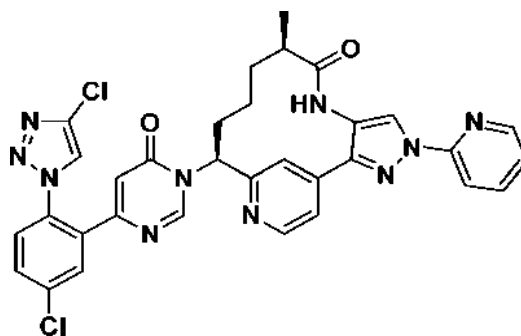


A una solución enfriada (0 °C) de fenilmetanamina (0,081 ml, 0,741 mmol) en DCE (1,48 ml) se añadió gota a gota a A1(Me)₃ 2,0 M en hexano (0,36 ml, 0,72 mmol). Una nube de gas de color blanco se formó por encima de la mezcla de reacción. Se observó un desprendimiento de gas en la solución. La solución transparente resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, y entonces se calentó a t. a. durante 2 h. A continuación, se añadió una solución de 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato de metilo (0,049 g, 0,074 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 168, en DCE (1 ml) y la reacción de color amarillo transparente resultante se calentó a 40 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió a t. a. y la reacción se añadió a una suspensión fría (0 °C) y vigorosamente agitada de DCM / sal de Rochelle sat. La mezcla bifásica se agitó durante 10 - 15 min y entonces las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1,0 N y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de N-bencil-4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzamida (6 mg, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z : 622,6 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,72

(s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 4H), 7,34 - 7,15 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,02 (dd, $J = 12,5, 4,2$ Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,69 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,77 - 0,59 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,27 min, 97,9 % de pureza; Ki de Factor Xla = 23 nM, Ki de Calicreína plasmática = 1.600 nM.

Ejemplo 237

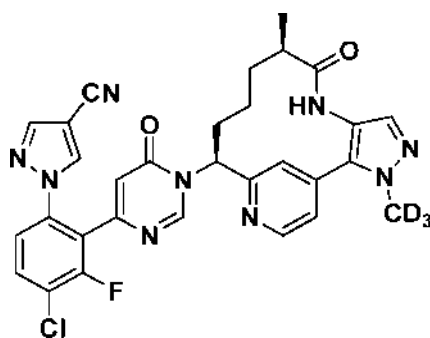
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(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-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 2-yodopiridina para dar 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-4-(piridin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (44 mg, 47 %). MS (ESI) m/z : 653,5 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 - 9,54 (m, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 - 8,73 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 2H), 8,00 - 7,90 (m, 2H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,63 (dd, $J = 5,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,12 - 5,95 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,64 - 1,51 (m, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,65 - 0,40 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,75 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 8 nM, Ki de Calicreína plasmática = 150 nM.

Ejemplo 238

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



238A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)-6-metoxipirimidina

A una suspensión de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2 g, 7,88 mmol) en CH₃CN (90 ml) a 0 °C se añadió *p*-TsOH·H₂O (3,75 g, 19,71 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de NaNO₂ (1,088 g, 15,77 mmol) y NaI (2,95 g, 19,71 mmol) en agua (22,5 ml). La reacción se dejó calentar a t. a. y agitar durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat., y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ sat. y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)-6-metoxipirimidina (2,18 g, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo viscoso. MS (ESI) m/z : 365,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5, 7,4$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,07 (s, 3H).

238B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)pirimidin-4-ol

A una suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)-6-metoxipirimidina (0,22 g, 0,603 mmol) en ACN (6,03 ml) se añadió TMSI (0,411 ml, 3,02 mmol). La solución de color amarillo transparente resultante se calentó a 50 °C durante 15 h. Se añadió TMSI adicional (0,4 ml) y la reacción se calentó 50 °C durante 7 h. La reacción se vertió en Na₂S₂O₃ al 10 % y NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc (2 x), y una mezcla de DCM y MeOH. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio 6-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)pirimidin-4-ol (190 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un vidrio de color amarillo. MS (ESI) m/z: 351,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,85 (s a, 1H).

238C. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

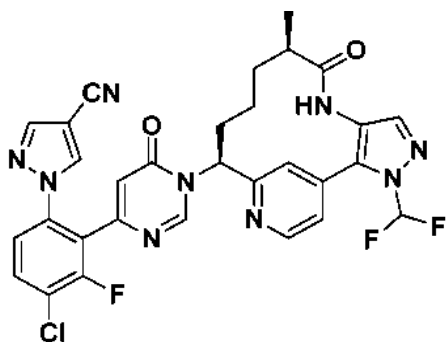
A una suspensión de 1H-pirazol-4-carbonitrilo (50,5 mg, 0,542 mmol), K₃PO₄ (233 mg, 1,084 mmol) y 6-(3-cloro-2-fluoro-6-yodofenil)pirimidin-4-ol (190 mg, 0,542 mmol) en dioxano (0,24 ml) se añadió (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (38,6 mg, 0,271 mmol). El vial se purgó entonces con Ar, se añadió CuI (5,16 mg, 0,027 mmol), y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a t. a., se filtró, y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (74 mg, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 316,3 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 1,1 Hz, 1H).

238D. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo, trifluoroacetato

Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (9,5 mg, 41 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (10 mg, 0,032 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9,58 mg, 0,032 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 33. MS (ESI) m/z: 601,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,00 (dd, J = 13,0, 4,2 Hz, 1H), 2,70 (dt, J = 6,7, 3,2 Hz, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,72 (m., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,58 min, pureza = 98,5 %; Ki de Factor Xla = 2,4 nM, Ki de Calicreína plasmática = 1.500 nM.

Ejemplo 239

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

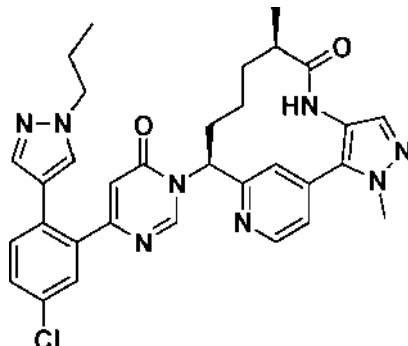


1-(4-Cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 238, mediante la sustitución de (9R,13S)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 33, con (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10,62 mg, 0,032 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 30G. MS (ESI) m/z: 634,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (dd, J = 12,1, 4,1 Hz, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,31 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,67 (m., 1H). HPLC analítica (Método A): SunFire, RT = 8,75 min, 98,8 % de pureza; Ki de Factor Xla = 1,0 nM, Ki de Calicreína plasmática = 1.100 nM.

Ejemplo 240

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

5



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14,3 mg, 62 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (11,52 mg, 0,049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 597,4 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,50 - 7,47 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 5H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,77 (sxt, *J* = 12 Hz, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,75 - 0,66 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,12 min, 100 % de pureza; Ki de Factor XIa = 35 nM, Ki de Caliceína plasmática = 3.800 nM.

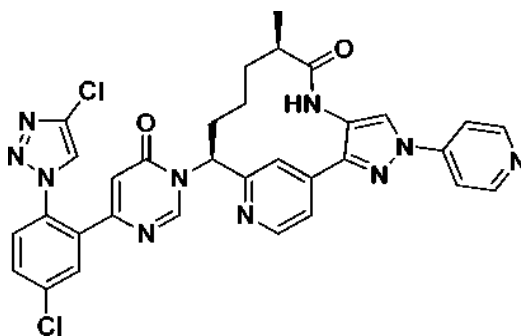
10

15

Ejemplo 241

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-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

20



25

(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-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-yodopiridina para dar 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-4-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (29 mg, 30 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 653,6 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,04 (s a, 2H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,01 - 5,87 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,80 (s a, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,29 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,59 - 0,36 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,42 min, pureza = 98 %; Ki de Factor XIa = 0,58 nM, Ki de Caliceína plasmática = 20 nM.

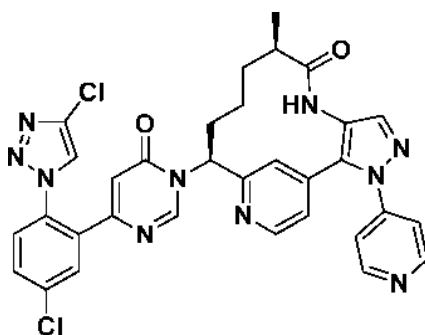
30

35

Ejemplo 242

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-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

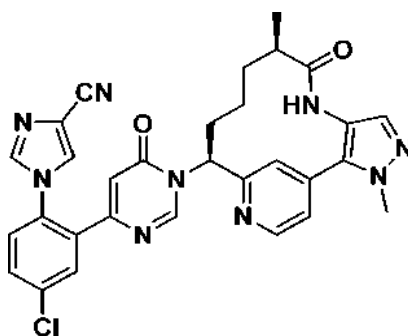
40



(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-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se sintetizó como un producto minoritario (2 mg, 2,4 %) a partir de la reacción para generar (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-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, el Ejemplo 241. MS (ESI) *m/z*: 653,6 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s a, 1H), 8,74 (s a, 2H), 8,65 (s a, 3H), 8,03 - 7,91 (m, 3H), 7,88 - 7,66 (m, 5H), 6,41 (s a, 1H), 5,91 - 5,79 (m, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,45 (s a, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,67 (s a, 2H), 1,54 (s a, 3H), 1,30 (s a, 4H), 1,21 (s a, 4H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,37 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 22 nM, Ki de Calicreína plasmática = 470 nM.

Ejemplo 243

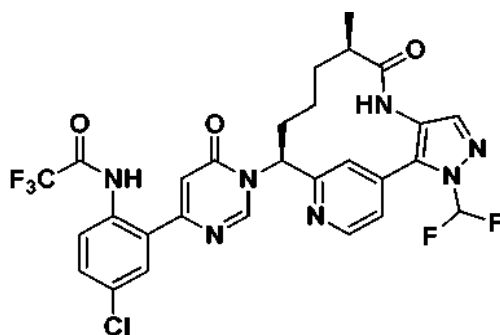
Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo



Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo (9,7 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 231, mediante la sustitución de 1*H*-imidazol con 1*H*-imidazol-4-carbonitrilo (0,012 g, 0,130 mmol). MS (ESI) *m/z*: 580,20 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,11 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,29 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,50 - 0,34 (m, 1H). HPLC analítica (Método B): RT = 8,12 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 53 nM, Ki de Calicreína plasmática = 3.400 nM.

Ejemplo 244

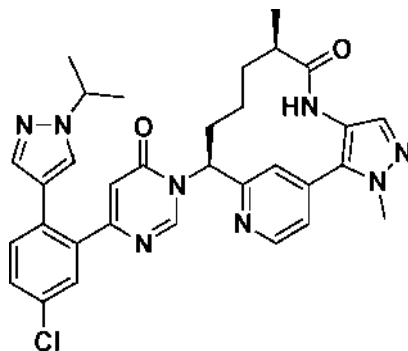
Preparación de N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



N-(4-Cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, usando *N*-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,19 g, 0,60 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 1, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,20 g, 0,60 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30, para dar *N*-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (222 mg, 58 %) en forma de un polvo de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 636,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,83 - 5,70 (m, 1H), 2,55 - 2,40 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 1H), 1,24 - 1,11 (m, 1H), 0,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 10,89 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 3,9 nM, Ki de Caliceína plasmática = 260 nM.

Ejemplo 245

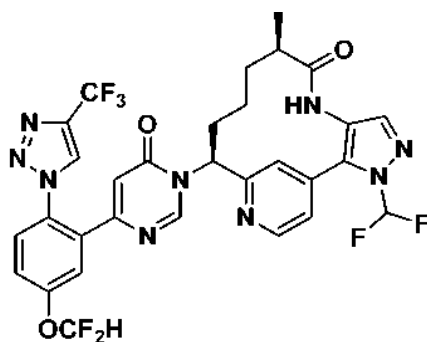
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-{1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il}fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-{1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il}fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15,5 mg, 67 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (11,52 mg, 0,049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 597,4 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,46 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,67 - 1,37 (m, 8H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,80 - 0,64 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,07 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 44 nM, Ki de Caliceína plasmática = 5.600 nM.

Ejemplo 246

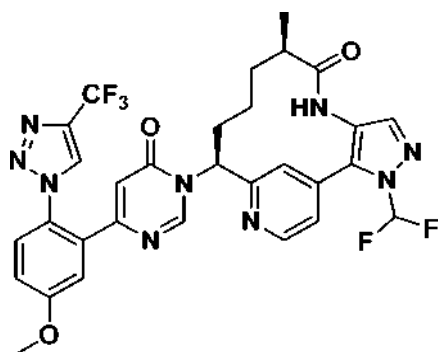
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-(Difluorometoxi)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido se preparó a través del acoplamiento de 6-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol (0,012 g, 0,03 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-ona (0,011 g, 0,03 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. MS *m/z* = 692,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,81 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 6,47 - 6,41 (m, 1H), 5,95 - 5,85 (m, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 1H), 1,52 - 1,24 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,46 - 0,19 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1,8 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 110 nM.

Ejemplo 247

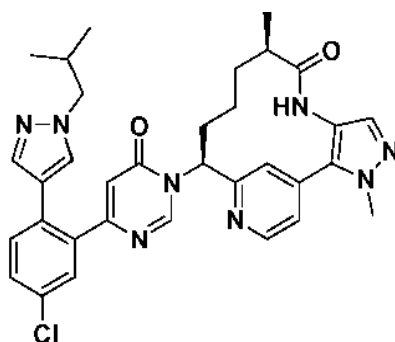
Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-13-{4-(5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-3-(Difluorometil)-13-{4-(5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido se preparó a través del acoplamiento de 6-[5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol (0,012 g, 0,03 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-ona (0,012 g, 0,03 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. MS *m/z* = 656,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 - 9,12 (m, 1H), 8,91 - 8,88 (m, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 1H), 8,47 - 8,43 (m, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,21 - 6,12 (m, 1H), 5,72 - 5,54 (m, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H), 1,29 - 1,00 (m, 2H), 0,65 - 0,58 (d, 3H), 0,20 - 0,04 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1,72 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 7,7 nM, Ki de Calicreína plasmática = 2.400 nM.

Ejemplo 248

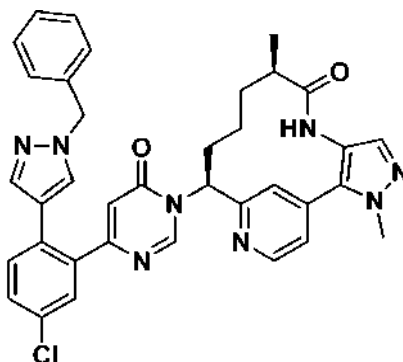
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 5 Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Cloro-2-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7,6 mg, 32 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (12,20 mg, 0,049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 611,4 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 6H), 7,42 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,34 (tt, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 3H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,83 - 0,63 (m, 7H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,63 min, 100 % de pureza; Ki de Factor XIa = 73 nM, Ki de Caliceína plasmática = 8.900 nM.

Ejemplo 249

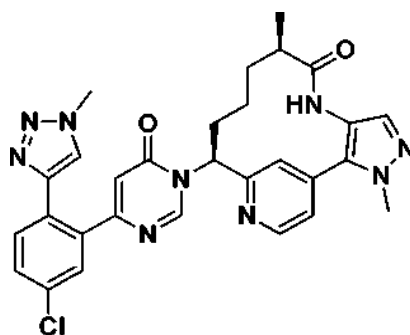
- 15 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[2-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 20 Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[2-(1-Bencil-1*H*-pirazol-4-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2,68 mg, 11 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (13,86 mg, 0,049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 645,4 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 6H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 6,36 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,67 - 1,42 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,76 - 0,60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,90 min, 100 % de pureza; Ki de Factor XIa = 100 nM.

30 Ejemplo 250

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



250A. Preparación de 4-(5-cloro-2-etinilfenil)-6-metoxipirimidina

- 5 Un matraz secado a la llama que contiene 4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-metoxipirimidina (0,520 g, 1,50 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 211, y Pd(PPh₃)₄ (0,087 g, 0,075 mmol) se purgó con Ar durante varios min. Después, se añadieron THF desgasificado (7,50 ml) y tributylestanilacetileno (0,651 ml, 2,25 mmol). La solución de color burdeos transparente resultante se agitó a t. a. Después de 15 h, la reacción de color púrpura oscuro se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color púrpura.
- 10 La purificación por cromatografía de fase normal, usando 0 - 10 % de EtOAc / Hex, dio 4-(5-cloro-2-etinilfenil)-6-metoxipirimidina (0,176 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 244,9 (M + H)⁺.

250B. Preparación de 4-(5-cloro-2-{1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}fenil)-6-metoxipirimidina

- 15 Un vial sellado que contiene una mezcla de TMSN₃ (0,091 ml, 0,61 mmol), 4-(5-cloro-2-etinilfenil)-6-metoxipirimidina (0,050 g, 0,20 mmol), ascorbato de sodio (8,10 mg, 0,041 mmol), y CuSO₄ (3,26 mg, 0,020 mmol) se agitó a 60 °C. Después de 2 h, la reacción de color negro oscuro se enfrió a t. a. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), y la solución turbia se lavó con agua (3 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 0,110 g de producto en bruto como un aceite de color negro.
- 20 La purificación mediante cromatografía de fase normal usando 0 - 40 % de EtOAc / Hex, dio 4-(5-cloro-2-{1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}fenil)-6-metoxipirimidina (0,0191 g, 25 %) en forma de un residuo de color amarillo. MS (ESI) m/z: 374,0 (M + H)⁺.

250C. Preparación de 4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-metoxipirimidina

- 25 A una solución transparente de color amarillo enfriada (0 °C) de 4-(5-cloro-2-{1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}fenil)-6-metoxipirimidina (0,019 g, 0,051 mmol) en THF (0,508 ml) y agua (1,831 µl, 0,102 mmol) se añadió gota a gota TBAF 1,0 M en THF (0,061 ml, 0,061 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y entonces se calentó a t. a. Después de 2 h, se añadió TBAF 1,0 M adicional en THF (0,061 ml, 0,061 mmol). Después de 51 h, se añadió
- 30 TBAF 1,0 M adicional en THF (0,51 ml, 0,51 mmol). Después de 44 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 4-(5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,015 g, 98 %) en forma de un residuo de color amarillo. MS (ESI) m/z: 302,0 (M + H)⁺.

250D. Preparación de 6-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol

- 35 Una solución transparente de color amarillo de 4-(5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,015 g, 0,050 mmol) en AcOH (0,50 ml) y HBr ac. al 48 % (0,28 ml, 2,486 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a t. a. y se concentró entonces para dar un sólido de color pardo. El sólido de color pardo se suspendió en EtOAc y se filtró para dar un sólido de color blanco apagado. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la conversión en base libre con NaHCO₃ sat., 6-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,0090 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 40 MS (ESI) m/z: 288,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,09 (s, 3H).

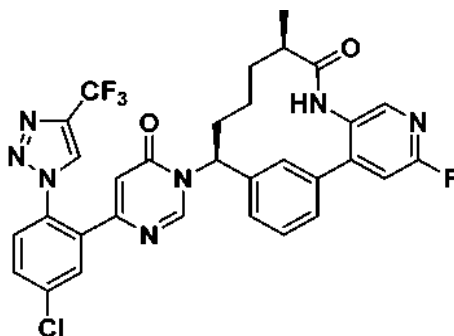
250E. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-Cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0055 g, 25 %) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol con 6-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol.
- 50 MS (ESI) m/z: 570,1 (M + H)⁺ y 572,0 (M + 2 + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,40 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,04 - 5,99 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,79 - 0,64 (m, 1H). HPLC
- 55

analítica (Método A): RT = 6,30 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 11 nM, Ki de Caliceína plasmática = 2.000 nM.

Ejemplo 251

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7), 3,5,15,17-hexaen-9-ona



251A. Preparación de N-(6-fluoro-4-yodopiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

BuLi (11,31 ml, 28,3 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada y enfriada (-78 °C) de (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2 g, 9,42 mmol) y TMEDA (4,27 ml, 28,3 mmol) en Et₂O (47,1 ml). La mezcla se dejó calentar a -10 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se reenfrió a -78 °C y una solución enfriada (-10 °C) de I₂ (4,90 g, 19,32 mmol) en Et₂O (25 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se dejó calentar a t. a. y se agitó durante 2 días. Se añadió NH₄Cl ac. sat. y la mezcla se extrajo con Et₂O y EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color parduzco, que se purificó por cromatografía de fase normal para dar N-(6-fluoro-4-yodopiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,859 g, 27 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 338,9 (M + H)⁺.

251B. Preparación de 6-fluoro-4-yodopiridin-3-amina

A una solución de N-(6-fluoro-4-yodopiridin-3-il)carbamato (400 mg, 1,183 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (4,56 ml, 59,2 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 1 h. La concentración dio trifluoroacetato de 6-fluoro-4-yodopiridin-3-amina (551 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 238,9 (M + H)⁺.

251C. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

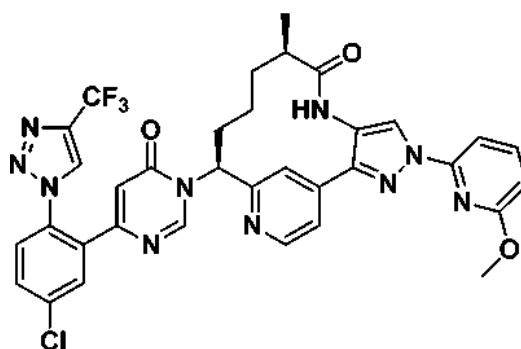
(10*R*,14*S*)-14-Amino-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Producto intermedio 39, mediante la sustitución de 2-bromopiridin-3-amina con 6-fluoro-4-yodopiridin-3-amina. MS (ESI) m/z: 315,4 (M + H)⁺.

251D. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (7,3 mg, 33,7 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (8,8 mg, 0,028 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,83 - 8,79 (m, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,48 (dd, *J* = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,60 - 1,37 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,57 (s a, 1H). MS (ESI) m/z: 639,0 (M + H)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 9,64 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 0,53 nM, Ki de Caliceína plasmática = 71 nM.

Ejemplo 252

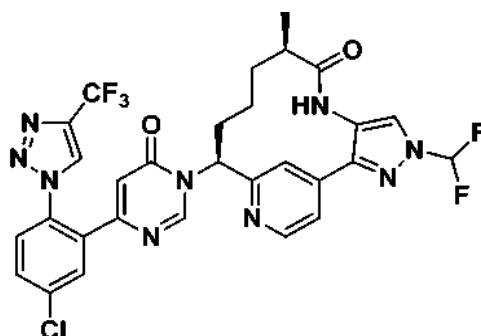
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(9R,13S)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (9,5 mg, 17 %) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 2-yodo-6-metoxipiridina (31 mg, 0,131 mmol) y (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,04 g, 0,066 mmol), tal como se describe en el Ejemplo 196. MS (ESI) m/z: 717,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,71 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,90 (m, 3H), 7,90 - 7,74 (m, 2H), 7,68 - 7,49 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,01 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,79 (s a, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 2H), 1,85 (s a, 1H), 1,58 (s a, 1H), 1,42 (s a, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,57 (s a, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 2,07 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 23 nM, Ki de Caliceína plasmática = 1.100 nM.

Ejemplo 253

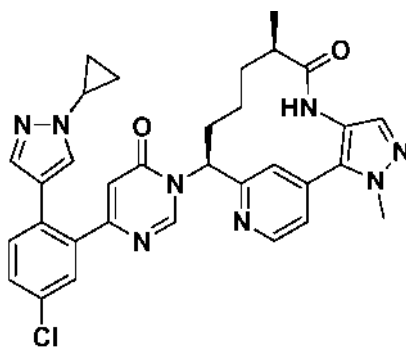
Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(9R,13S)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 196, (0,02 g, 0,033 mmol), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (50 mg, 0,33 mmol), CS₂CO₃ (0,021 g, 0,066 mmol) y DMF (2 ml) se añadieron a un vial para microondas de 5 ml. La reacción se calentó a 130 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (2 mg, 8 %). MS (ESI) m/z: 660,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,92 - 7,68 (m, 4H), 7,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,12 - 5,90 (m, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 1H), 2,24 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,61 - 0,38 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,82 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 8 nM, Ki de Caliceína plasmática = 360 nM.

Ejemplo 254

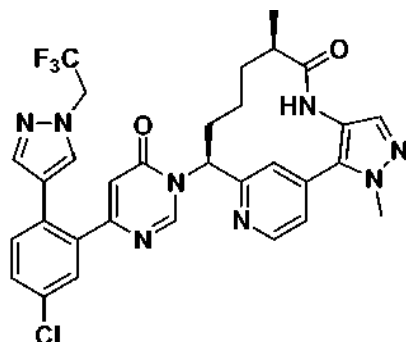
Preparación de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-Cloro-2-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 43 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (11,42 mg, 0,049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 595,4 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 - 7,46 (m, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,35 (tt, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 2H), 1,04 - 0,97 (m, 7H), 0,79 - 0,64 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,82 min, 99,9 % de pureza; Ki de Factor Xla = 8 nM, Ki de Caliceína plasmática = 1.700 nM.

Ejemplo 255

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



255A. Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol

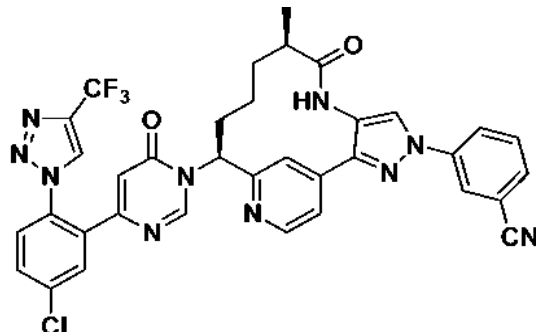
A una solución agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (100 mg, 0,515 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (252 mg, 0,773 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,144 ml, 1,031 mmol) a t. a. Después de agitar a 100 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se repartió entre EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol (0,111 g, 78 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 277,4 (*M* + *H*)⁺.

255B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10,6 mg, 43 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 49, mediante la sustitución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol (13,47 mg, 0,049 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 255A. MS (ESI) *m/z*: 637,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,79 - 0,64 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,26 min, 99,5 % de pureza; Ki de Factor Xla = 52 nM, Ki de Caliceína plasmática = 5.500 nM.

Ejemplo 256

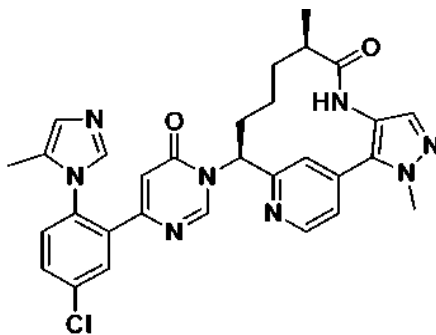
Preparación de 3-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]benzonitrilo



Trifluoroacetato de 3-[(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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]benzonitrilo se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 3-yodobenzonitrilo (3,97 mg, 0,017 mmol) para dar trifluoroacetato de 3-[(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-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]benzonitrilo (4,5 mg, 33 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (s, 1H), 8,76 - 8,65 (m, 2H), 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,84 - 7,69 (m, 4H), 7,63 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,98 (s a, 1H), 2,78 (s a, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,85 (s a, 1H), 1,56 (s a, 1H), 1,41 (s a, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,55 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 677,1 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método B): RT = 1,91 min, pureza = 100,0 %; Ki de Factor Xla = 2,0 nM, Ki de Calicreína plasmática = 30 nM.

Ejemplo 257

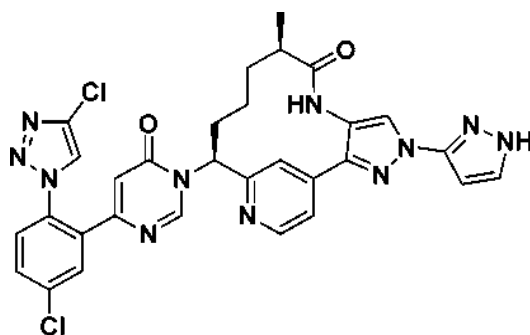
Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2,3 mg, 9 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 231, mediante la sustitución de 1*H*-imidazol con 4-metil-1*H*-imidazol (10,68 mg, 0,130 mmol). MS (ESI) *m/z*: 569,20 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,89 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 6,41 (s a, 1H), 5,86 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,52 - 1,27 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,50 - 0,37 (m, 1H). HPLC analítica (Método B): RT = 1,49 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 7.500 nM.

Ejemplo 258

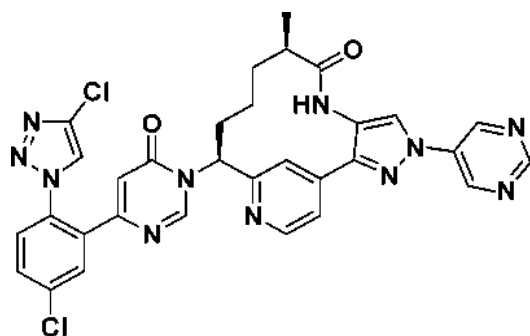
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(1*H*-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



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-4-(1*H*-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 3-yodo-1-tritil-1*H*-pirazol (18,9 mg, 0,043 mmol) seguido de desprotección usando 50 % de TFA en DCM y Et₃SiH como un neutralizante para producir 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-4-(1*H*-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (4,8 mg, 3,2 μmol, 6 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,76 - 8,69 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,02 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,97 (s a, 1H), 2,76 (s a, 1H), 2,27 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,84 (s a, 1H), 1,55 (s a, 1H), 1,41 (s a, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,56 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 642,3 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método B): RT = 1,51 min, pureza = 100,0 %; Ki de Factor XIa = 0,29 nM, Ki de Calicreína plasmática = 18 nM.

Ejemplo 259

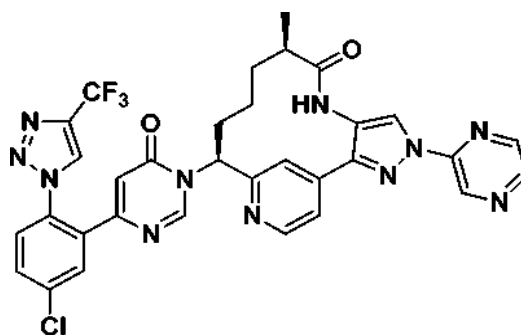
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



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-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-yodopirimidina (21,4 mg, 0,104 mmol) para dar 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-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 36 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,58 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,20 (s, 1H), 8,85 - 8,72 (m, 3H), 8,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,65 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,02 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,58 (s a, 1H), 1,43 (s a, 1H), 0,99 - 0,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,56 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 654,6 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,96 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor XIa = 0,63 nM, Ki de Calicreína plasmática = 17 nM.

Ejemplo 260

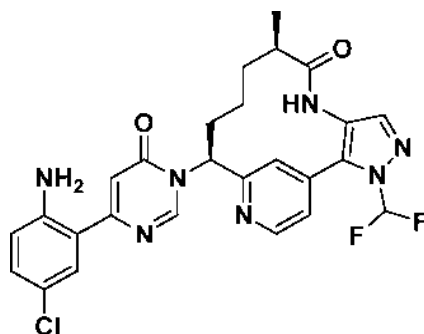
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(pirazin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



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)-9-metil-4-(pirazin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (9,0 mg, 34 %) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 2-yodopirazina (6,75 mg, 0,033 mmol) y (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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20,0 mg, 0,033 mmol), tal como se describe en el Ejemplo 196. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,76 - 8,65 (m, 2H), 8,63 - 8,56 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 16,5 Hz, 2H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,27 - 6,98 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,03 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,79 (s a, 1H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 1,83 (s a, 1H), 1,56 (s a, 1H), 1,42 (s a, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,52 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 688,0 [*M* + *H*]⁺. HPLC analítica (Método B): RT = 1,923 min, pureza = >100,0 %; Ki de Factor Xla = 2,6 nM, Ki de Calicreína plasmática = 54 nM.

Ejemplo 261

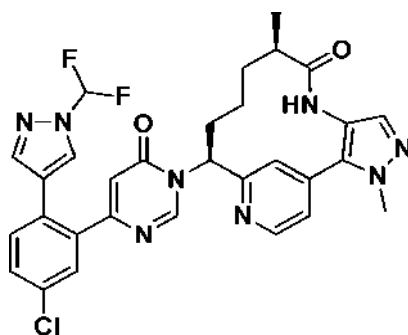
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



N-(4-Cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 244, (0,2 g, 0,31 mmol) se disolvió en HCl 1,25 M en MeOH (5 ml, 6,25 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 h, se enfrió entonces a t. a. y se concentró a sequedad. El producto se purificó por recristalización a partir de CH₃CN-H₂O para dar (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (160 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 540,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 57,75 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,49 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 4,92, 0,85 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,80, 2,51 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,73 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 5,95 (dd, 12,17, 3,13 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,34 (tm, *J* = 12,83 Hz, 1H), 2,08 (tm, *J* = 13,09 Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,87 Hz, 3H), 0,39 (br-s, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,75 min, pureza = 94 %; Ki de Factor Xla = 170 nM, Ki de Calicreína plasmática = 5.700 nM.

Ejemplo 262

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



262A. Preparación de 6-(3-cloro-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol

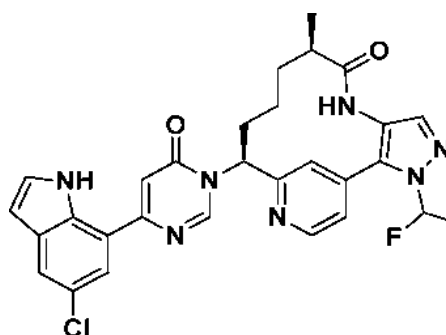
- 5 6-(3-Cloro-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,032 g, 85 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 140A y 140B, mediante la sustitución de 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0,08 g, 0,267 mmol) con 4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,1 g, 0,315 mmol). MS (ESI) m/z: 341,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (t, J = 59,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H).

262B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(3-cloro-6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- 15 Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(3-Cloro-6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11,7 mg, 36 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (22,8 mg, 0,067 mmol) con 6-(3-cloro-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (14,79 mg, 0,043 mmol). MS (ESI) m/z: 623,6 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,28 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,04 (dd, J = 12,7, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,36 (tt, J = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,66 - 1,45 (m, 2H), 1,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,83 - 0,66 (m, 1H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ 77,75 (s), -96,25 (s), -117,96 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8,18 min, 98,0 % de pureza; Ki de Factor XIa = 4,5 nM, Ki de Caliceína plasmática = 340 nM.

Ejemplo 263

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



263A. Preparación de 6-(5-cloro-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol

- 35 6-(5-Cloro-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol se preparó de una forma similar a como se describe para Ejemplo 207C mediante la sustitución de 4-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol con 7-bromo-5-cloro-1H-indol. MS (ESI) m/z: 246 (M + H)⁺.

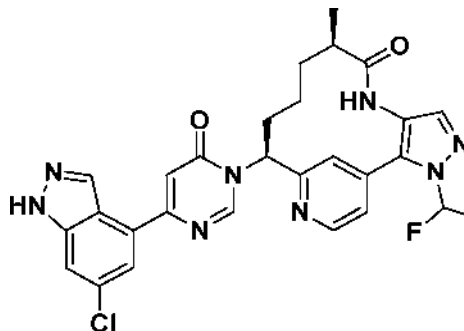
- 40 263B. Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-Cloro-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-Cloro-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (0,61 mg, 1,3 %) de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol y

(9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 564 (*M* + *H*)⁺ y 566 (*M* + 2 + *H*)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 9,71 min, pureza = >90 %; Ki de Factor Xla = 4.600 nM.

5 Ejemplo 264

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



264A. Preparación de 6-(6-cloro-1*H*-indazol-4-il)pirimidin-4-ol

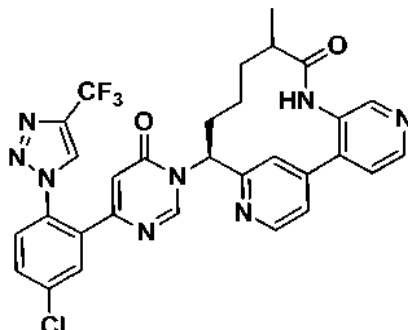
6-(6-Cloro-1*H*-indazol-4-il)pirimidin-4-ol se preparó de una forma similar a como se describe para Ejemplo 207C mediante la sustitución de 4-bromo-6-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol con 4-bromo-6-cloro-1*H*-indazol. MS (ESI) *m/z*: 247 (*M* + *H*)⁺.

264B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(6-cloro-1*H*-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(6-Cloro-1*H*-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 9,4 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(6-cloro-1*H*-indazol-4-il)pirimidin-4-ol y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) *m/z*: 565 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 4H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,93 - 1,87 (m, 1H), 1,47 - 1,42 (m, 1H), 1,34 - 1,29 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,32 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 260 nM.

Ejemplo 265

Preparación de trifluoroacetato de (14*S*)-14-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



265A. Preparación de ácido (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, trifluoroacetato

A una solución de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,198 g, 5,30 mmol) y (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,0 g, 3,54 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 23, en DMSO (10 ml) se añadió KOAc (1,041 g, 10,61 mmol) bajo una atmósfera de Ar. Producto de adición de PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (0,289 g, 0,354 mmol) y la mezcla se purgó con Ar durante 10 min más se agitó entonces a 85 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa

se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite de color oscuro se purificó por cromatografía de fase inversa para dar, después de la concentración y la liofilización, trifluoroacetato de ácido (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico (1,05 g, 2,59 mmol, 73,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 293,2 (M + H)⁺.

265B. Preparación de (1-(3'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo.

A una solución de ácido (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, trifluoroacetato (1,0 g, 2,462 mmol) y 4-bromopiridin-3-amina (0,511 g, 2,95 mmol) en dioxano (17 ml) se añadió Na₂CO₃ ac. 2 M (4,92 ml, 9,85 mmol). La mezcla se purgó con una corriente de Ar durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,285 g, 0,246 mmol) y la reacción se irradió a 120 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para dar (1-(3'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,736 g, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) m/z: 341,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,79 - 5,68 (m, 1H), 5,62 - 5,52 (m, 1H), 5,11 - 5,04 (m, 2H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 3,83 (s a, 2H), 2,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

265C. Preparación de ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (1-(3'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (736 mg, 2,16 mmol) en EtOAc (21,6 ml) se añadió ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (303 mg, 3,03 mmol). Después de enfriar a 0 °C, se añadió piridina (0,525 ml, 6,49 mmol) seguido de T3P® / 50 % de EtOAc (2,57 ml, 4,32 mmol) gota a gota. La reacción se calentó lentamente a t. a. durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para dar de ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (815 mg, 89 %). MS (ESI) m/z: 423,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 5,80 (ddd, J = 17,1, 10,1, 8,3 Hz, 1H), 5,74 - 5,66 (m, 1H), 5,54 - 5,48 (m, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 4H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 3,08 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31 - 1,28 (m, 3H).

265D. Preparación de N-[(11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 0,947 mmol) en DCM recién abierto y desgasificado (500 ml) se añadió *p*-TsOH·H₂O (378 mg, 1,988 mmol). Una corriente de N₂ se burbujeó durante 10 min antes de calentar la solución a 40 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, catalizador de Grubbs de 2ª generación (201 mg, 0,237 mmol) se disolvió en DCM desgasificado (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción gota a gota y el calentamiento continuó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con K₂HPO₃ 1,5 M (30 ml) seguido de la separación de la fase orgánica y la concentración. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa y la concentración de las fracciones de producto. El residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó mediante el paso a través de cartuchos de resina de NaHCO₃ (2 x) y la concentración del filtrado para dar N-[(11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (24,6 mg, 6,59 % de rendimiento) en forma de una película de color pardo. MS (ESI) m/z: 395 (M + H)⁺.

265E. Preparación de N-[(14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

PtO₂ (0,018 g, 0,079 mmol) se añadió a una solución en agitación de N-[(11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,031 g, 0,079 mmol) en EtOH (3 ml) y se sometió a una atmósfera de H₂ (55 psi) durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró para dar N-[(14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de una película de color pardo (se supuso que el rendimiento es cuantitativo). MS (ESI) m/z: 397 (M + H)⁺.

265F. Preparación de (14S)-14-amino-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

TFA (0,18 ml, 2,35 mmol) se añadió a una solución en agitación de N-[(14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (31 mg, 0,078 mmol). Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo placed al vacío durante una noche. El residuo se disolvió en MeOH, se pasó un cartucho de resina de NaHCO₃, y se concentró para dar (14S)-14-amino-10-metil-

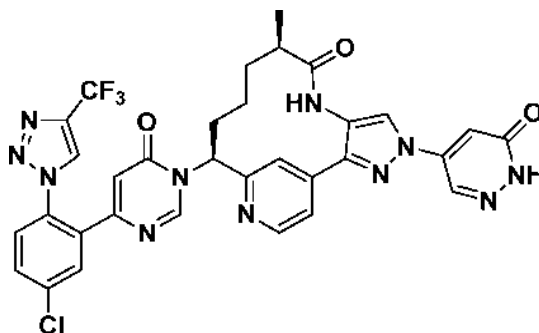
5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona en forma de una película de color pardo. El material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI) m/z : 297,3 (M + H)⁺.

265G. Preparación de (14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-onatrifluoroacetato

(14S)-14-(4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato se preparó (10,4 mg, 16,5 %) de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando (14S)-14-amino-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona y 6-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15. El compuesto existe como una mezcla diastereomérica aparente de acuerdo con los datos de RMN. MS (ESI) m/z : 621,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 - 8,81 (m, 4H), 8,75 - 8,69 (m, 3H), 8,07 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,79 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,49 - 6,45 (m, 2H), 6,09 (dd, J = 12,4, 4,7 Hz, 1H), 5,94 - 5,83 (m, 2H), 4,61 (dd, J = 15,2, 9,7 Hz, 1H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,03 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,28 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 2H). HPLC analítica (Método A): RT = 5,22 min, pureza = 98 %.

Ejemplo 267

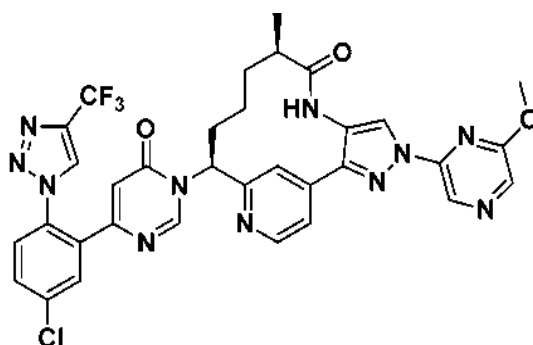
Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



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)-9-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (2,8 mg, 10 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-yodopiridazin-3(2H)-ona (7,28 mg, 0,033 mmol) y (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20,0 mg, 0,033 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 196. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,00 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,00 (s a, 1H), 2,78 (s a, 1H), 2,24 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,55 (s a, 1H), 1,40 (s a, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,48 (s a, 1H). MS (ESI) m/z : 704,0 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método B): RT = 1,735 min, pureza = 98,0 %; Ki de Factor Xla = 0,21 nM, Ki de Caliceína plasmática = 9 nM.

Ejemplo 268

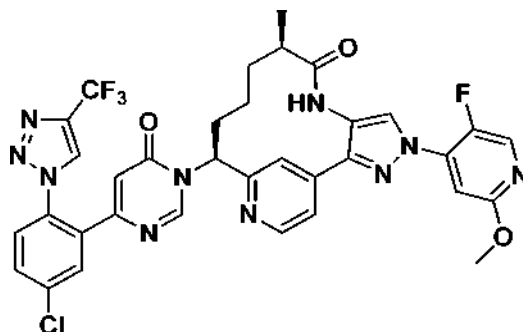
Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipirazin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



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)-4-(6-metoxipirazin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (10,9 mg, 16 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 2-yodo-6-metoxipirazina (19,35 mg, 0,082 mmol) y (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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (50,0 mg, 0,082 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 196. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,21 - 6,93 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,00 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,75 (s a, 1H), 2,31 - 2,14 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,53 (s a, 1H), 1,37 (s a, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,52 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 718,0 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método B): RT = 2,06 min, pureza = 100,0 %; Ki de Factor Xla = 9 nM, Ki de Calicreína plasmática = 260 nM.

Ejemplo 269

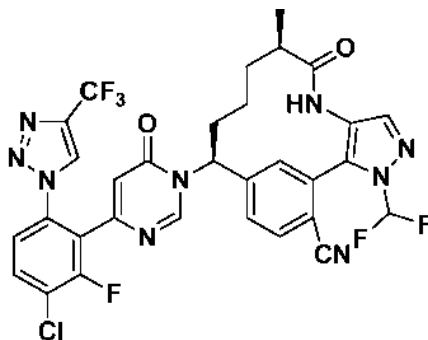
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



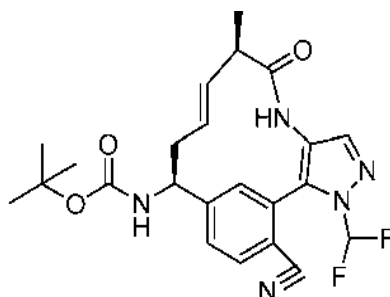
(9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (6,6 mg, 19 %) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-fluoro-4-yodo-2-metoxipiridina (21 mg, 0,082 mmol) y (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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,025 g, 0,041 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 196. MS (ESI) *m/z*: 735,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,12 - 5,90 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,79 (s a, 1H), 2,27 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H), 1,84 (s a, 1H), 1,57 (s a, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,68 - 0,41 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 2,09 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 7,4 nM, Ki de Calicreína plasmática = 280 nM.

Ejemplo 270

Preparación 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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-17-carbonitrilo

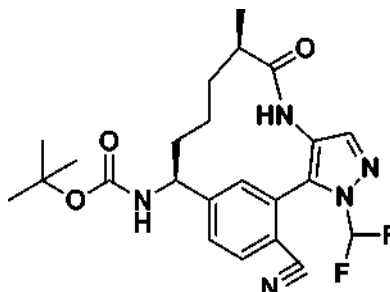


270A. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *tert*-butilo



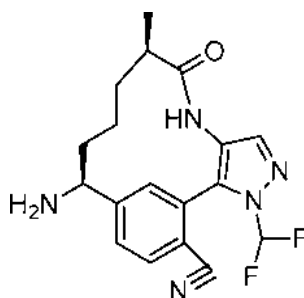
N-[(9R,10E,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0,02 g, 45 %), una película de color oscuro, se preparó de la misma forma que se describe para el Producto intermedio 35D, sustituyendo 3-bromobenzaldehído por 2-bromo-4-formilbenzonitrilo. LCMS (ESI) m/z: 458,6 (M + H)⁺.

270B. Preparación de N-[(9R,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo



N-[(9R,10E,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0,044 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió PtO₂ (0,005 g, 0,022 mmol) y la reacción se hidrogenó a 55 psi durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. Al producto se añadió DCM (2 ml), TEA (6,09 µl, 0,044 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (74,2 mg, 0,175 mmol). Después de 1 h a t. a., la reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃ ac. sat., y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar N-[(9R,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg 100 %). MS (ESI) m/z: 460,5 (M + H)⁺.

270C. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-17-carbonitrilo



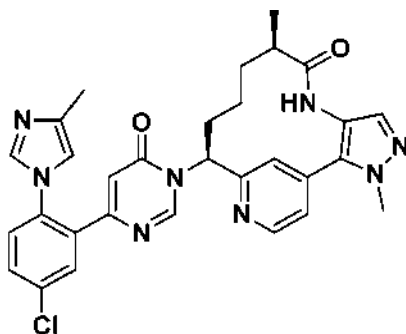
A N-[(9R,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0,044 mmol) se añadió dioxano (1 ml) seguido de 1 ml de HCl 4 N en dioxano. Después de 3 h, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM / MeOH y se filtró a través de un cartucho básico. La concentración del filtrado dio (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-17-carbonitrilo (12 mg, 80 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/z: 360,4 (M + H)⁺.

270D. Preparación 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-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-17-carbonitrilo

(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-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-17-carbonitrilo (2,2 mg, 9,6 %) se preparó de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 56 mediante el uso de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaeno-17-carbonitrilo. MS (ESI) *m/z*: 683,9 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,22 (s a, 1H), 2,00 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,44 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,62 (s a, 1H). HPLC analítica (Método C) RT = 1,93 min, pureza = 100 % como una mezcla de diastereómeros; Ki de Factor Xla = 0,35 nM, Ki de Caliceína plasmática = 84 nM.

Ejemplo 271

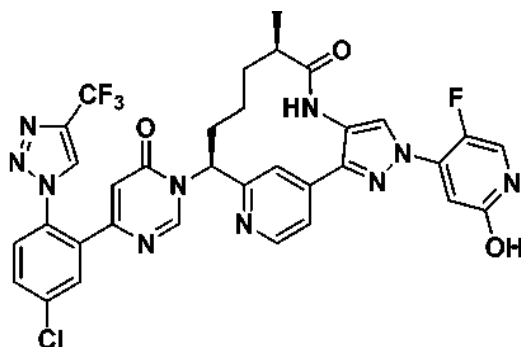
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11,7 mg, 45 % de rendimiento) era un producto mayoritario que se aisló a partir de la preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(5-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, el Ejemplo 257. MS (ESI) *m/z*: 569,20 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (s, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,90 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 4H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,53 - 0,38 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,14 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 90 nM, Ki de Caliceína plasmática = 4.600 nM.

Ejemplo 272

Preparación 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)-4-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

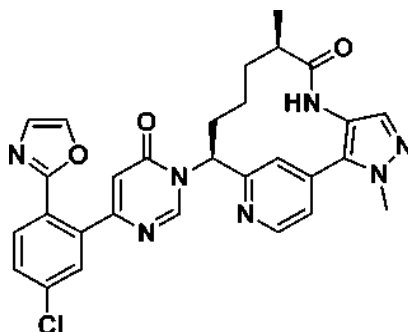


(9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 269, (0,02 g, 0,027 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se añadió HCl conc. (500 µl, 6,00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. Después de este tiempo, los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar (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)-4-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (5,3 mg, 26 %). MS (ESI) *m/z*:

721,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,14 - 5,94 (m, 1H), 2,79 (s a, 1H), 2,27 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,64 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,64 - 0,42 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,68 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 0,73 nM, Ki de Calicreína plasmática = 130 nM.

Ejemplo 274

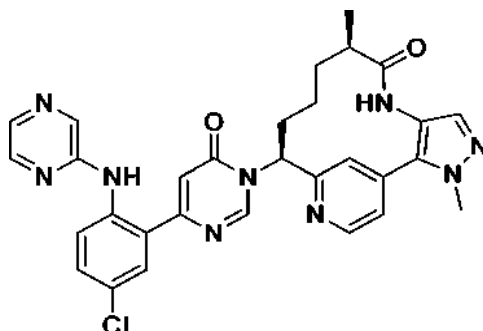
Preparación de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A una solución de dioxano desgasificado (1 ml) de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0,033 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 211, se añadió 2-(tributilstannil)oxazol (11,65 mg, 0,033 mmol), seguido de la adición de Pd(Ph₃P)₄ (3,76 mg, 3,25 μmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h, se enfrió entonces a t. a. y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2,38 mg, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 556,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,05 (dd, J = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 2H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,77 - 0,62 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,13 min, 99,0 % de pureza; Ki de Factor Xla = 100 nM, Ki de Calicreína plasmática = 4.500 nM.

Ejemplo 275

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

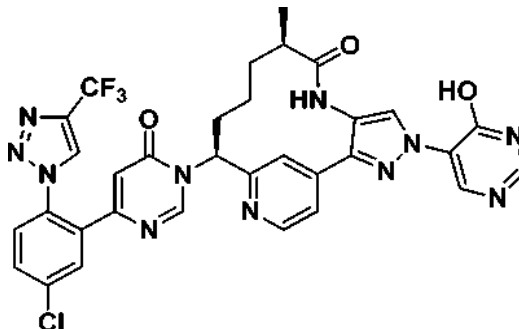


Un vial para microondas sellado que contiene clorhidrato de (9R,13S)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,01 g, 0,017 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 313, 2-bromopirazina (5,51 mg, 0,035 mmol) y EtOH (1 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 30 min, se enfrió a t. a., y se concentró. Al residuo se añadieron Cs₂CO₃ (0,030 g, 0,093 mmol), Pd(OAc)₂ (1,05 mg, 4,66 μmol), Xantphos (5,39 mg, 9,31 μmol) y 2-bromopirazina (5,51 mg, 0,035 mmol), seguido de dioxano (0,931 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 10 min. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió a t. a. y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-[(pirazin-2-il)amino]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2,95 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI)

m/z: 582,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 2H), 8,08 (dd, J = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,02 (dd, J = 12,1, 4,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,68 - 1,44 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,06 min, 94,0 % de pureza; Ki de Factor Xla = 560 nM.

Ejemplo 276

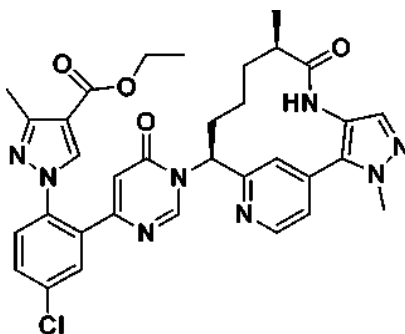
Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(4-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



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)-4-(4-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 296, para dar 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)-4-(4-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (3,82 mg, 4,44 μmol, 42 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,82 - 7,69 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,87 (s a, 1H), 2,29 (s a, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,76 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,59 (s a, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (s a, 1H). MS (ESI) m/z: 704,5 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,04 min, pureza = >95,0 %; Ki de Factor Xla = 2,4 nM, Ki de Caliceína plasmática = 70 nM.

Ejemplo 277

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

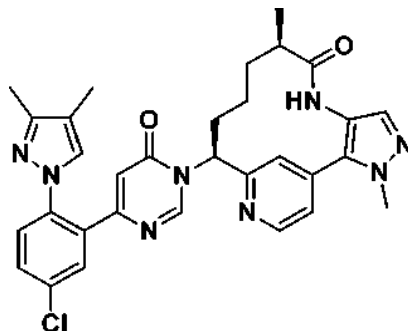


A una suspensión de il 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,51 mg, 0,023 mmol), K₃PO₄ (9,79 mg, 0,046 mmol) y (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-yodofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14 mg, 0,023 mmol) en dioxano (0,24 ml) se añadió (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,619 mg, 0,011 mmol). La mezcla se purgó con Ar, se añadió CuI (0,434 mg, 2,277 μmol), y el vial se cerró herméticamente. La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil}-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato trifluoroacetato de etilo (3,21 mg, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 641,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,02 - 5,95 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 4,07 - 4,01 (m, 3H), 2,70 (td, J = 6,7, 3,2 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,34 - 1,26 (m, 3H), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,46 min, 94 % de

pureza; Ki de Factor Xla = 170 nM, Ki de Calicreína plasmática = 2.700 nM.

Ejemplo 278

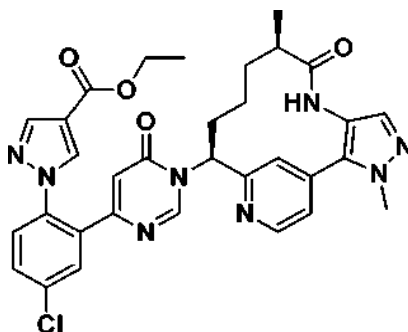
- 5 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 10 Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-Cloro-2-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,85 mg, 5 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 277, mediante la sustitución de 3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo con 3,4-dimetil-1*H*-pirazol (2,189 mg, 0,023 mmol). MS (ESI) *m/z*: 583,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,02 - 5,94 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,71 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,93 (s, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,68 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,78 min, 92 % de pureza; Ki de Factor Xla = 540 nM.

20 Ejemplo 279

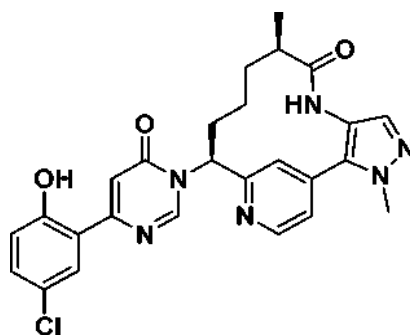
Preparación de 1-(4-cloro-2-[1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



- 25 1-(4-cloro-2-[1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato trifluoroacetato de etilo (9,9 mg, 56 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 277, mediante la sustitución de 3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo con 1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,19 mg, 0,023 mmol). MS (ESI) *m/z*: 627,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,86 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,98 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,28 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (td, *J* = 6,1, 3,3 Hz, 1H), 2,30 (tt, *J* = 12,7, 4,4 Hz, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (ddd, *J* = 15,0, 9,8, 5,5 Hz, 1H), 1,32 (t, *J* = 1 7,2 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,06 min, 99 % de pureza; Ki de Factor Xla = 2,2 nM, Ki de Calicreína plasmática = 960 nM.

Ejemplo 280

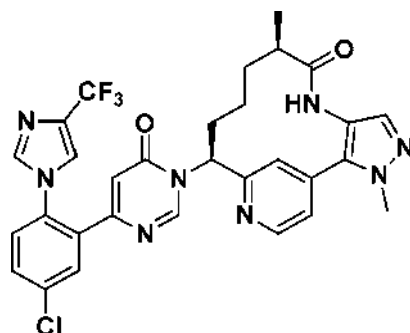
- 40 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



La mezcla de 1H-imidazol (2,21 mg, 0,033 mmol), Pd(OAc)₂ (0,73 mg, 3,25 μ mol) y CuI (0,012 g, 0,065 mmol) en DMF (1,63 ml) se purgó con Ar (3 x), y entonces se añadió (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,02 g, 0,033 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 211. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 140 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió a t. a. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,76 mg, 9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 505,6 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 12,9, 4,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,35 (tt, J = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,68 - 1,45 (m, 2H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,76 - 0,61 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,47 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 57 nM, Ki de Caliceína plasmática = 180 nM.

Ejemplo 281

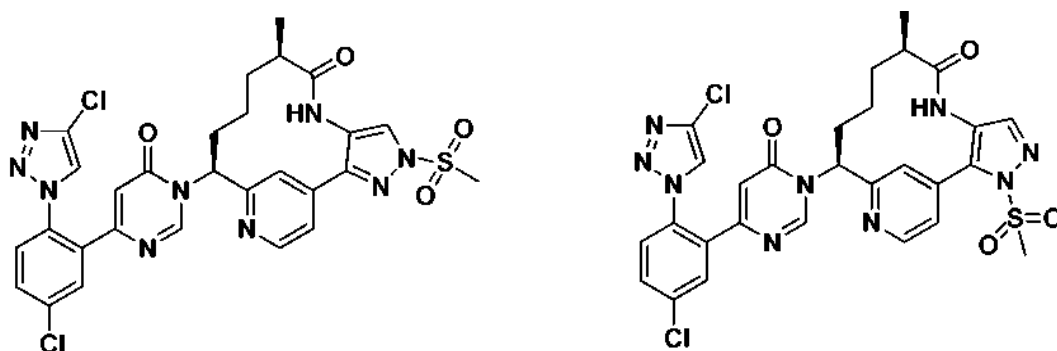
Preparación de (9R,13S)-13-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 15 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 231, mediante la sustitución de 1H-imidazol con 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,018 g, 0,130 mmol). MS (ESI) m/z: 623,25 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,99 (dd, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,70 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,76 - 0,60 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,58 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 73 nM, Ki de Caliceína plasmática = 4.700 nM.

Ejemplo 282

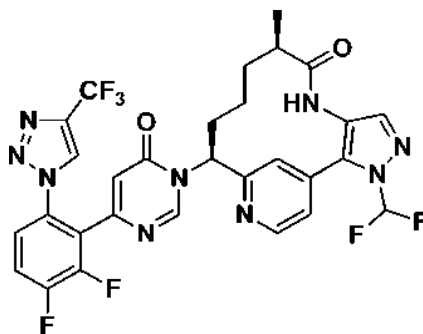
Preparación de (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-metanosulfonil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, y Preparación de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-metanosulfonil-9-metil-3,4,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



A una solución de color rosa pálido transparente enfriada (0 °C) 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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,010 g, 0,014 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 101, y piridina (0,012 ml, 0,145 mmol) se añadió MsCl (1,1 µl, 0,014 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y entonces la reacción se calentó a t. a. Después de 1 h a t. a., se añadió TEA (0,020 ml, 0,145 mmol) seguido de MsCl (1,1 µl, 0,014 mmol). Después de 3 h, se añadió TEA adicional (0,020 ml, 0,145 mmol) seguido de MsCl adicional (5,5 µl, 0,070 mmol). Después de 1 h, la reacción se detuvo, se diluyó con EtOAc y se lavó con K₂HPO₄ 1,5 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo de color amarillo. La purificación por cromatografía de fase inversa, dio después de la concentración y liofilización una mezcla 1 : 1 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}-4-metanosulfonil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona y 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-metanosulfonil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0020 g, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 654,0 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 8,34 - 8,32 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 4H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 3H), 7,62 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,38 - 6,36 (m, 2H), 6,13 - 6,06 (m, 1H), 5,99 - 5,93 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 3H), 2,07 - 1,90 (m, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,80 - 0,61 (m, 2H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,98 y 8,11 min, pureza = 96,9 %; Ki de Factor Xla = 1,2 nM, Ki de Caliceína plasmática = 290 nM.

Ejemplo 283

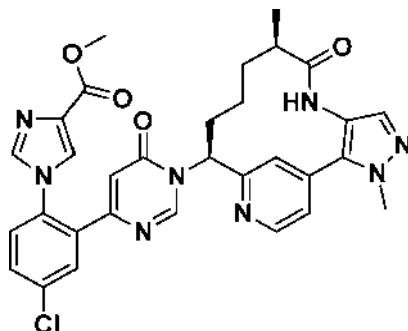
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-(4-(2,3-Difluoro-6-[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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido se preparó a través del acoplamiento de 6-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,007 g, 0,02 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,07 g, 0,02 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. MS *m/z* = 662,1(*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 - 9,30 (m, 1H), 9,15 - 9,11 (m, 1H), 8,74 - 8,71 (m, 1H), 8,63 - 8,59 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 6,62 - 6,58 (m, 1H), 5,88 - 5,73 (m, 1H), 2,63 - 2,50 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,46 - 1,16 (m, 2H), 0,84 - 0,70 (d, 3H), 0,37 - 0,17 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1,73 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 2 nM, Ki de Caliceína plasmática = 570 nM.

Ejemplo 284

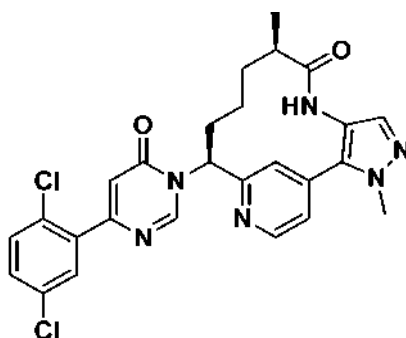
Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo



1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato trifluoroacetato de metilo (10 mg, 24 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 231, mediante la sustitución de 1*H*-imidazol con 1*H*-imidazol-4-carboxilato clorhidrato (0,025 g, 0,195 mmol). MS (ESI) *m/z*: 613,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,96 (dd, *J* = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,67 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,10 min, 99,9 % de pureza; Ki de Factor Xla = 16 nM, Ki de Caliceína plasmática = 1.800 nM.

Ejemplo 285

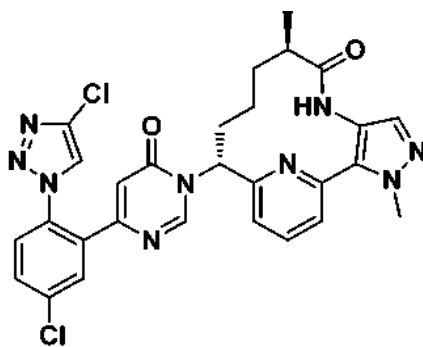
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2,5-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2,5-Diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4,3 mg, 13 % de rendimiento) era un producto minoritario que se aisló a partir de la 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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo, el Ejemplo 284. MS (ESI) *m/z*: 523,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 12,1, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,38 (tt, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,68 - 1,45 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,70 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,29 min, 98,6 % de pureza; Ki de Factor Xla = 50 nM, Ki de Caliceína plasmática = 770 nM.

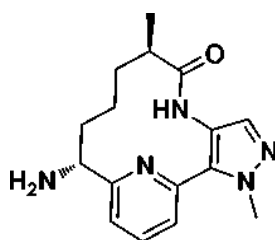
Ejemplo 286

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



286A. Preparación de (9R,13R)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

5



(9R,13R)-13-Amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 100 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el
10 Producto intermedio 28, mediante la sustitución de (S)-2-metil-N-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (el Diastereómero B) con (S)-2-metil-N-[(1R)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)]piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2-sulfonamida (el Diastereómero A). MS (ESI) m/z: 300,5 (M + H)⁺.

286B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13R)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

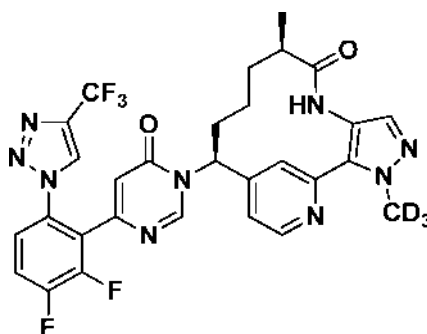
15

Trifluoroacetato de (9R,13R)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7,2 mg, 19 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]pirimidin-4-ol (15,4 mg, 0,050 mmol) y (9R,13R)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, (15 mg, 0,050 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 286A. MS (ESI) m/z: 590,25 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,94 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (dd, J = 12,4, 2,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91 (s, 1H),
25 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,74 (dt, J = 11,4, 5,8 Hz, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (m, 1H). HPLC analítica (Método B): RT 1,64 min, pureza = 95 %; Ki de Factor XIa = 1.800 nM.

Ejemplo 287

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

30



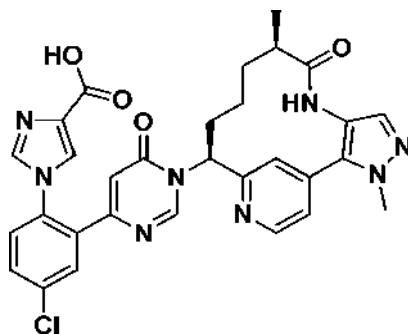
(9R,13S)-13-(4-(2,3-Difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3 mg, 27 % de rendimiento)

35

en forma de un sólido se preparó a través del acoplamiento de 6-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,005 g, 0,015 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(²H₃)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,004 g, 0,015 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU tal como se describe en el Ejemplo 56. MS *m/z* = 629,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 - 9,26 (m, 1H), 9,23 - 9,17 (m, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 1H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 5,65 - 5,48 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 2H), 1,99 - 1,76 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,32 - 1,19 (m, 1H), 1,15 - 1,06 (d, 3H), 1,01 - 0,91 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1,55 min, pureza = 94 %; Ki de Factor Xla = 4 nM, Ki de Caliceína plasmática = 520 nM.

Ejemplo 288

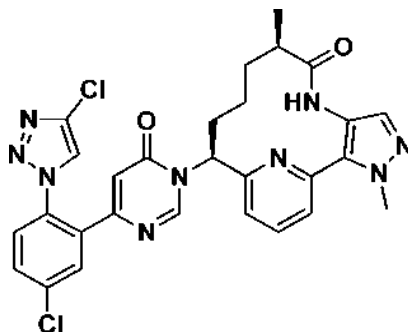
Preparación de ácido 1-(4-cloro-2-[1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



A la solución de 1-(4-cloro-2-[1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo (0,008 g, 9,51 μmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 284, en MeOH (1 ml) se añadió 1 N NaOH (0,057 ml, 0,057 mmol). Después de agitar a t. a. durante 24 h, la reacción se interrumpió con unas gotas de TFA. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (4,8 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 599,5 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,71 - 8,66 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,97 (dd, *J* = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,65 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,79 - 0,62 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 5,13 min, 99,5 % de pureza; Ki de Factor Xla = 3,7 nM, Ki de Caliceína plasmática = 450 nM.

Ejemplo 289

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

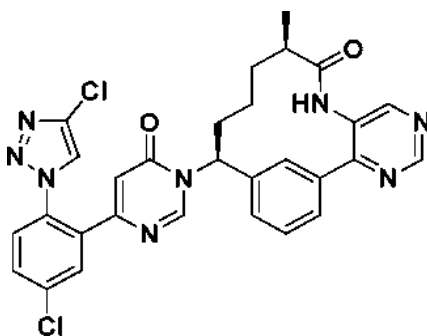


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1,8 mg, 5 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (15,4 mg, 0,050 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, 15 mg, 0,050 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 28. MS (ESI) *m/z*: 590,25 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,75

(dd, $J = 8,1, 6,0$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método B): RT 1,59 min, pureza = 93 %; K_i de Factor Xla = 2,3 nM, K_i de Caliceína plasmática = 380 nM.

Ejemplo 290

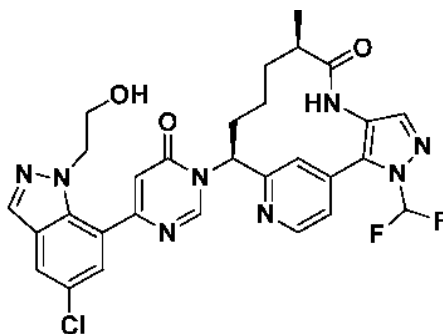
Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,004 g, 28 %) se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 206 mediante el uso de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 38, y 4-bromopirimidin-5-amina que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 38B. MS (ESI) m/z : 587,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 13,0, 3,7$ Hz, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,12 min, pureza > 99 %; K_i de Factor Xla = 2,4 nM, K_i de Caliceína plasmática = 150 nM.

Ejemplo 292

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



292A y 292B. Preparación de 7-bromo-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indazol, y 7-bromo-5-cloro-2-(2-metoxietil)-2*H*-indazol

A una suspensión de 7-bromo-5-cloro-1*H*-indazol (2,0 g, 8,64 mmol) y K₂CO₃ (5,97 g, 43,2 mmol) en DMSO (9,97 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,812 ml, 8,64 mmol) a t. a. bajo una atmósfera inerte de Ar. Después de 14 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla de regioisómeros en bruto (1 : 1) se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar 7-bromo-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1*H*-indazol como el primer isómero de elución (menos polar) (0,766 g, 30 %) y 7-bromo-5-cloro-2-(2-metoxietil)-2*H*-indazol como el último isómero de elución (más polar) (1,18 g, 47 %).

292A. MS (ESI) m/z : 290 ($M + H$)⁺ y 292 ($M + 2 + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,98 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H).

292B. MS (ESI) m/z: 290 (M + H)⁺ y 292 (M + 2 + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,59 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,34 (s, 3H).

292C. Preparación de 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

A una solución en agitación de 7-bromo-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol (0,766 g, 2,65 mmol) en dioxano (13,23 ml) a t. a. se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,773 g, 3,04 mmol) y KOAc (1,194 g, 12,17 mmol) y el sistema se purgó con Ar (3 x). Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ - CH₂Cl₂ (0,173 g, 0,212 mmol), la reacción se purgó con Ar, y se calentó a 90 °C. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a t. a., se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. MS (ESI) m/z: 337 (M + H)⁺.

292D. Preparación de 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol

4-Cloro-6-metoxipirimidina (0,574 g, 3,97 mmol), 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,891 g, 2,65 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (2,65 ml, 5,29 mmol) se añadieron a DME (17,65 ml) / EtOH (2,206 ml) y se purgó con Ar durante varios min. Se añadió producto de adición de PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (0,147 g, 0,180 mmol) Pd(dppf) - CH₂Cl₂ (0,216 g, 0,265 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C. Después de 14 h, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol (0,777 g, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) m/z: 319 (M + H)⁺.

292E. Preparación de 6-(5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol trifluoroacetato

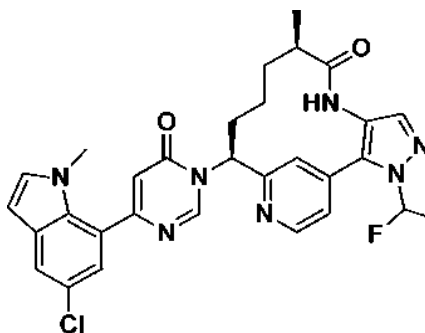
A una suspensión de 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol (0,300 g, 0,941 mmol) en ACN (3,14 ml) se añadió TMSI (1 ml, 7,35 mmol) a t. a. Entonces, la solución transparente de color amarillo se calentó a 50 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a t. a., se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, gradiente de 10 minutos; Disolvente A: 30 % de MeOH- 70 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 90 % de MeOH-10 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar 6-(5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol trifluoroacetato (0,127 g, 33,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 291 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

292F. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[5-Cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (6,6 mg, 29 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol trifluoroacetato y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 609 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,36 - 1,27 (m, 1H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,38 - 0,28 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,16 min, pureza = >95 %; K_i de Factor X_{1a} = 180 nM.

Ejemplo 293

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



293A. Preparación de 5-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol

- 5 A una solución de 7-bromo-5-cloro-1H-indol (0,470 g, 2,039 mmol) en dioxano (10,20 ml) a t. a. se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,595 g, 2,345 mmol) y KOAc (0,921 g, 9,38 mmol) y el sistema se purgó con Ar (3 x). Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ - CH₂Cl₂ (0,133 g, 0,163 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con Ar, y se calentó a 90 °C. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a t. a., se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x), las fracciones orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron y el material en bruto se llevó a la siguiente reacción. MS (ESI) m/z: 278 (M + H)⁺.

293B. Preparación de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indol

- 15 4-Cloro-6-metoxipirimidina (0,391 g, 2,70 mmol), 5-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,500 g, 1,801 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (1,801 ml, 3,60 mmol) se añadieron a DME (14,41 ml) / EtOH (1,801 ml) y se purgó con Ar durante varios min. Se añadió producto de adición de PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (0,147 g, 0,180 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para dar 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indol (0,339 g, 72,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color ámbar. MS (ESI) m/z: 260 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,21 (s a, 1H), 11,36 - 11,06 (m, 1H), 8,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 3,1, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H).

25 293C. Preparación de 6-(5-cloro-1-metil-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol

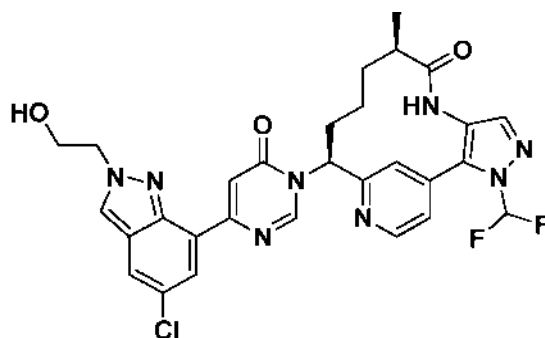
- Mel (0,212 ml, 3,39 mmol) se añadió a una suspensión de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indol (0,339 g, 1,305 mmol) y K₂CO₃ (0,902 g, 6,53 mmol) en DMSO (5,22 ml) a t. a. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se repartió entre solución de NH₄Cl diluido y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ diluido y una solución de Na₂S₂O₃, NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en AcOH (5 ml) y se trató con HBr ac. al 45 % i (1,73 ml, 14,36 mmol) y se calentó a 85 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a t. a., se concentró entonces a sequedad y el material se llevó a la reacción. MS (ESI) m/z: 260 (M + H)⁺.

35 293D. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-Cloro-1-metil-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 18 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1-metil-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 578 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,46 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,94 - 5,90 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,37 - 0,29 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,19 min, pureza = >95 %; Ki de Factor Xla = 390 nM.

Ejemplo 294

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



294A. Preparación de 5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol

- 5 5-Cloro-2-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 292C sustituyendo 7-bromo-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 292B con 7-bromo-5-cloro-2-(2-metoxietil)-2H-indazol, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 292C. MS (ESI) m/z: 337 (M + H)⁺.

- 10 294B. Preparación de 5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-2H-indazol

5-Cloro-2-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-2H-indazol (300 mg, 26 %) se preparó de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 292D usando 5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol. MS (ESI) m/z: 319 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 - 3,88 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

294C. Preparación de 6-(5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol

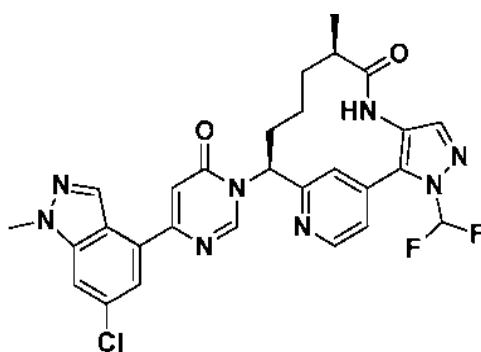
- 20 6-(5-Cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol, (50 mg, 18 %) se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 292E usando 5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-2H-indazol. MS (ESI) m/z: 291 (M + H)⁺ y 293 (M + 2 + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,14 - 4,09 (m, 2H).

- 25 294D. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- 30 Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[5-Cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (2 mg, 8,8 %) de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 609 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,92 - 5,89 (m, 1H), 4,48 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,62 - 2,59 (m, 1H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,91 - 1,87 (m, 1H), 1,47 - 1,41 (m, 1H), 1,34 - 29 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,38 - 0,30 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,86 min, pureza = >95 %; Ki de Factor XIa = 6.100 nM.

Ejemplo 295

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



295A. Preparación de 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

- 5 6-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol se preparó de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 293A sustituyendo 7-bromo-5-cloro-1H-indol con 4-bromo-6-cloro-1H-indazol. MS (ESI) m/z: 197 (M - C₆H₁₀+H)⁺.

295B. Preparación de 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol

- 10 6-Cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol (183 mg, 33 %) se preparó de una forma similar a como se describe en el Ejemplo 293B usando 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol. MS (ESI) m/z: 261 (M + H)⁺.

15 295C. Preparación de 6-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol

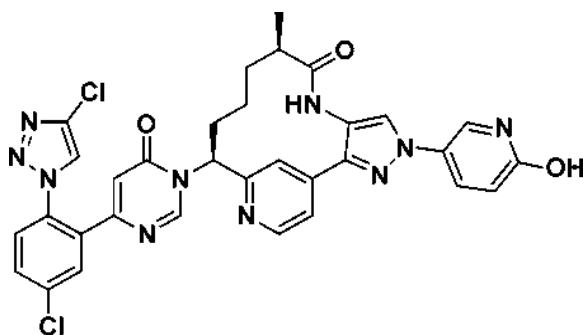
- Mel (0,12 ml, 1,825 mmol) se añadió a una suspensión de 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol (0,183 g, 0,702 mmol) y K₂CO₃ (0,485 g, 3,51 mmol) en DMSO (2,81 ml) a t. a. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se repartió entre solución de NH₄Cl ac. diluida y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ diluido y una solución de Na₂S₂O₃, NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Esta mezcla de regioisómeros (2 : 1) se llevó a la siguiente reacción. El residuo se disolvió en AcOH (3 ml), se trató con HBr ac. al 45 % (0,932 ml, 7,72 mmol), y se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, y la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de 30 x 100 mm FENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, gradiente de 10 minutos; Disolvente A: 30 % de ACN - 70 % de H₂O - 0,1 % de TFA; Disolvente B: 80 % de ACN - 20 % de H₂O - 0,1 % de TFA) para dar el isómero deseado, 6-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol (0,127 g, 69,4 %) en forma de un sólido de color blanco y el isómero no deseado, 6-(6-cloro-2-metil-2H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol (0,051 g, 27,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El grupo metilo se encuentra más campo abajo para el isómero no deseado que para el deseado. MS (ESI) m/z: 261 (M + H)⁺. RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (s a, 1H), 8,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 6,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

295D. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

- 35 Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(6-Cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (1,5 mg, 6,9 %) de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando 6-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30. MS (ESI) m/z: 579 (M + H)⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 8,40 min, pureza = >95 %; Ki de Factor Xla = 7.400 nM.

Ejemplo 296

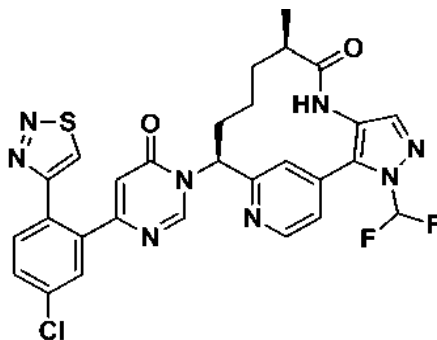
- 45 Preparación de (9R,13S)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



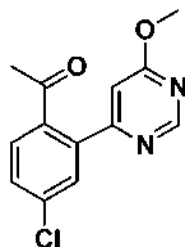
(9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 233, se disolvió en THF (1 ml) y HCl (0,5 ml). La solución se calentó a 70 °C durante 8 h, se enfrió entonces a t. a., se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 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)-4-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (2,2 mg, 21 %). MS (ESI) *m/z*: 669,3 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 - 9,54 (m, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,76 - 8,65 (m, 2H), 8,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,03 - 5,90 (m, 1H), 2,33 - 2,15 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,65 - 0,49 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,41 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 1 nM, Ki de Calicreína plasmática = 43 nM.

Ejemplo 297

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

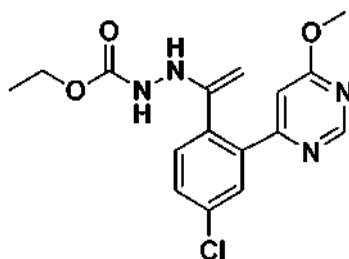


297A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etan-1-ona



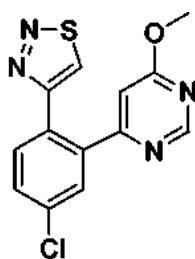
Una solución de 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0,173 g, 0,578 mmol), CeF (0,351 g, 2,310 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (3 ml) se purgó con Ar, y se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,033 g, 0,029 mmol) y 1-(trimetilsilil)etanona (0,165 ml, 1,155 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar, se selló y se calentó a 75 °C durante 2 días entonces se enfrió a t. a. Se añadió hexano (1 ml), mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE®, se aclaró con 10 ml de EtOAc, el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etan-1-ona (0,057 g, 38 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 263,08 (*M* + *H*)⁺.

297B. Preparación de N'-(1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etenil) etoxicarbohidrazida



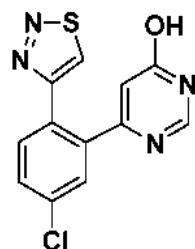
A una solución de 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)etanon (0,057 g, 0,217 mmol) e hidrazinacarboxilato de etilo (0,022 g, 0,217 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió 2 gotas de HCl ac. conc. La reacción se calentó a 75 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró para producir N'-[1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etenil]etoxicarbohidrazida sólida en bruto. MS (ESI) m/z: 349,4 (M + H)⁺.

297C. Preparación de 4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-metoxipirimidina



A N'-[1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etenil]etoxicarbohidrazida (0,076 g, 0,217 mmol) en un vial se añadió SOCl₂ (0,32 ml, 4,34 mmol), y la solución resultante se agitó a t. a. durante 30 min, se calentó entonces a 60 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la solución se enfrió a t. a. A la mezcla de reacción se añadió MeOH, y la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 4-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol (0,017 g, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 305,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

297D. Preparación de 6-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol



4-(4-Cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol (0,059 g, 0,194 mmol) en AcOH (2 ml) se añadió HBr ac. al 48 % (1,1 ml, 9,68 mmol), y la solución se calentó a 85 °C durante 1 h, se enfrió entonces a t. a. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 6-(5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,053 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z: 291,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 0,7 Hz, 1H).

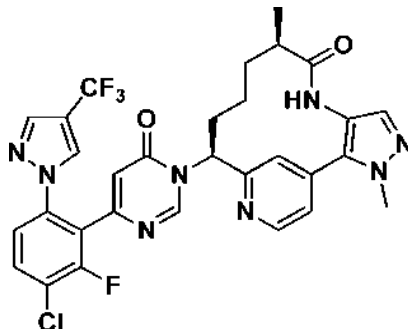
297E. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-Cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,006 g, 7,7 %) se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56 mediante el uso de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 30, y 6-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol, MS

(ESI) m/z : 609,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,82 - 7,63 (m, 6H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,02 (dd, $J = 12,8, 4,8$ Hz, 1H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,63 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,80 min, pureza > 96 %; Ki de Factor Xla = 1,6 nM, Ki de Calicreína plasmática = 520 nM.

Ejemplo 298

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



298A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

4-(3-Cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (42 mg, 25 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 238C, mediante la sustitución de 1*H*-pirazol-4-carbonitrilo con 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (37,3 mg, 0,274 mmol). MS (ESI) m/z : 373,3 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,6, 7,7$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

298B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

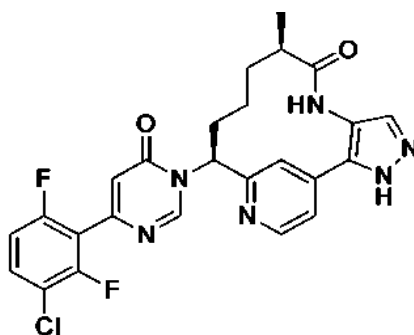
6-(3-Cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,017 g, 42,1 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe para la preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo tal como se describe en el Producto intermedio 18C, mediante la sustitución de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo con 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,042 g, 0,113 mmol). MS (ESI) m/z : 359,4 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H).

298C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-Cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol con 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (17 mg, 0,047 mmol). MS (ESI) m/z : 641,2 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,02 (dd, $J = 12,4, 3,9$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,70 (td, $J = 6,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 1,91 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,70 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8,81 min, pureza = 99 %; Ki de Factor Xla = 3,8 nM, Ki de Calicreína plasmática = 1.200 nM.

Ejemplo 299

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



299A. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

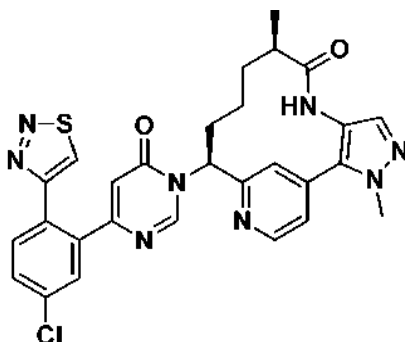
(9R,13S)-13-[4-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (78 mg, 89 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la de los procedimientos que se describen en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (0,033 g, 0,137 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 4, y (9R,13S)-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,057 g, 0,137 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 19. MS (ESI) m/z: 641,6 [M + H]⁺.

299B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (78 mg, 0,122 mmol), en DCM (1,6 ml) se añadió TFA (0,4 ml, 5,19 mmol) y la solución resultante se agitó a t. a. durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por purificación prep de HPLC para dar trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (70 mg, 0,112 mmol, 92 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (s a, 1H), 7,92 - 7,71 (m, 3H), 7,48 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,99 (s a, 1H), 2,73 (s a, 1H), 2,30 (s a, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,60 - 1,37 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,64 (s a, 1H). MS (ESI) m/z: 511,3 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método B): RT = 1,47 min, pureza = 94,0 %; Ki de Factor Xla = 970 nM.

Ejemplo 300

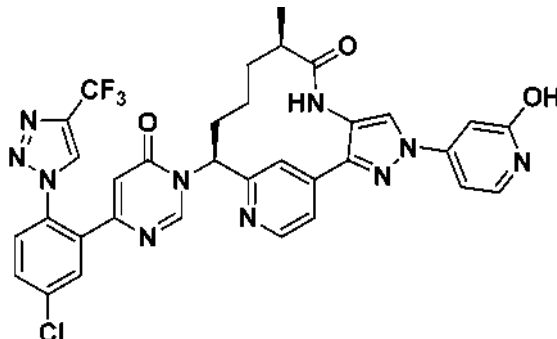
Preparación de (9R,13S)-13-[4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-[5-Cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,0072 g, 37,8 %) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 297 usando (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 32. MS (ESI) m/z: 573,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,99 (dd, J = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 1H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,76 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,46 min, pureza > 99 %; Ki de Factor Xla = 1,5 nM, Ki de Caliceína plasmática = 280 nM.

Ejemplo 301

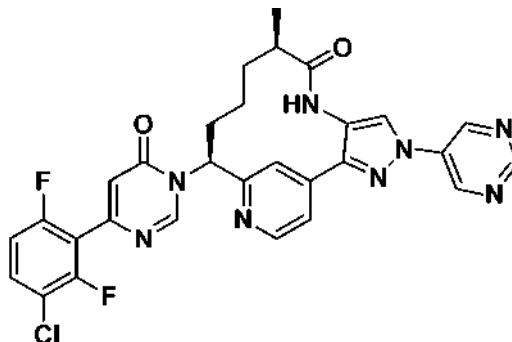
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(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)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 323, (0,02 g, 0,027 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y HCl (500 µl, 6,00 mmol) y se calentó a 70 °C durante 16 h. Los disolventes se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar (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)-4-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona. (1,1 mg, 6 %). MS (ESI) *m/z*: 703,0 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,33 - 9,18 (m, 1H), 8,84 - 8,69 (m, 2H), 8,59 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 3H), 7,71 - 7,51 (m, 2H), 6,97 - 6,78 (m, 2H), 6,59 - 6,47 (m, 1H), 6,04 (s a, 1H), 2,80 (s a, 1H), 2,27 (s a, 2H), 1,97 - 1,75 (m, 2H), 1,57 (s a, 1H), 1,42 (s a, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,53 (s a, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,58 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 0,16 nM, Ki de Caliceína plasmática = 8 nM.

Ejemplo 302

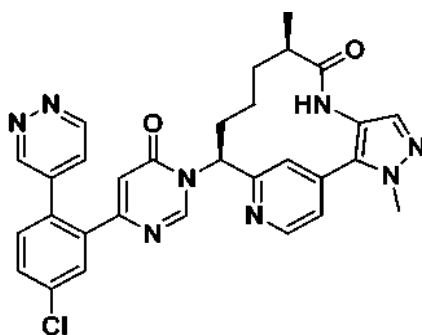
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (13,7 mg, 0,019 mmol, 33 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-yodopirimidina (24 mg, 0,117 mmol) y trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (30 mg, 0,059 mmol), tal como se describe en el Ejemplo 299. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,35 (s, 2H), 9,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (td, *J* = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,28 (s a, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,54 (s a, 1H), 1,43 (s a, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,55 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 589,2 [*M* + *H*]⁺. HPLC analítica (Método B): RT = 1,64 min, pureza = 100,0 %; Ki de Factor Xla = 100 nM, Ki de Caliceína plasmática = 530 nM.

Ejemplo 303

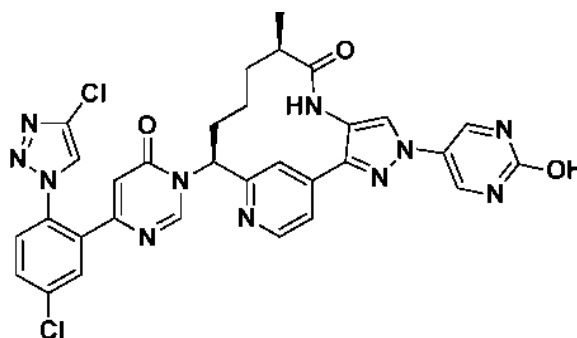
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(piridazin-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A una solución desgasificada de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-yodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0,033 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 211, 4-(tributilstannil)piridazina (18,01 mg, 0,049 mmol), CuI (1,24 mg, 6,51 μmol), y CsF (9,88 mg, 0,065 mmol) en ACN (1 ml) se añadió Pd(Ph₃P)₄ (3,76 mg, 3,25 μmol). Después de agitar a 45 °C durante 2 h, la reacción se enfrió a t. a. y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(piridazin-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14,9 mg, 67 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 567,35 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 - 9,19 (m, 2H), 9,09 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,92 - 5,83 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,50 - 0,32 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,28 min, 100 % de pureza; Ki de Factor XIa = 110 nM, Ki de Calicreína plasmática = 9.300 nM.

Ejemplo 304

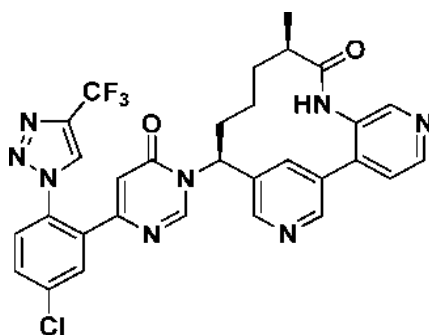
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



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)-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-yodopirimidin-2-ol (9,63 mg, 0,043 mmol) para dar 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)-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (0,9 mg, 1,032 μmol, 2 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H), 8,85 - 8,66 (m, 4H), 8,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,81 - 7,66 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,95 (s a, 1H), 2,74 (s a, 1H), 2,24 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 1,80 (s a, 1H), 1,51 (s a, 1H), 1,37 (s a, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,50 (s a, 1H). MS (ESI) m/z: 670,2 [M + H]⁺. HPLC analítica (Método B): RT = 1,39 min, pureza = 90,0 %; Ki de Factor XIa = 0,17 nM, Ki de Calicreína plasmática = 14 nM.

Ejemplo 305

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



305A. Preparación de (1-(5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

5 A una solución de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (2,9 g, 12,84 mmol) y (1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (3,0 g, 9,17 mmol) en tolueno (38,8 ml) se añadieron KOAc (2,70 g, 27,5 mmol) y producto de adición de Pd (dppf) Cl₂CH₂Cl₂ (0,599 g, 0,733 mmol). La reacción se purgó con Ar durante 10 min y se calentó entonces a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y entonces se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. MS (ESI) m/z: 293 (M - C₆H₁₀ + H)⁺.

305B. Preparación de (1-(3'-amino-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

15 (1-(5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,5 g, 4,16 mmol), 4-bromopiridin-3-amina (0,72 g, 4,16 mmol), NaHCO₃ 4 M (3,12 ml, 12,49 mmol) se añadieron a dioxano (5 ml) y se purgó con Ar. Después de 15 min, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,241 g, 0,208 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó y se evaporó hasta dar un aceite de color negro y se llevó a la siguiente reacción. MS (ESI) m/z: 341,2 (M + H)⁺.

305C. Preparación de ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

25 Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,576 g, 5,76 mmol), (1-(3'-amino-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,4 g, 4,11 mmol), piridina (0,998 ml, 12,34 mmol) en EtOAc (43,8 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió T3P® (50 % en peso en EtOAc) (5,23 g, 8,23 mmol) y la solución se dejó llegar de forma gradual a t. a. Después de 3 h, mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando EtOAc y MeOH como eluyentes para dar ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (747 mg, 43 %) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI) m/z: 423,2 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,57 - 8,47 (m, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,20 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,86 - 5,76 (m, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 3H), 3,71 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 3,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,46 (m, 2H), 1,44 - 1,39 (m, 9H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

305D. Preparación de N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

35 ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0,747 g, 1,768 mmol) y pTsOH (0,689 g, 3,62 mmol) se añadieron a EtOAc (1040 ml) y se calentó a 60 °C mientras se purgaba con Ar. Después de 1 h, se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (0,600 g, 0,707 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal DCM y MeOH como eluyentes para dar N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,180 g, 25,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI) m/z: 395,2 (M + H)⁺.

305E. Preparación de N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

50 PtO₂ (10,36 mg, 0,046 mmol) se añadió a una solución de N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,180 g, 0,456 mmol) en EtOH (20 ml) y se sometió a una atmósfera de H₂ (55 psi). Después de 3 h, la suspensión se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró y se llevó a la siguiente reacción. MS (ESI) m/z: 397,2 (M + H)⁺.

55 305F. Preparación de (10R,14S)-14-amino-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-

hexaen-9-ona

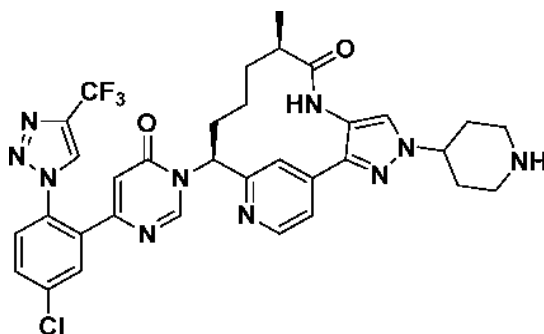
TFA (0,70 ml, 9,08 mmol) se añadió a una solución en agitación de N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,180 g, 0,454 mmol) en DCM (5 ml) a t. a. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,037 g, 27,5 %) en forma de una película de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 297,2 (*M* + *H*)⁺.

305G. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato se preparó (5,2 mg, 11 %) de una forma similar a la del Ejemplo 56 usando (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona y 6-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)pirimidin-4-ol, que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 15. MS (ESI) *m/z*: 621,2 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,19 - 9,13 (m, 1H), 8,64 - 8,55 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,41 - 8,38 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,51 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,95 - 0,85 (m, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,96 min, pureza = 93 %; Ki de Factor Xla = 0,17 nM, Ki de Caliceína plasmática = 25 nM.

Ejemplo 306

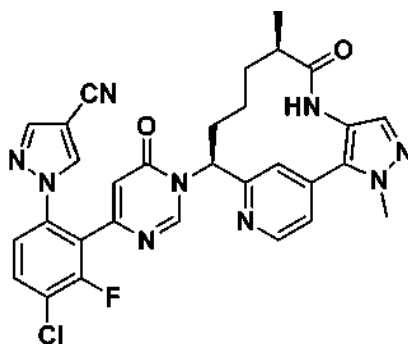
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piperidin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(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^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 101, (0,020 g, 0,035 mmol), 4-yodopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (11 mg, 0,035 mmol), CS₂CO₃ (0,023 g, 0,069 mmol) y DMF (2 ml) se añadieron a un vial con un tapón sellado con un septo de teflón. La mezcla se calentó a 100 °C durante 12 h, punto en el que la misma se enfrió a t. a. y DCM (2 ml) y TFA (1 ml) se añadieron y se agitó durante 1 h a t. a. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 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-4-(piperidin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (3 mg, 14 %). MS (ESI) *m/z*: 659,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 - 9,30 (m, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,60 - 8,50 (m, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,05 - 5,85 (m, 1H), 4,64 - 4,45 (m, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,70 - 0,49 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,31 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 700 nM.

Ejemplo 307

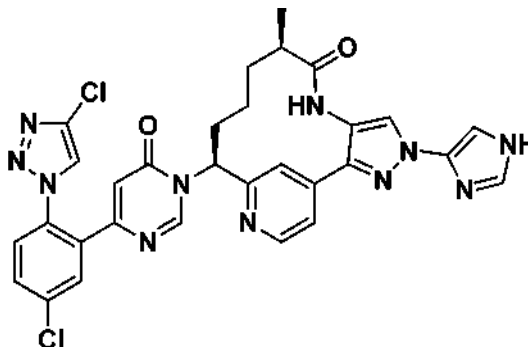
Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo



Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (2 mg, 43 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante la sustitución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol con 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (2 mg, 6,34 μ mol) que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 238C. MS (ESI) *m/z*: 598,1 (*M* + *H*)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93 - 8,67 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,00 (dd, *J* = 12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,71 (td, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,71 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,58 min, pureza = 97,1 %; Ki de Factor Xla = 2 nM, Ki de Caliceína plasmática = 1.500 nM.

Ejemplo 308

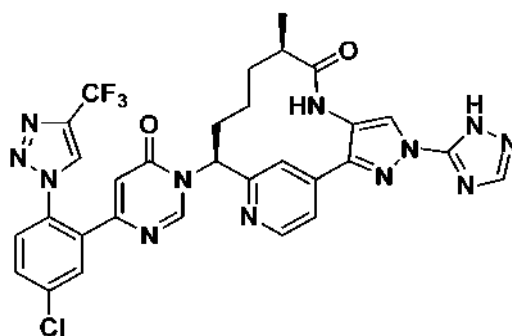
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(1*H*-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



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)-4-(1*H*-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol (18,9 mg, 0,043 mmol) seguido de desprotección usando 50 % de TFA en DCM y Et₃SiH como un neutralizante para producir 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)-4-(1*H*-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (3,3 mg, 3,5 μ mol, 7 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 - 7,90 (m, 3H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,55 (s a, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,31 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,09 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,59 (s a, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 642,2 [*M* + *H*]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 5,74 min, pureza = 80,0 %; Ki de Factor Xla = 1,9 nM, Ki de Caliceína plasmática = 180 nM.

Ejemplo 309

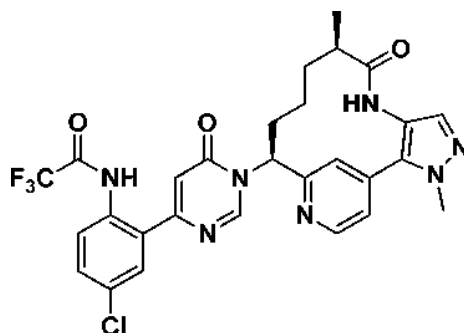
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(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-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (9 mg, 33 %) en forma de un polvo de color pardo transparente se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-yodo-1H-1,2,4-triazol. MS (ESI) m/z: 643,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 - 8,48 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,18 - 6,04 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 11,8 Hz, 2H). HPLC analítica (Método A): RT = 6,27 min, pureza = 95 %; Ki de Factor XIa = 3 nM, Ki de Calicreína plasmática = 220 nM.

Ejemplo 310

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



310A. Preparación de N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

TEA (0,71 ml, 5,09 mmol) se añadió a una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1 g, 4,24 mmol), que se prepara tal como se describe en el Producto intermedio 8A, y TFAA (0,72 ml, 5,09 mmol) en DCM (25 ml). Después de agitar a t. a. durante 1 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Un sólido de color amarillo se obtuvo como N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,4 g, 99 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 332,0 (M + H)⁺.

310B. Preparación de N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una solución transparente de color amarillo de N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,4 g, 4,22 mmol) en HOAc (10 ml) y HBr ac. al 48 % (2,39 ml, 21,10 mmol) se calentó a 60 °C durante 3 h, se enfrió entonces a t. a., y la reacción se concentró. EtOAc (-400 ml) se añadió al residuo, seguido de NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en DCM, y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se purificó por cromatografía de fase normal para dar N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,095 g, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 318,0 (M + H)⁺.

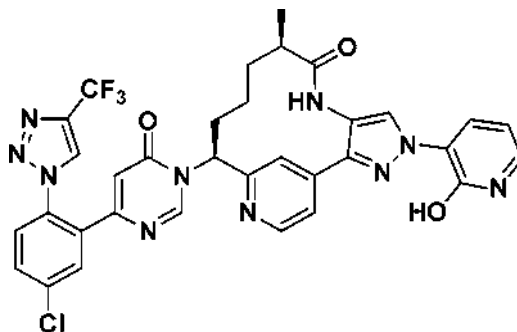
310C. Preparación de trifluoroacetato de N-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Trifluoroacetato de N-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,113 g, 63 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 56, mediante el

uso de N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,095 g, 0,301 mmol). MS (ESI) m/z : 600,0 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,37 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,89 (s a, 1H), 5,95 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,58 - 1,30 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,58 - 0,39 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9,82 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 1,7 nM, Ki de Caliceína plasmática = 180 nM.

Ejemplo 311

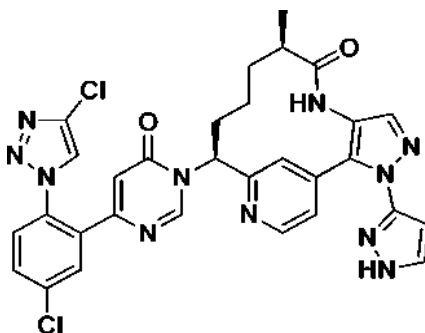
- 10 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



- 15 (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)-4-(2-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 319, (0,02 g, 0,027 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y HCl conc. (500 μ l, 6,00 mmol) y se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a t. a. y la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar (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)-4-(2-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 64 %). MS (ESI) m/z : 703,2 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 6,6, 1,9$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 7,4, 6,3$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 6,16 - 6,04 (m, 1H), 2,91 - 2,77 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,99 - 0,85 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7,36 min, pureza = 97,6 %; Ki de Factor Xla = 19 nM, Ki de Caliceína plasmática = 800 nM.

Ejemplo 312

- 30 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-(1*H*-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

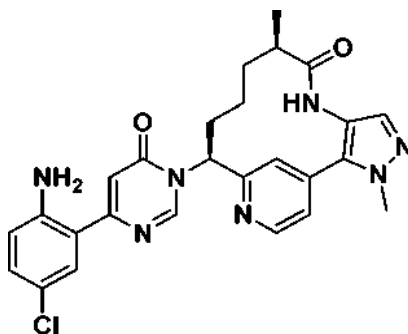


- 35 Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 3-yodo-1-tritil-1*H*-pirazol (18,9 mg, 0,043 mmol) seguido de desprotección usando 50 % de TFA en DCM y Et₃SiH como un neutralizante para producir 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)-4-(1*H*-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (5,3 mg, 3,5 μ mol, 7 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (s a, 2H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,24 - 6,96 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 2,29 (s a, 1H), 1,92 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 1,79 (s a, 1H), 1,48 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,30 (s a, 1H), 1,14 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,97 (s a,

1H). MS (ESI) m/z : 642,3 $[M + H]^+$. HPLC analítica (Método B): RT = 1,48 min, pureza = 99,0 %; Ki de Factor Xla = 28 nM, Ki de Calicreína plasmática = 720 nM.

Ejemplo 313

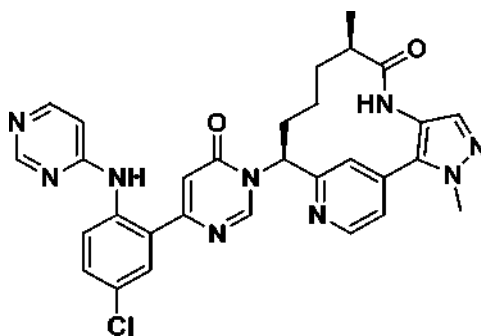
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



A la solución de N-(4-cloro-2-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,111 g, 0,185 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 310, en MeOH (2 ml) se añadió HCl 1,25 M en MeOH (0,5 ml, 0,625 mmol). Después de agitar a 75 °C durante 1 h, la reacción se enfrió a t. a., se concentró y se liofilizó durante una noche para dar clorhidrato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,1 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. A partir de este material, 10 mg se purificó por cromatografía de fase inversa para dar trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) m/z : 504,4 $(M + H)^+$. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,95 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,59 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,69 - 0,54 (m, 1H). HPLC analítica (Método B): RT = 1,45 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 57 nM, Ki de Calicreína plasmática = 2.400 nM.

Ejemplo 314

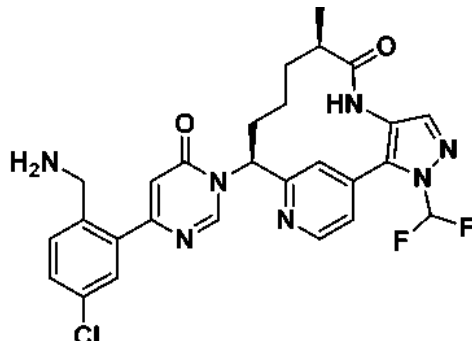
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-{5-cloro-2-[(pirimidin-4-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



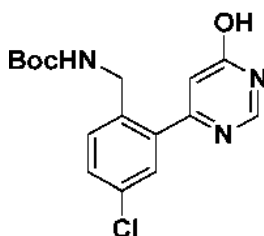
Una mezcla de clorhidrato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,01 g, 0,017 mmol), clorhidrato de 4-bromopirimidina (6,78 mg, 0,035 mmol), que se prepara tal como se describe en el Ejemplo 313, en EtOH (1 ml) se sometió a microondas a 150 °C durante 30 min, se enfrió a t. a. y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-[(pirimidin-4-il)amino]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (6,3 mg, 45 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 582,2 $(M + H)^+$. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 6,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,89 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,97 - 3,92 (m, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,56 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,71 - 0,56 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,16 min, 100 % de pureza; Ki de Factor Xla = 6.000 nM.

Ejemplo 315

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



315A. Preparación de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo



En un vial para microondas, se tomó 2-bromo-4-clorobencilcarbamato de *tert*-butilo (0,78 g, 2,43 mmol) y se disolvió en dioxano (10 ml) y la solución se purgó con Ar durante 0,5 h. A esta solución se añadió entonces 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,93 g, 3,64 mmol), seguido de KOAc (0,64 g, 6,56 mmol) y producto de adición de Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (0,06 g, 0,07 mmol) y la reacción se cerró herméticamente. El vial para microondas se calentó a 80 °C durante una noche. LCMS confirmó la formación del boroato / ácido borónico deseado y la reacción se enfrió a t. a. A esto se añadió clorometoxipirimidina (0,351 g, 2,43 mmol) seguido de la adición de Na₂CO₃ ac. 2 M (3,04 ml) y la mezcla de reacción se purgó con Ar durante 0,5 h seguido de la adición de producto de adición de Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (0,06 g, 0,07 mmol) y la reacción se selló de nuevo. La reacción se calentó a 120 °C durante 1 h se enfrió entonces a t. a. y la reacción se interrumpió con agua (100 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml), se secaron y se evaporaron para dar un aceite de color negruzco. Se purificó a través de una columna ISCO de gel de sílice de 40 g y eluyendo con Hex : EtOAc dio el producto puro en forma de una masa oleosa. LCMS m/z = 350,08 (M + H)⁺.

315B. Preparación de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo

El 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo se recogió en un vial pequeño y a esto se añadió AcOH (1 ml) seguido de HBr ac. al 48 % (0,1 ml), se selló y se calentó a 80 °C durante 1 h. LCMS confirmó el pico de producto y una masa de 336 (M + H)⁺. La solución se enfrió y se concentró bajo una corriente de N₂ hasta dar una masa oleosa y se añadió dioxano (3 ml) punto en el que precipitó un sólido. La solución se decantó y el residuo se disolvió en DMF (3 ml) y se transfirió a la solución de dioxano (2 ml). A esto se añadió BOC₂O (0,1 g) seguido de TEA (2 ml) y la solución se agitó a t. a. durante una noche. A esta solución se añadió NaOH solución (1 N, 5 ml) y la reacción se agitó a t. a. durante 0,5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta dar un aceite de color pardo oscuro. La purificación a través de HPLC prep usando un gradiente de MeOH / agua / TFA dio 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (0,05 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 - 8,32 (m, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 3H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 1,44 (s, 9H). MS m/z = 236,1 (M + H)⁺.

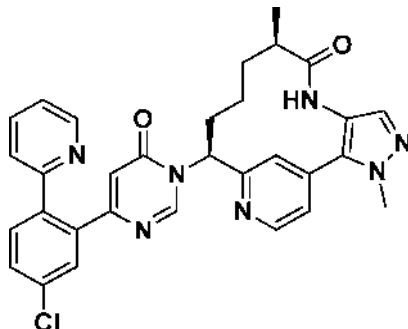
315C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(aminometil)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(Aminometil)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 42 % de rendimiento) se preparó en forma de un sólido, a través del acoplamiento de N-{[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]metil} carbamato (0,005 g, 0,015 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,005 g, 0,015 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU, DBU que se

describe en el Ejemplo 56. MS m/z = 554,1 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 - 9,43 (m, 1H), 9,11 - 9,04 (m, 1H), 8,82 - 8,71 (m, 1H), 8,42 - 8,23 (m, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,37 - 7,01 (m, 2H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 6,08 - 5,91 (m, 1H), 4,19 - 3,94 (m, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 1,86 (m, 2H), 1,57 - 1,30 (m, 2H), 0,97 - 0,74 (d 3H), 0,53 - 0,27 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1,17 min, pureza = 96 %; Ki de Factor XIa = 43 nM, Ki de Caliceína plasmática = 4.900 nM.

Ejemplo 316

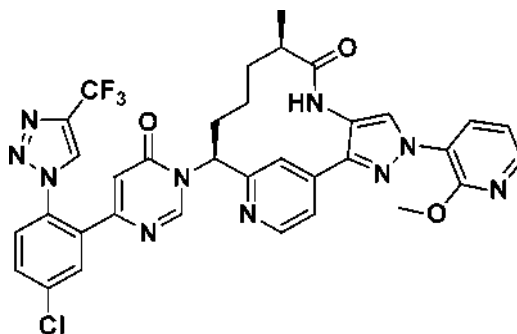
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(piridin-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-Cloro-2-(piridin-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13,3 mg, 51 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 303, mediante la sustitución de 4-(tributilstannil)piridazina con 2-(tributilstannil)piridina (17,96 mg, 0,049 mmol), y el tiempo de reacción fue de 2 h a 45 °C y entonces 6 h a 90 °C. MS (ESI) m/z : 566,15 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 3H), 7,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,26 (m, 1H), 0,87 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,52 - 0,33 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,12 min, 100 % de pureza; Ki de Factor XIa = 350 nM.

Ejemplo 317

Preparación 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)-4-(2-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

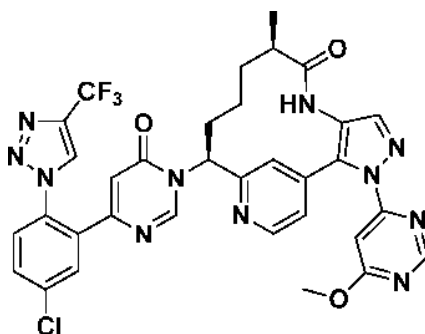


(9*R*,13*S*)-13-(4-(5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 3-yodo-2-metoxipiridina (39 mg, 0,164 mmol) y (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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,05 g, 0,082 mmol), tal como se describe en el Ejemplo 196, para dar 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)-4-(2-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (49 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color verde claro. MS (ESI) m/z : 717,5 ($M + H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 9,24 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,10 - 5,95 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 1H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,69 - 0,45 (m, 1H). HPLC analítica

(Método A): RT = 10,02 min, pureza = 99,2 %; Ki de Factor Xla = 18 nM, Ki de Calicreína plasmática = 850 nM.

Ejemplo 318

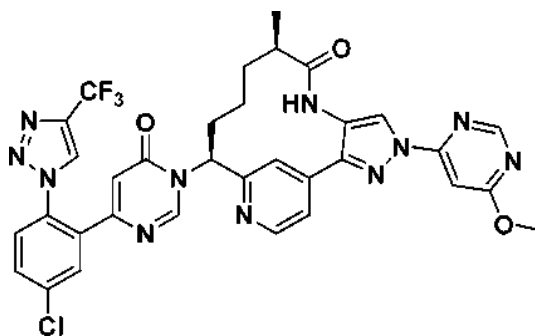
- 5 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 10 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-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,83 mg, 0,908 μmol, 1 % de rendimiento) como un producto minoritario se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-yodo-6-metoxipirimidina (19,35 mg, 0,082 mmol) y (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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (50 mg, 0,082 mmol), tal como se describe en el Ejemplo 196. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,46 (s a, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H). MS (ESI) *m/z*: 718,3 [*M* + *H*]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 9,47 min, pureza = 91,0 %; Ki de Factor Xla = 280 nM, Ki de Calicreína plasmática = 5.200 nM.

Ejemplo 319

- 25 Preparación 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)-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

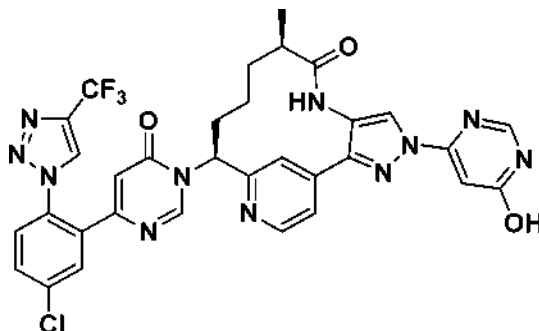


- 30 Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (5,5 mg, 6,28 μmol, 7 % de rendimiento) como un producto mayoritario se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-yodo-6-metoxipirimidina (19,35 mg, 0,082 mmol) y (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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (50 mg, 0,082 mmol), tal como se describe en el Ejemplo 196. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,79 - 8,73 (m, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,67 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,88 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,30 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,06 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 1H), 1,60 (s a, 1H), 1,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,84 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 718,3 [*M* + *H*]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 9,90 min, pureza = 95,0 %; Ki de Factor Xla = 4 nM, Ki de Calicreína plasmática = 100 nM.

Ejemplo 320

Preparación 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)-

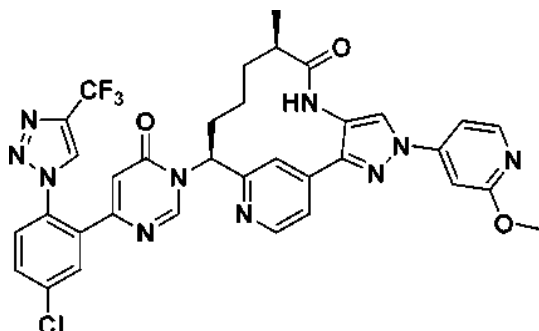
4-(6-hidroxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



- 5 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)-4-(6-hidroxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (5,4 mg, 6,47 μ mol, 26 % de rendimiento) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 296. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,17 - 6,09 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,53 (m, 3H), 1,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (s a, 1H). MS (ESI) *m/z*: 704,5 [*M* + *H*]⁺. HPLC analítica (Método A): RT = 7,47 min, pureza = 98,0 %; Ki de Factor Xla = 0,2 nM, Ki de Caliceína plasmática = 39 nM.

Ejemplo 321

Preparación 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)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



(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)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 6 %) se preparó de una forma similar a la del procedimiento que se describe en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-yodo-2-metoxipiridina (39 mg, 0,164 mmol) y (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)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0,05 g, 0,082 mmol), tal como se describe en el Ejemplo 196. MS (ESI) *m/z*: 717,1 [*M* + *H*]⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,62 (dd, *J* = 18,3, 4,9 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,03 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,46 - 3,27 (m, 2H), 2,81 (s a, 1H), 2,27 (d, *J* = 18,9 Hz, 2H), 1,85 (s a, 1H), 1,57 (s a, 1H), 1,42 (s a, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,54 (s a, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1,81 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 0,6 nM, Ki de Caliceína plasmática = 17 nM.

Preparación de Ejemplos 322 a 352

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma paralela usando el siguiente procedimiento: Los reactivos se pesaron en viales para microondas de 0,5 - 2 ml de BIOTAGE®. Se prepararon soluciones de reserva para la adición de reactivos: Se disolvieron 472,9 mg de núcleo en 18,6 ml 1,4-dioxano (0,04 M). Se disolvieron 265,7 mg carbonato de potasio en 6,2 ml de agua 0,3 M). A cada vial para microondas que contiene reactivo se añadió Si-DPP-Pd (12,40 mg, 3,72 μ mol) a través de ArgoScoop, 0,600 ml de la solución de núcleo, y 0,200 ml carbonato de potasio solución. Las reacciones se pusieron en cola para ejecutarse en el microondas BIOTAGE® Initiator (400 W) durante 30 min a 120 °C con 10 segundos de preagitación y usando un tiempo de retención fijo.

Tras la compleción de la ejecución en microondas, las mezclas de reacción se concentraron, entonces se redisolvieron en 1,8 ml de DMF y se filtró a través de un filtro de jeringa de 45 μ m. Las soluciones transparentes

resultantes se purificaron a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5 : 95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase Móvil B: 95 : 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: 40 - 80 % de B a lo largo de 10 min, entonces una retención de 5 minutos a un 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El gradiente varió para cada reacción dependiendo de la polaridad del compuesto.

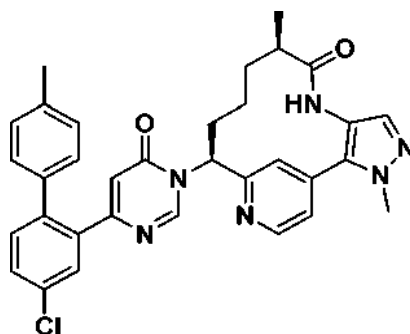
La pureza de los compuestos se asignó basándose en los métodos en lo sucesivo.

10 Método A: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Móvil B: 95 : 5 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0 - 100 % a lo largo de 3 min, entonces una retención de 0,75 minutos a un 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

15 Método B: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase Móvil B: 95 : 5 acetonitrilo : agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0 - 100 % a lo largo de 3 min, entonces una retención de 0,75 minutos a un 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

20 Ejemplo 322

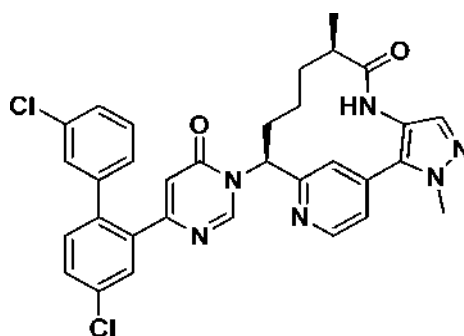
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z: 579,1 (M + H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 4H), 5,99 (s, 1H), 5,79 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 4H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,41 - 0,26 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 2,02 min, pureza = 98,7 %; Ki de Factor Xla = 180 nM.

Ejemplo 323

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

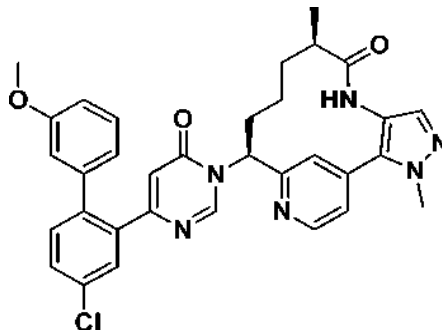


MS (ESI) m/z: 599,1 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,43 - 0,29 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 2,03 min, pureza = 94,8 %; Ki de Factor Xla = 7.500 nM.

Ejemplo 324

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

5



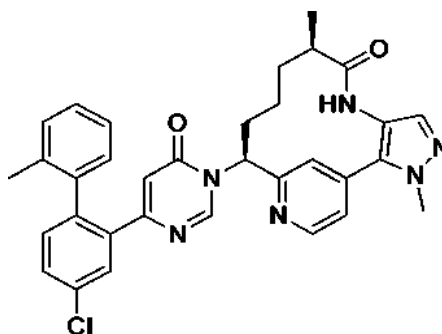
MS (ESI) *m/z*: 595,1 (*M* + *H*)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 0,81 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,43 - 0,29 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,91 min, pureza = 97,5 %; Ki de Factor Xla = 550 nM.

10

Ejemplo 325

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

15



20

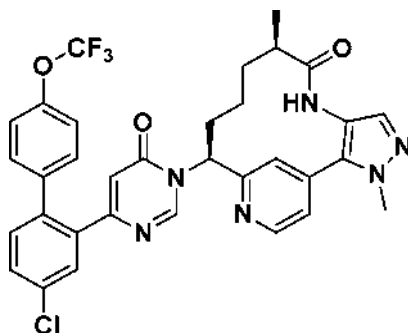
MS (ESI) *m/z*: 579,1 (*M* + *H*)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 2H), 4,00 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,95 (d, *J* = 12,8 Hz, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,46 - 0,31 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 2,05 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 3.900.

25

Ejemplo 326

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

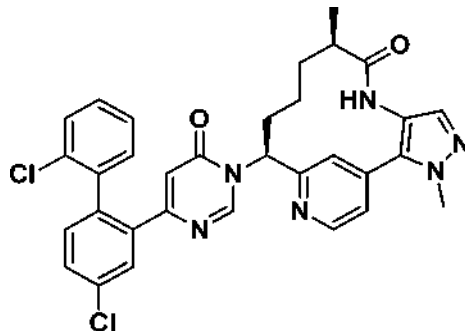
30



MS (ESI) m/z : 649 ($M + H$)⁺; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,48 - 0,34 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 2,14 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 640.

Ejemplo 327

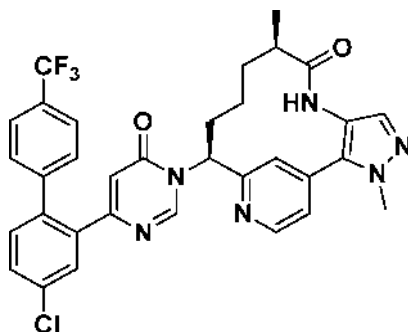
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(2-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 599 ($M + H$)⁺; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,70 - 8,66 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 5,93, 5,91 (2s, 1H), 5,84 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,01, 4,00 (2s, 3H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,45 - 0,31 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 2,01 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 3.300 nM.

Ejemplo 329

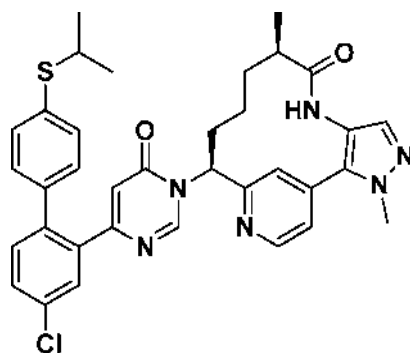
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 633,1 ($M + H$)⁺; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 4H), 7,59 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,48 - 0,32 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 2,09 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 380 nM.

Ejemplo 330

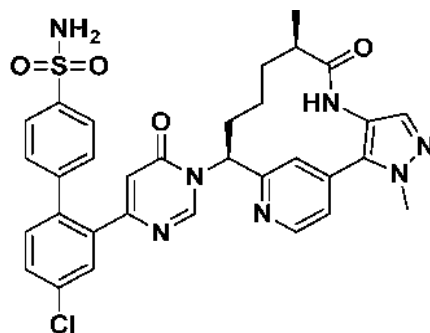
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 639,1 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,18 (dd, $J = 6,6, 2,0$ Hz, 6H), 0,83 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,42 - 0,28 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 2,25 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 400 nM.

10 Ejemplo 331

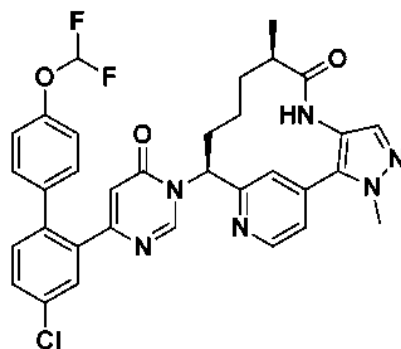
Preparación de 4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil}benceno-1-sulfonamida



MS (ESI) m/z : 644 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 6H), 6,25 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,48 - 0,33 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,54 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 130 nM.

Ejemplo 332

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

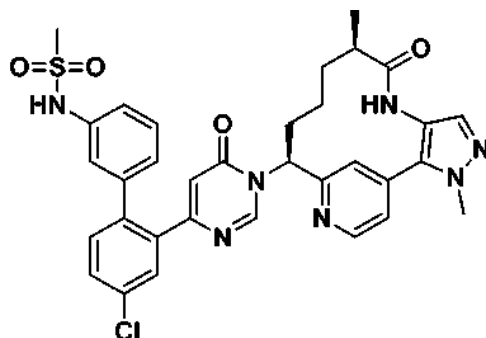


MS (ESI) m/z : 631 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 3H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H),

1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,48 - 0,33 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,97 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 180 nM.

Ejemplo 333

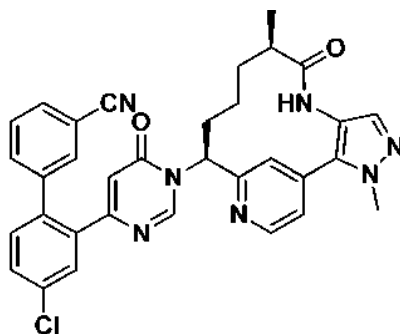
Preparación de N-[3-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)fenil]metanosulfonamida



MS (ESI) m/z : 658 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,86 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,49 - 0,35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,68 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 1.200 nM.

Ejemplo 334

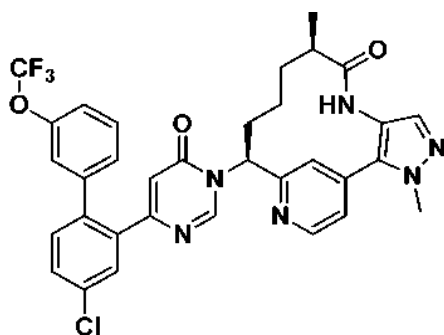
Preparación de 3-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenilo)benzonitrilo



MS (ESI) m/z : 590,3 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 5,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,86 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,50 - 0,36 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,8 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 1.600 nM.

Ejemplo 335

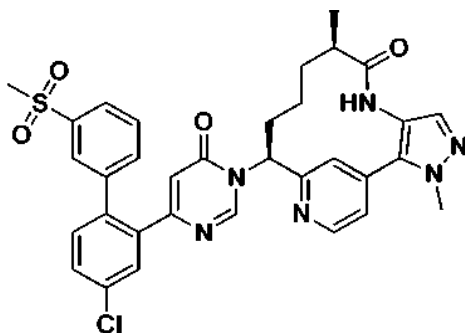
Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 649 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,52 (dt, $J = 8,1, 3,9$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,49 - 0,36 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 2,13 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 3.700 nM.

10 Ejemplo 336

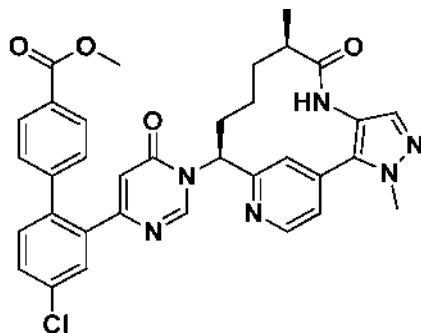
Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metanosulfonilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 643 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24, 9,21 (s, 1H), 9,02, 8,79 (2s, 1H), 8,71 - 8,63 (m, $J = 14,0, 4,9$ Hz, 1H), 8,17 - 7,43 (m, 9H), 7,07, 6,32 (2s, 1H), 5,99 - 5,78 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 3,91, 3,11 (2s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,41 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,75 (m, 1H), 1,54 - 1,26 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 3H), 0,55 - 0,35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,65 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 1.200 nM.

Ejemplo 337

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

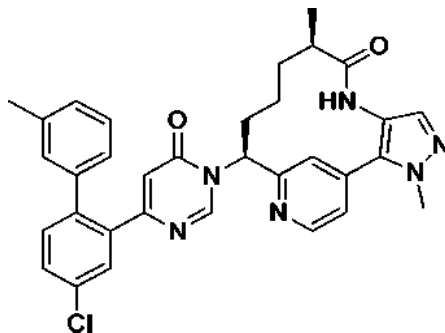


MS (ESI) m/z : 623,1 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,82 - 5,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,44 - 1,19 (m, 2H), 0,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,42 - 0,25 (m, 1H);

HPLC analítica (Método A): RT = 1,91 min, pureza = 98,6 %; Ki de Factor XIa = 750 nM.

Ejemplo 338

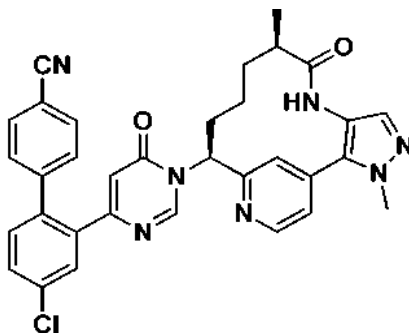
- 5 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(3-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 10 MS (ESI) m/z: 579,1 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 4H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,51 - 0,37 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 2,03 min, pureza = 100 %; Ki de Factor XIa = 1.400 nM.
- 15

Ejemplo 339

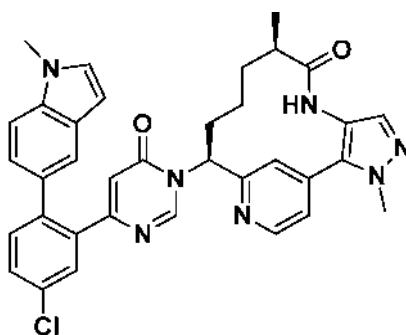
- 20 Preparación de 4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenilo)benzonitrilo



- 25 MS (ESI) m/z: 590,1 (M + H)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,49 - 0,33 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,8 min, pureza = 100 %; Ki de Factor XIa = 290 nM.

30 Ejemplo 340

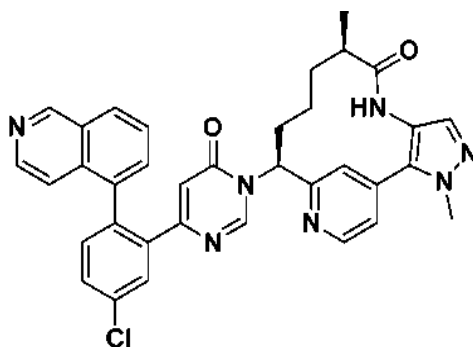
- Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 618,1 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 8,5$, 1,2 Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,82 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,45 - 0,32 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 2,02 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 1.300 nM.

10 Ejemplo 341

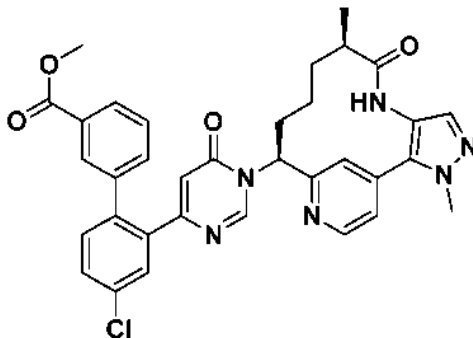
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(isoquinolin-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 616 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,66 - 8,58 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,90 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 3H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,2$, 3,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,19 - 1,96 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 0,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 0,41 - 0,28 (m, 1H); HPLC analítica (Método B): RT = 1,32 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 6.500 nM.

Ejemplo 342

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

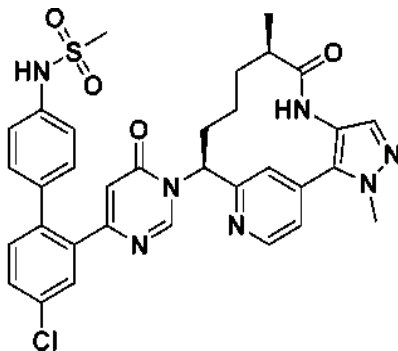


MS (ESI) m/z : 623,2 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,54 - 7,46

(m, 4H), 6,23 (s, 1H), 5,86 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,50 - 0,36 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,87 min, pureza = 100 %; K_i de Factor Xla = 2.200 nM.

5 Ejemplo 343

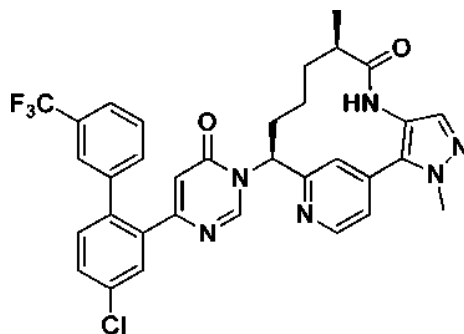
Preparación de N-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)fenil]metanosulfonamida



MS (ESI) m/z : 657,9 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 4H), 6,11 (s, 1H), 5,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,53 - 1,28 (m, 2H), 0,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,51 - 0,33 (m, 1H); HPLC analítica (Método B): RT = 1,63 min, pureza = 97,8 %; K_i de Factor Xla = 450 nM.

Ejemplo 344

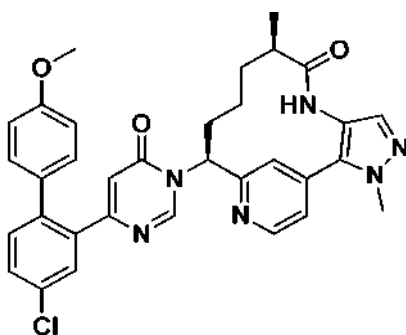
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[3-(trifluorometil)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 633 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 4H), 7,61 - 7,54 (m, 4H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,86 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, $J = 12,1, 12,1$ Hz, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,50 - 1,41 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,52 - 0,38 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 2,06 min, pureza = 100 %; K_i de Factor Xla = 4.800 nM.

Ejemplo 345

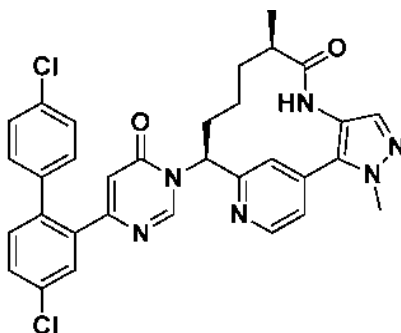
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 595 ($M + H$)⁺; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,48 - 0,35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,89 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 350 nM.

Ejemplo 346

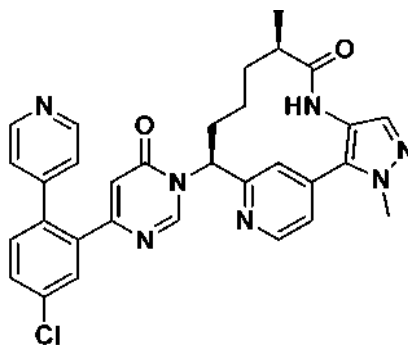
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(4-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 599 ($M + H$)⁺; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,49 - 0,34 (m, 1H); HPLC analítica (Método B): RT = 2 min, pureza = 95,5 %; Ki de Factor Xla = 220 nM.

Ejemplo 347

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

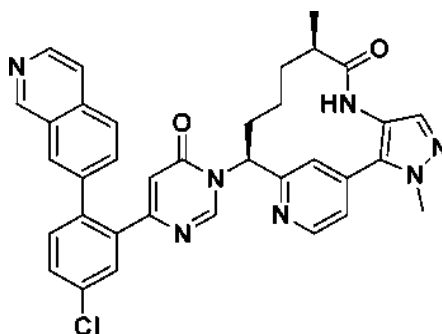


MS (ESI) m/z : 566,1 ($M + H$)⁺; RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,48 - 0,35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,52 min, pureza = 98,9 %; Ki de

Factor Xla = 2.000 nM.

Ejemplo 348

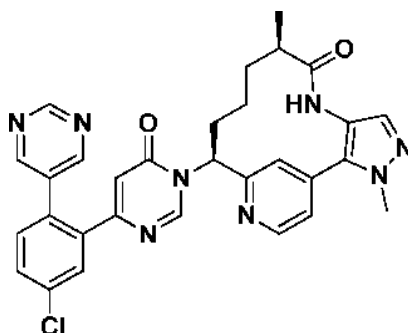
- 5 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(isoquinolin-7-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 10 MS (ESI) *m/z*: 616 (*M* + *H*)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 1H), 1,35 - 1,25 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,47 - 0,32 (m, 1H); HPLC analítica (Método A):
15 RT = 1,77 min, pureza = 94,8 %; Ki de Factor Xla = 260 nM, Ki de Caliceína plasmática = 3.600 nM.

Ejemplo 349

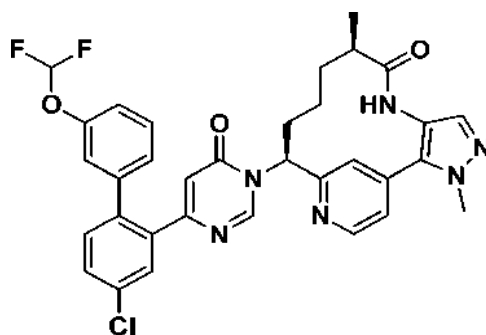
- 20 Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(pirimidin-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



- 25 MS (ESI) *m/z*: 567 (*M* + *H*)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 - 8,66 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,48 - 0,35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,4 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 16 nM, Ki de Caliceína plasmática = 3.000 nM.
30

Ejemplo 350

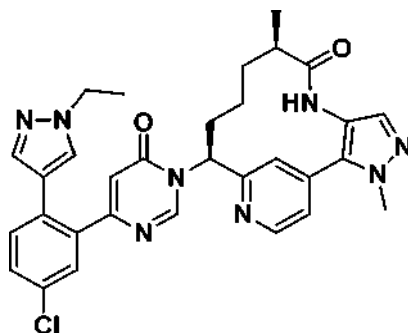
- 35 Preparación de 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-pirazol-1-il]acetato de etilo



MS (ESI) m/z : 631,1 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,66 - 7,46 (m, 6H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,89 - 5,82 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,51 - 0,37 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,99 min, pureza = 96,9 %; Ki de Factor Xla = 600 nM.

Ejemplo 351

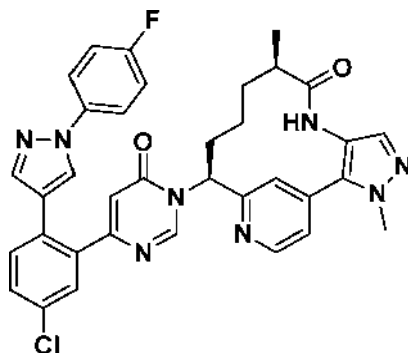
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-[5-cloro-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 583,1 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,48 - 7,47 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,02 (dd, $J = 12,7, 4,3$ Hz, 1H), 4,12 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 2H), 1,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,79 - 0,64 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,55 min, pureza = 95,5 %; Ki de Factor Xla = 96 nM.

Ejemplo 352

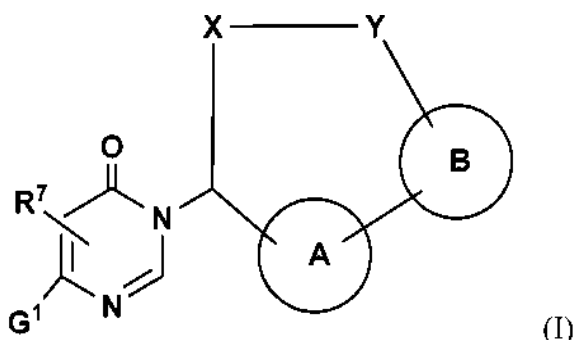
Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-(5-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



MS (ESI) m/z : 649,3 ($M + H$)⁺; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,9, 4,6$ Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,96 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,51 - 0,38 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT = 1,99 min, pureza = 100 %; Ki de Factor Xla = 7 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



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

el anillo A se selecciona independientemente de entre un arilo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^4 ;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^3 o un heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^{3c} , O, y $S(O)_p$ y opcionalmente sustituido con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^3 ;

G^1 se selecciona independientemente de entre carbociclilo C_{3-10} y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con, en donde la valencia lo permita, uno o más R^8 ;

X se selecciona independientemente de entre alquileo C_{4-8} y alquenileno C_{4-8} , en donde dicho alquileo y dicho alquenileno están sustituidos con R^1 y R^2 ; como alternativa uno o más de los átomos de carbono de dicho alquileo y dicho alquenileno se pueden sustituir con O, $C=O$, $S(=O)_p$, $S(=O)_pNH$ y NR^{15} ;

Y se selecciona independientemente de entre $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-S(=O)_pNH-$, $-NHS(=O)_p-$ y alquileo C_{1-2} ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre H, D, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^6), hidroxilo, y alcoxi opcionalmente sustituido con R^6 , y cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con R^6 ; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 están unidos al mismo átomo de carbono, juntos forman un grupo oxo o cicloalquilo C_{3-6} ; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes entre sí, juntos forman un enlace o un carbociclilo; opcionalmente, R^1 y R^{15} o R^2 y R^{15} tomados juntos, forman un anillo;

R^3 se selecciona independientemente de entre H, NO_2 , $=O$, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), alquenilo C_{2-4} (opcionalmente sustituido con R^6), alquinilo C_{2-4} (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6 ;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;

R^4 se selecciona independientemente de entre H, OH, NH_2 , halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2NH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;

R^5 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ; como alternativa, R^5 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^6 ;

R^6 se selecciona independientemente de entre H, $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;

R^7 se selecciona independientemente de entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino, haloalquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} ;

R^8 se selecciona independientemente de entre H, halógeno, $-(CH_2)_nCN$, alquilo C_{1-6} , amino, aminoalquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, carboxilo, éster carboxílico, amida, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, arilalquilcarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfonamida, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} y $-(CH_2)_n$, heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;

como alternativa, dos grupos R^8 adyacentes tomados juntos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^{10} ;

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

R^{10} se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), alquénilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , arilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), halógeno, $-(CH_2)_nCN$, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(\text{alquilo } C_{1-4})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ y $C(=NOH)NH_2$;

R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo;

R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con R^{11} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

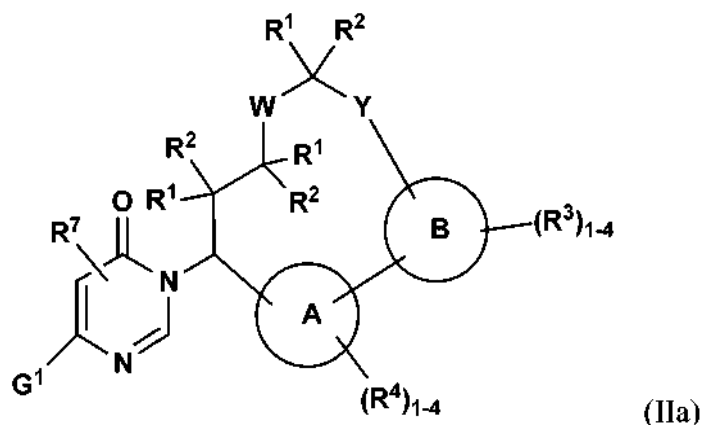
R^{13} se selecciona, independientemente en cada caso, de entre H, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , $C(=O)OH$, $C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)O(CH_2)_2O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)O(\text{haloalquilo } C_{1-4})$, $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ y $-C(=O)NH(\text{alcoxi } C_{1-4})$;

R^{15} es H o alquilo C_{1-6} ;

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

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



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

el anillo A se selecciona independientemente de entre un arilo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprenden átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^{3c} , O y $S(O)_p$;

G^1 se selecciona independientemente de entre carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están sustituidos con 1 - 4 R^8 ;

W se selecciona independientemente de entre $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y N(alquilo C_{1-4});

Y se selecciona independientemente de entre $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con R^6), y cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con R^6 ;

R^3 se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ y $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{0-2}-OH$, $C(=O)-alquilo C_{1-4}$, $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)O-alquilo C_{1-4}$, $S(=O)_p-alquilo C_{1-6}$, $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están

opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

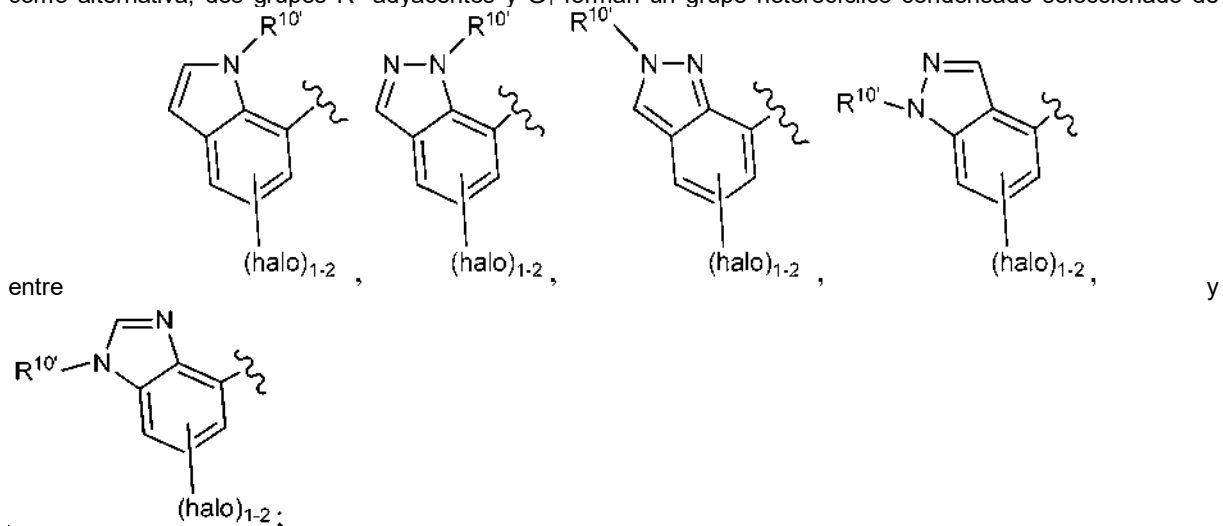
R⁵ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocixarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclilo C₃₋₁₀ y heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente de entre H, OH, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁷ se selecciona independientemente de entre H, hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₂ y alquilo C₁₋₂;

R⁸ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, hidroxycarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n, heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

como alternativa, dos grupos R⁸ adyacentes y G₁ forman un grupo heterocíclico condensado seleccionado de



R⁹ es H o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, -(CH₂)_nCN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², -(CH₂)_nC(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹² y -S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_p-alquilo C₁₋₆ y S(=O)_pNR¹²R¹²;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹) y -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹);

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

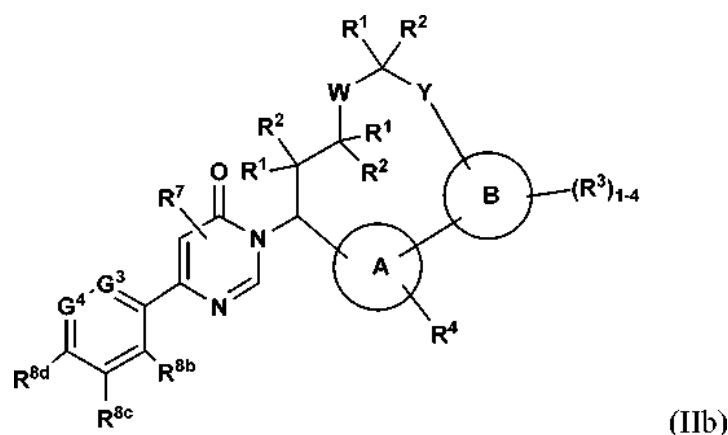
R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R¹³ se selecciona, independientemente en cada caso, de entre H, CF₃, C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C₁₋₄), y -C(=O)NH₂(alcoxi C₁₋₄);

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (IIb):



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

- 5 el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;
el anillo B es heterociclilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprenden átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N, NR^{3c}, O y S(O)_p;
- W se selecciona independientemente de entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH, y N(alquilo C₁₋₄);
- Y se selecciona independientemente de entre -CH₂NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;
- 10 G³ se selecciona independientemente de entre N y CR^{8a};
- G⁴ se selecciona independientemente de entre N y CR^{8e};
- R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, D, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆ e hidroxilo;
- R³ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, -
(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R⁵ y -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵;
- 15 R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -
(CH₂)₁₋₂-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están
opcionalmente sustituidos con R⁶;
- R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN, C(=O)NH₂,
20 cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho
heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
- R⁵ se selecciona independientemente de entre H, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno e
hidroxilo;
- R⁶ se selecciona independientemente de entre H, -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -
25 (CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-
heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y
dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
- R⁷ se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, CF₃ y CH₃;
- R^{8a} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNH₂, alquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂,
30 OH, O-alquilo C₁₋₂, O-haloalquilo C₁₋₂, C(=O)OH, C(=O)OC₁₋₃, C(=O)NH₂, C(=O)NH-haloalquilo C₁₋₂, C(=O)NH-
arilalquilo, C(=O)-alquilo C₁₋₃, NHC(=O)O-alquilo C₁₋₂, NHC(=O)-haloalquilo C₁₋₂, NH-arilo, NH-heteroarilo, arilo,
cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo
están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
- R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;
- 35 R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, OCHF₂ y OCH₃;
- R^{8d} se selecciona independientemente de entre H, F y Cl;
- R^{8e} se selecciona independientemente de entre H, F y Cl;
- R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆,
40 alquino C₂₋₆, arilo (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con
R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O,
CONR¹²R¹², -(CH₂)_n-C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², y -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_p-alquilo C₁₋₆,
NR¹²S(=O)_p-alquilo C₁₋₆ y S(=O)_pNR¹²R¹²;
- R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo
C₃₋₆ y fenilo;
- 45 R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con R¹¹,
cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos
unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
- n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y
- 50 p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

4. El compuesto de la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

el anillo B es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados de entre N y NR^{3c};

W se selecciona independientemente de entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

Y se selecciona independientemente de entre -CH₂NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

G³ es CR^{8a};

G⁴ es CR^{8e};

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, D, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆ e hidroxilo;

R³ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R⁵ y -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -(CH₂)₁₋₂-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

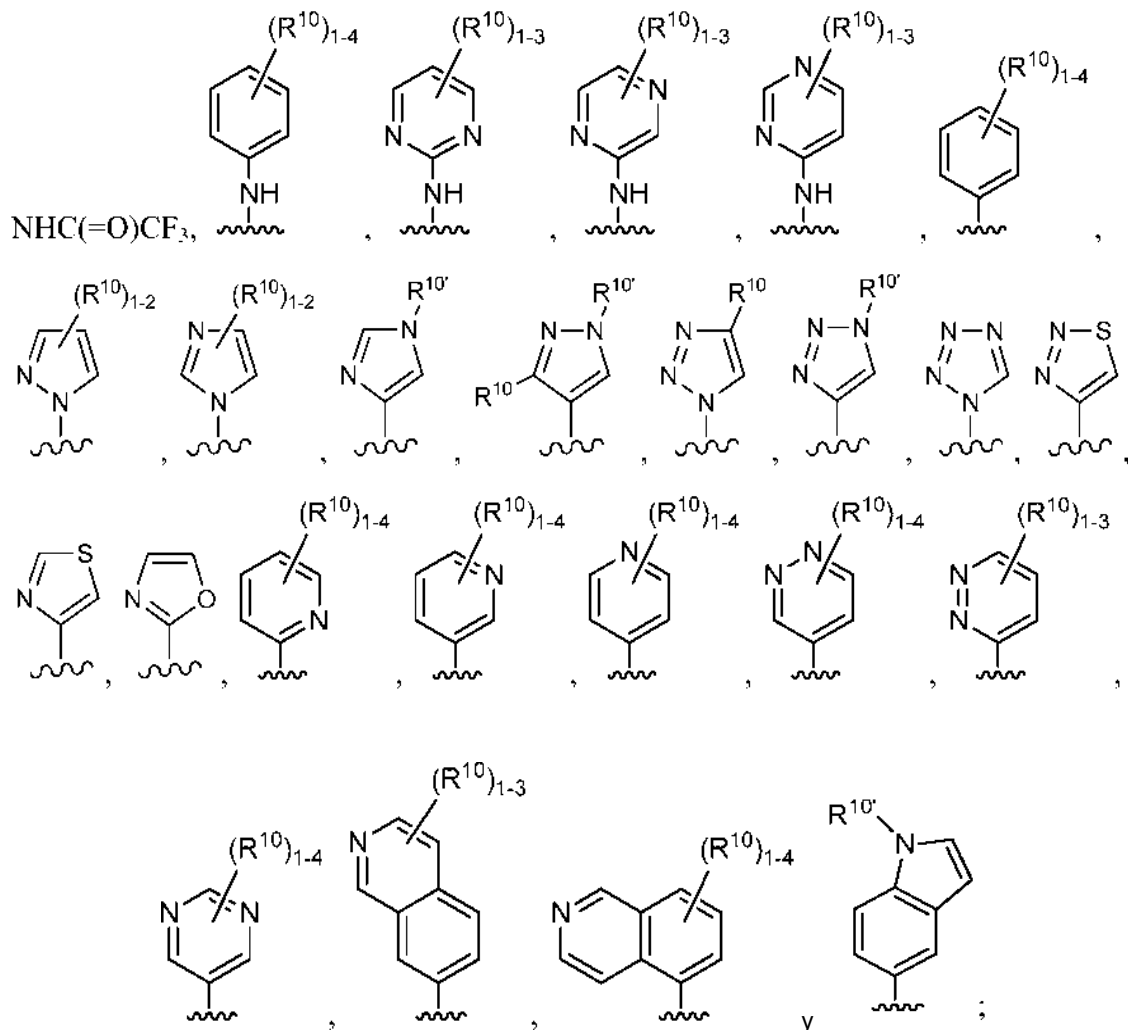
R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN, C(=O)NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

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

R⁶ se selecciona independientemente de entre H, -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁷ se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, y metilo;

R^{8a} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNH₂, CH₃CHF₂, CCH₃F₂, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, C(=O)CH₃, C(=O)OH, C(=O)OCH₃, C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₂CF₃, C(=O)NHCH₂Ph, NHC(=O)OCH₃,



R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, y OCH₃;

R se selecciona independientemente de entre H, F y Cl;

R^{8e} se selecciona independientemente de entre H, F y Cl;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CONR¹²R¹², -(CH₂)_n-C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_p-alquilo C₁₋₆ y S(=O)_pNR¹²R¹²;

R^{10'} se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹) y -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹);

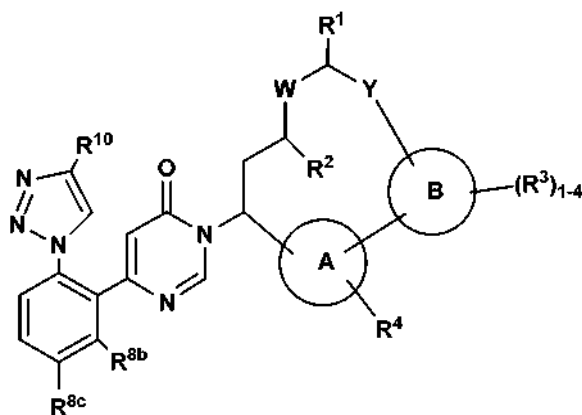
R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y

p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

5. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene la Fórmula (IIc):



(IIc)

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

el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

el anillo B es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 3 heteroátomos seleccionados de entre N y NR^{3c};

W se selecciona independientemente de entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

Y se selecciona independientemente de entre -CH₂NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, D, F, alquilo C₁₋₄ e hidroxilo;

R³ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶) y CN;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -(CH₂)₁₋₂-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN; C(=O)NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

R⁶ se selecciona independientemente de entre H, -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH₃ y OCH₃;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_p-alquilo C₁₋₆ y S(=O)_pNR¹²R¹²;

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo

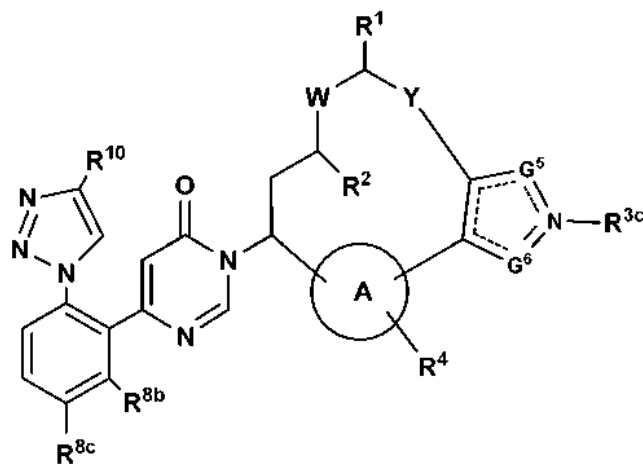
C₃₋₆, y fenilo;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterocíclico, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

5 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y

p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

6. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la Fórmula (IIId):



(IIId)

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

--- es un enlace opcional;

el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterocíclico de 5 a 6 miembros;

W se selecciona independientemente de entre CHR^{1a}, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

G⁵ se selecciona independientemente de entre CH₂ y NR^{3c};

G⁶ se selecciona independientemente de entre CH₂ y NR^{3c};

con la condición de que, cuando G⁵ es CH₂, G⁶ es NR^{3c}; cuando G⁵ es NR^{3c}, G⁶ es CH₂ y solo un R^{3c} está presente en el anillo;

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

R¹ se selecciona independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, D, F, CH₃ y OH;

R² se selecciona independientemente de entre H, D y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), -(CH₂)₀₋₂-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₂-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con R⁶, heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R⁶ y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN y C(=O)NH₂;

R⁶ se selecciona independientemente de entre H, -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterocíclico de 4 a 10 miembros y -O-(CH₂)_n-heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterocíclico están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH₃ y OCH₃;

R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterocíclico de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_p-alquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_p-alquilo C₁₋₆ y S(=O)_pNR¹²R¹²;

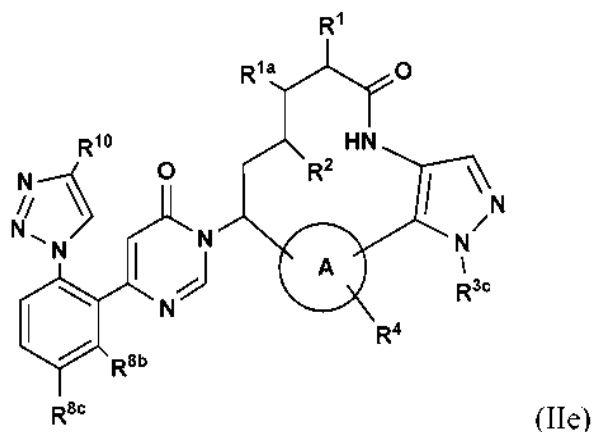
R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterocíclico, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

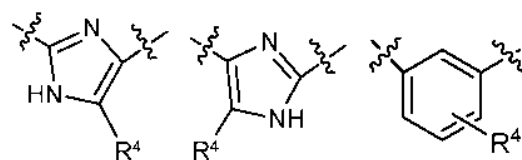
n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y

p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

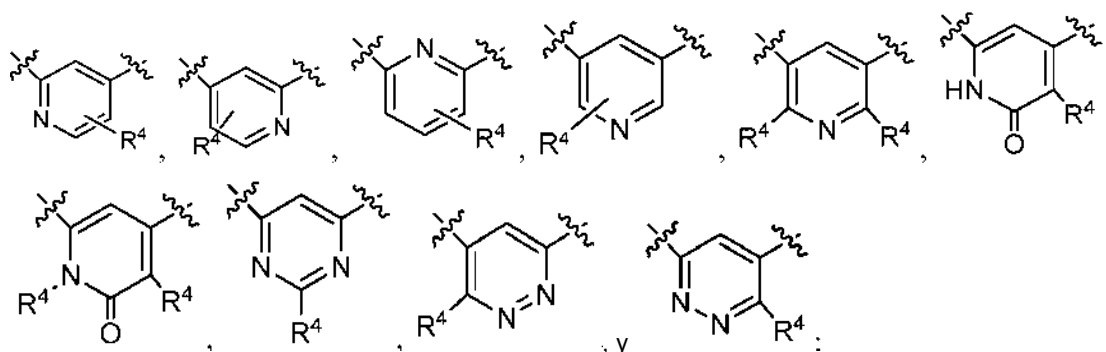
7. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la Fórmula (IIe):



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

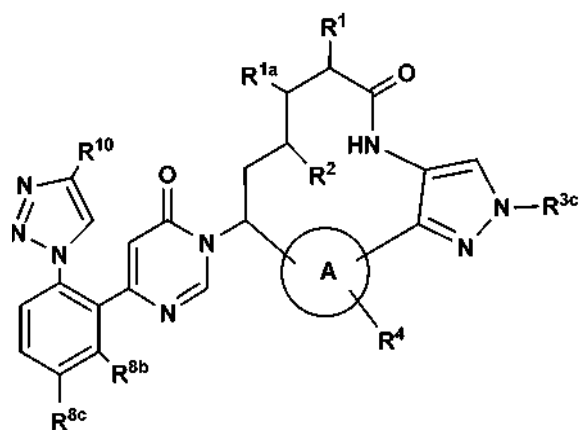


5 el anillo A se selecciona independientemente de entre



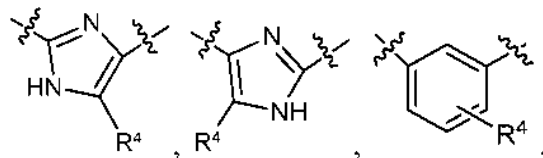
- 10 R^1 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, D, F, CH_3 y OH;
 R^2 se selecciona independientemente de entre H, D y OH;
 R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CHF_2 , CD_3 , CH_3 , CH_2CH_2OH , $CH_2C(=O)OH$, SO_2CH_3 , fenilo
opcionalmente sustituido con R^6 y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6 ;
 R^4 se selecciona independientemente de entre H, F y $C(=O)NH_2$;
15 R^6 se selecciona independientemente de entre H, $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, NH_2 , $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;
 R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;
20 R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH_3 y OCH_3 ;
 R^{10} se selecciona independientemente de entre H, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), heteroarilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, Si (alquilo C_{1-4}) $_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;
25 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;
 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y
30 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

8. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la Fórmula (IIf):

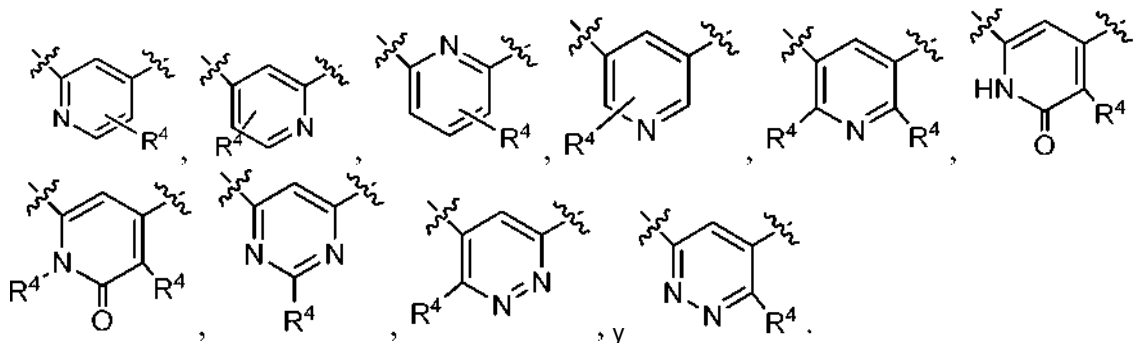


(IIIf)

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



5 el anillo A se selecciona independientemente de entre



10 R^1 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-4} ;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, D, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de entre H, D y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CHF_2 , CD_3 , CH_3 , SO_2CH_3 , fenilo opcionalmente sustituido con R^6 y heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6 , heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6 ;

15 R^4 se selecciona independientemente de entre H y F;

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

R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

20 R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH_3 y OCH_3 ;

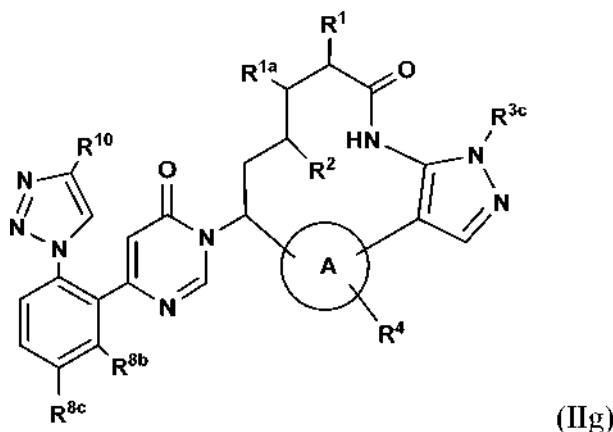
R^{10} se selecciona independientemente de entre H, CF_3 , CHF_2 , $C(CH_3)_2OH$, arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(alquilo\ C_{1-4})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

25 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n$ -OH, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;

R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y

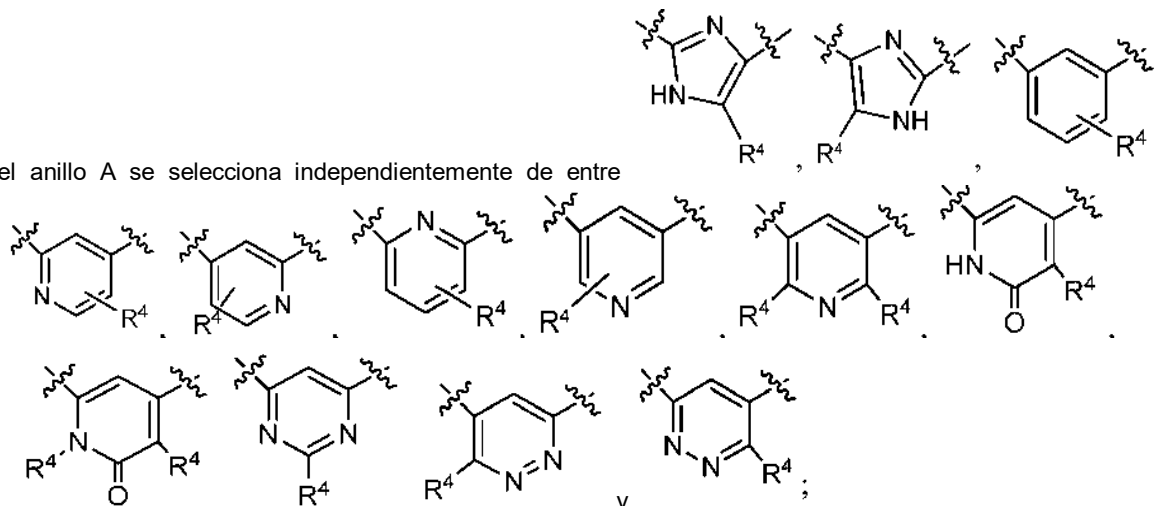
30 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

9. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la Fórmula (IIg):



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

5 el anillo A se selecciona independientemente de entre



R^1 se selecciona independientemente de entre H y alquilo C_{1-4} ;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de entre H y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CHF_2 , CD_3 y CH_3 ;

R^4 se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH_3 y OCH_3 ;

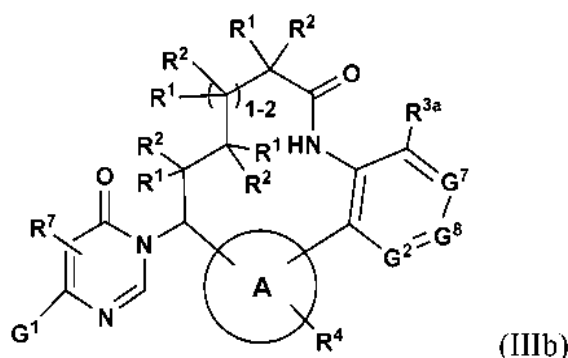
R^{10} se selecciona independientemente de entre H, CF_3 , CHF_2 , arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(alquilo\ C_{1-4})_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n$ -OH, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;

R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y

n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

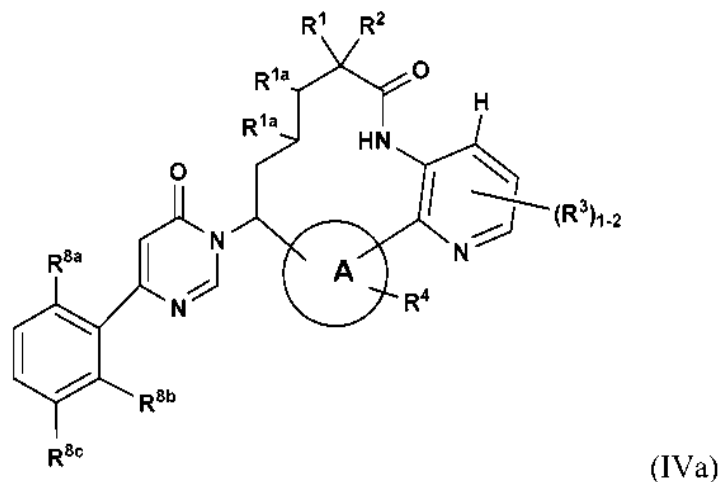
10. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (IIIb):



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

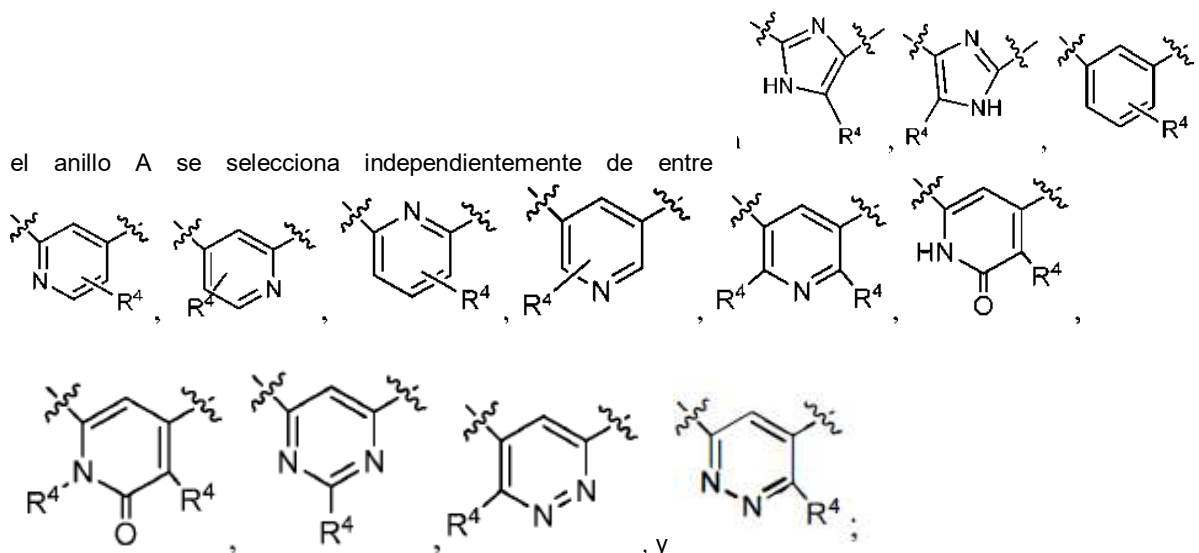
- 5 el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;
 G^1 se selecciona independientemente de entre arilo, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están sustituidos con 1 - 4 R^8 ;
 G^2 se selecciona independientemente de entre N y CR^{3b} ;
 G^7 se selecciona independientemente de entre N y CR^3 ;
 10 G^8 se selecciona independientemente de entre N y CR^3 ;
 con la condición de que al menos uno de G^2 , G^6 y G^7 es N;
 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-6} e hidroxilo;
 R^3 se selecciona independientemente de entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), alqueno C_{2-4} (opcionalmente sustituido con R^6), CN, NO_2 , $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^5C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{11} , $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{11} , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el carbociclilo y el heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6 ;
 R^{3a} se selecciona independientemente de entre H y halógeno;
 R^{3b} se selecciona independientemente de entre H, halógeno, metilo y CN;
 R^4 se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , CN, cicloalquilo C_{3-6} , arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;
 R^5 se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;
 R^6 se selecciona independientemente de entre $-(CH_2)_n-OH$, $=O$, NH_2 , $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros y O - $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;
 R^7 se selecciona independientemente de entre H, F, Cl y metilo;
 R^8 se selecciona independientemente de entre H, halógeno, CN, NH_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;
 R^{10} se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, Si (alquilo C_{1-4})₃, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} , $NR^{12}S(=O)_p$ -alquilo C_{1-6} y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;
 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;
 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;
 n , en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y
 p , en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

11. El compuesto de la reivindicación 10, que tiene la Fórmula (IVa):



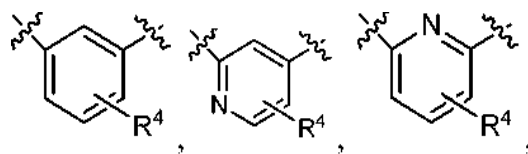
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 el anillo A se selecciona independientemente de entre

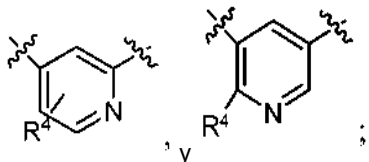


- 10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre H, F, alquilo C_{1-4} y OH;
 R^{1a} , en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, F, CH_3 y OH;
 R^3 se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, alqueno C_{2-4} (opcionalmente sustituido $C(=O)OH$),
 15 CN y $-(CH_2)_n-OH$;
 R^4 se selecciona independientemente de entre H, OH, F, O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , CN , cicloalquilo C_{3-6} , arilo y
 heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, dicho arilo y dicho heterociclilo están opcionalmente
 20 sustituidos con R^6 ;
 R^6 se selecciona independientemente de entre OH, NH_2 , halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n-$
 $C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-4} , $=O$, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 4 a
 10 miembros y $-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están
 opcionalmente sustituidos con R^{10} ;
 R^{8a} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, CN , OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , $C(=O)CH_3$, CF_3 , $OCHF_2$,
 $NHC(=O)$ -alquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, dicho
 cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;
 R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;
 25 R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH_3 y OCH_3 ;
 R^{10} se selecciona independientemente de entre alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CN y O-
 alquilo C_{1-5} ; y
 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

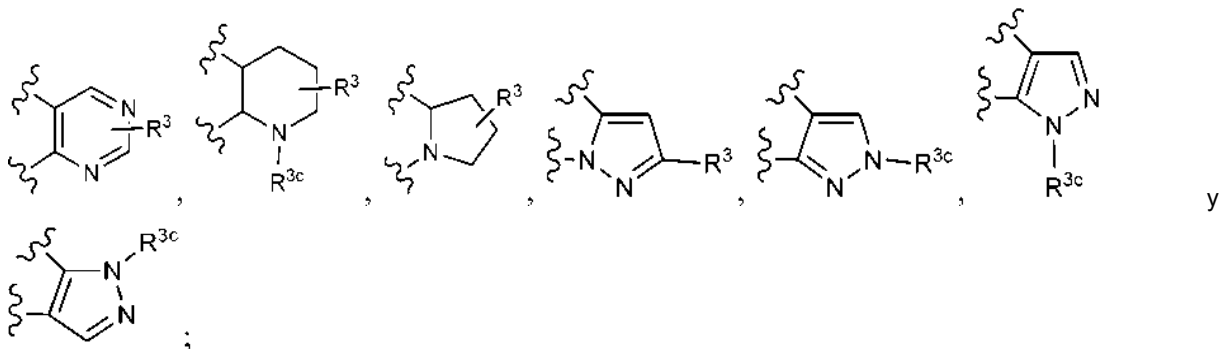
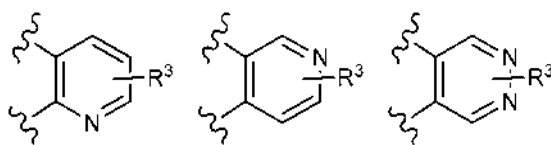
- 30 12. El compuesto de la reivindicación 3, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable
 del mismo, en donde:



el anillo A se selecciona independientemente de entre



el anillo B se selecciona independientemente de entre



5

W se selecciona independientemente de entre CHR^{1a}, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

R¹ se selecciona independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, F, CH₃ e hidroxilo;

R² se selecciona independientemente de entre H e hidroxilo;

10 R³ se selecciona independientemente de entre H, =O, F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CH₃, CN, -(CH₂)₀₋₂-OH, O-alquilo C₁₋₄, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄;

R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CF₂H, CF₃, alquilo C₁₋₄ y CD₃;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H y F;

15 R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de entre H y Cl;

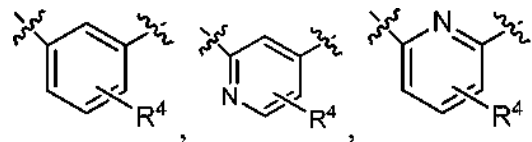
R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR¹²R¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃ y -(CH₂)_n-OR¹²;

20 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno y alquilo C₁₋₅; y

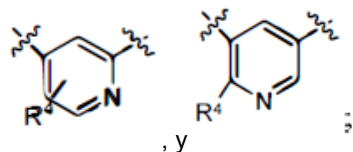
n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4.

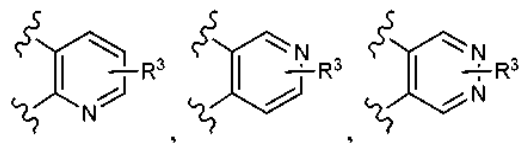
13. El compuesto de la reivindicación 2, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

25

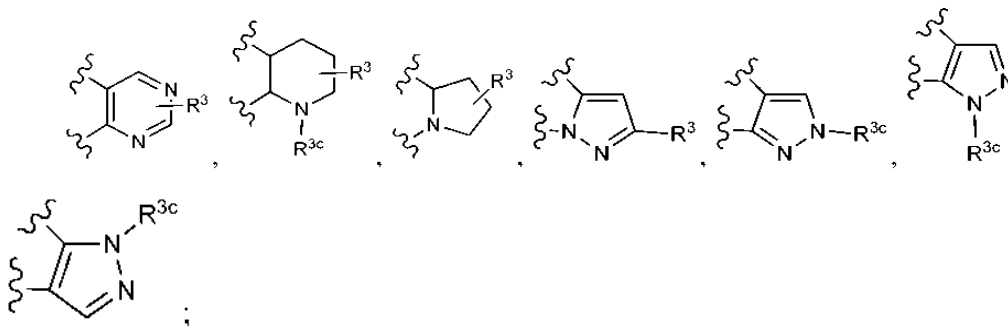


el anillo A se selecciona independientemente de entre

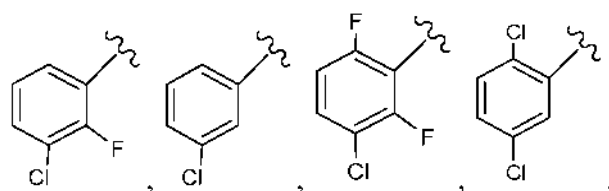




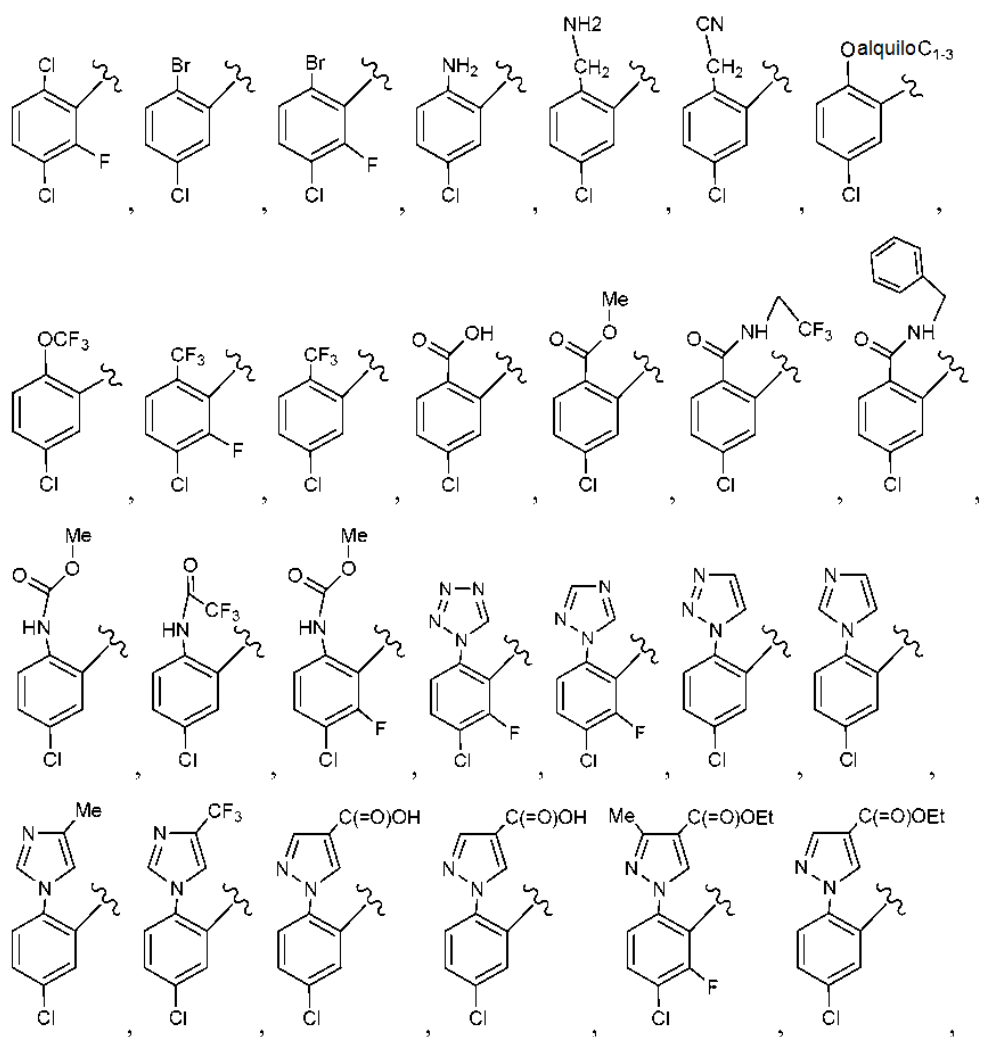
el anillo B se selecciona independientemente de entre

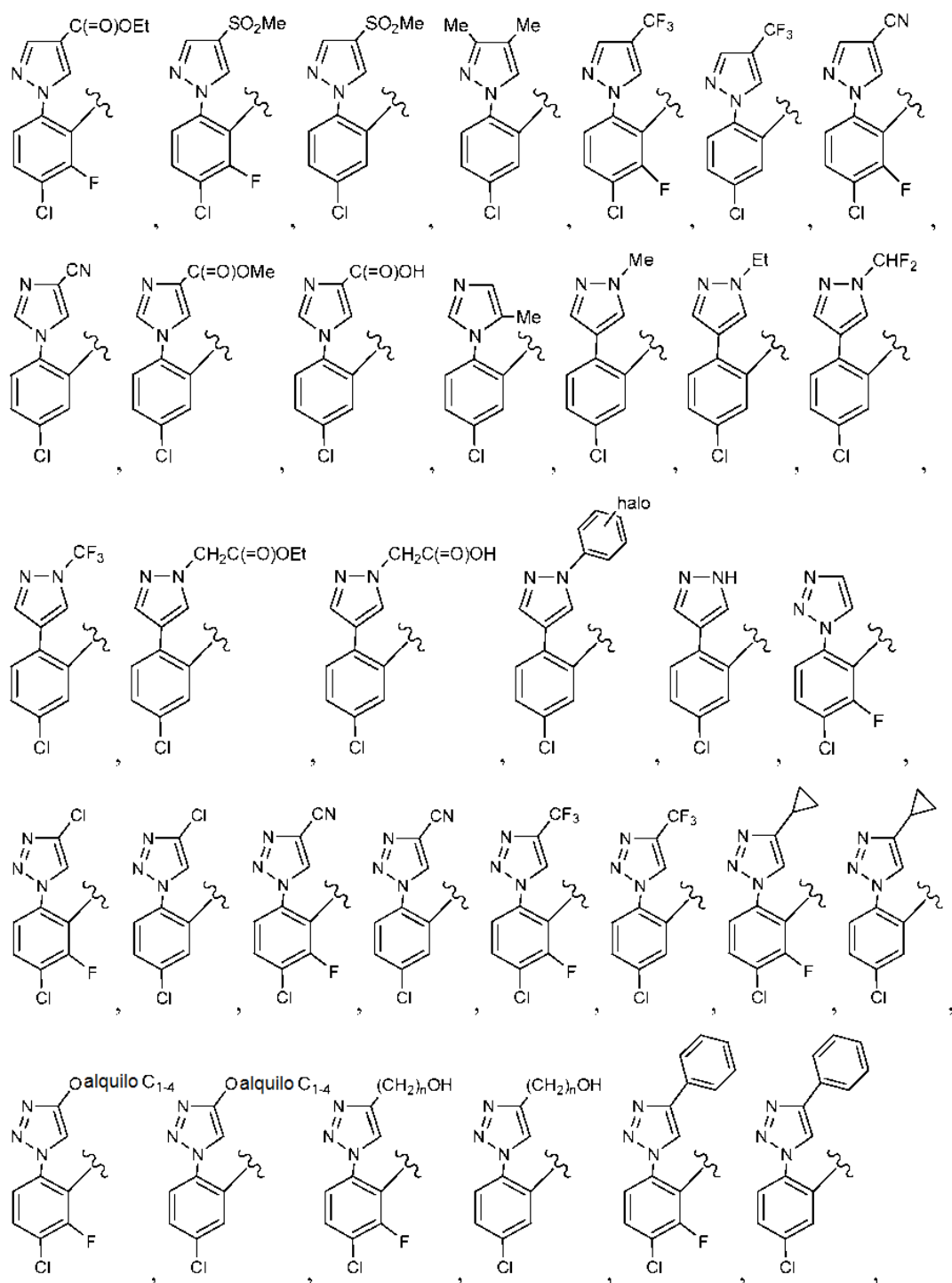


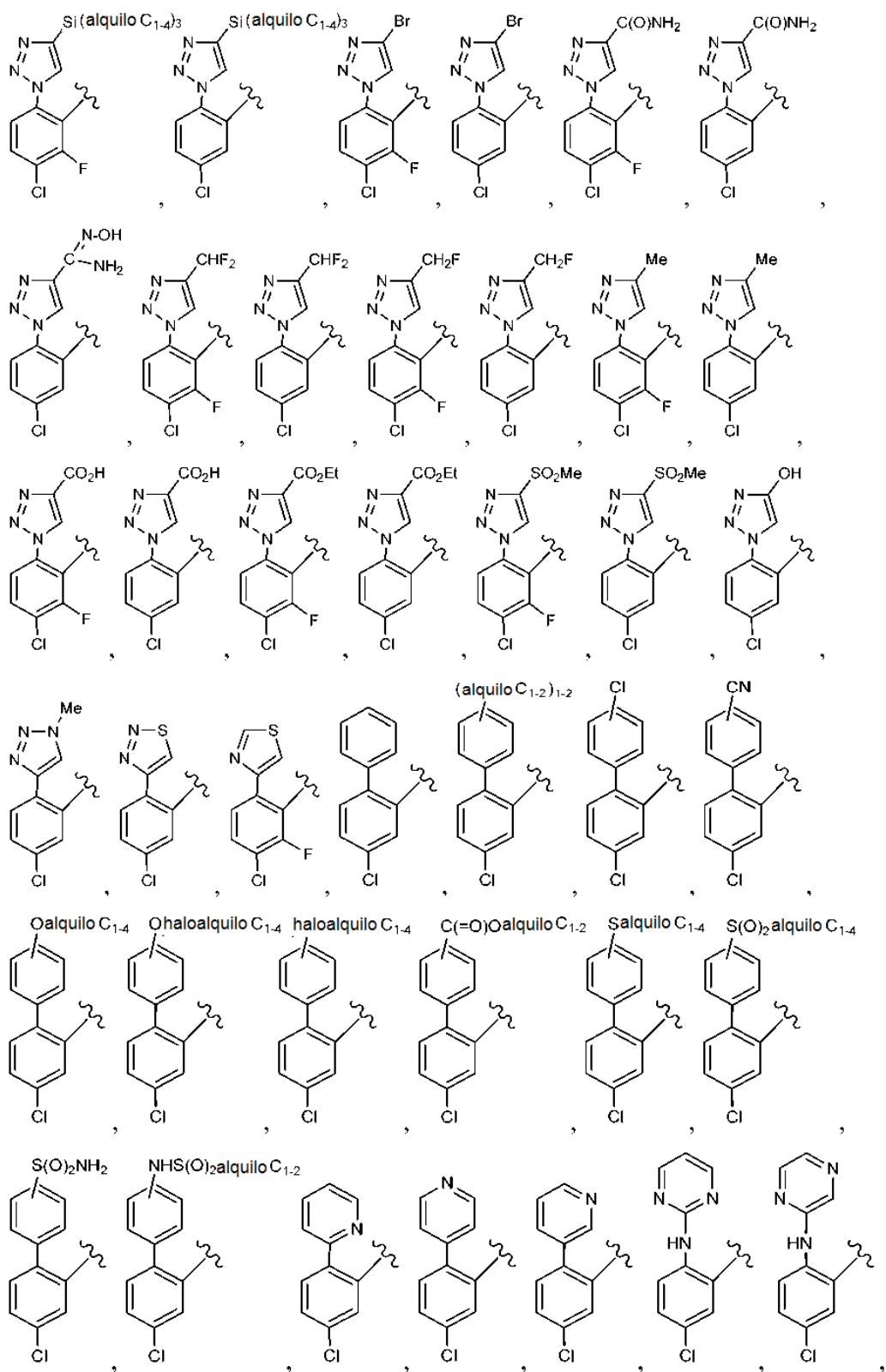
y

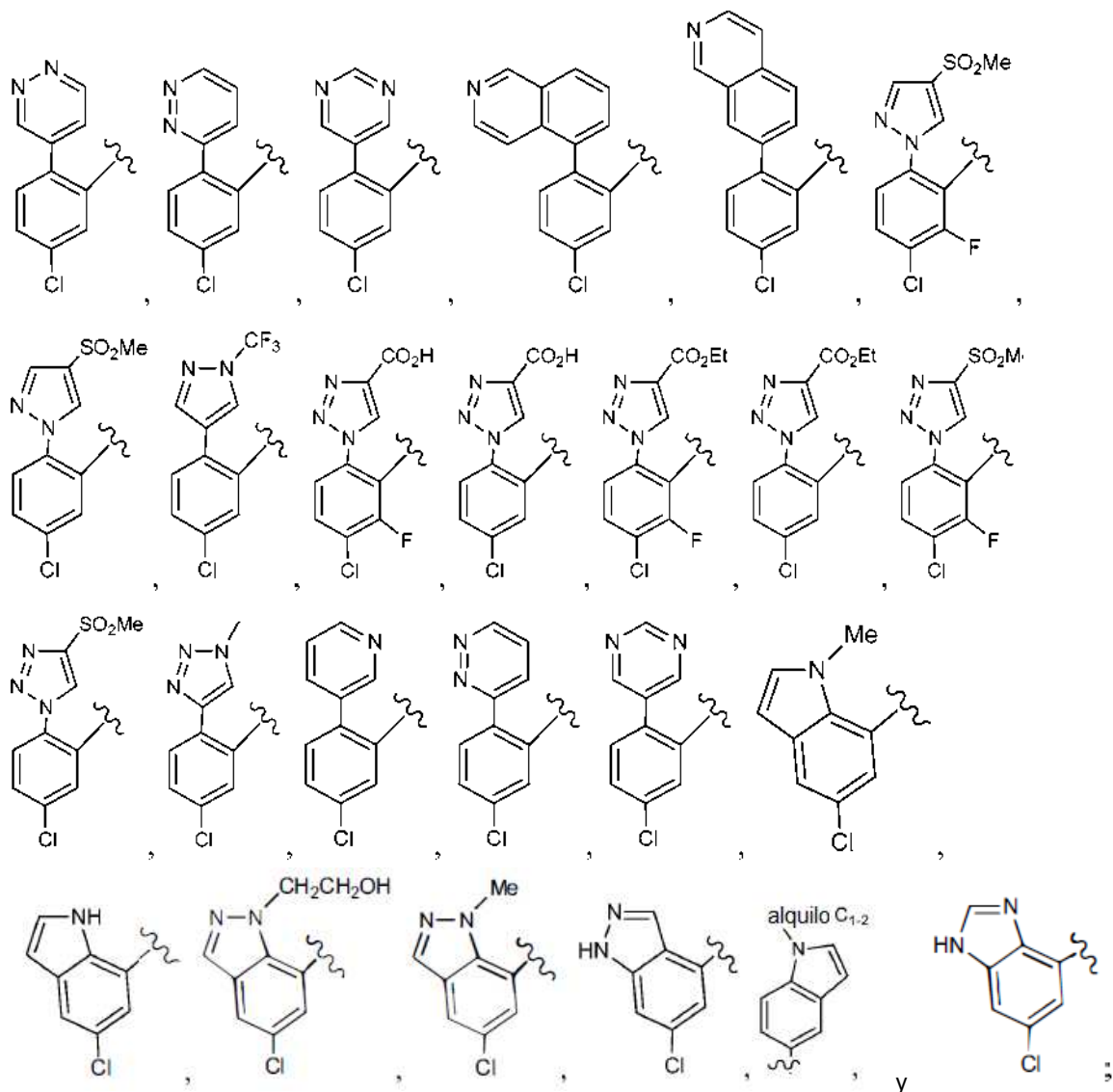


5 G¹ se selecciona independientemente de entre









W se selecciona independientemente de entre CHR¹, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

5 Y se selecciona independientemente de entre -NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre H, F, alquilo C₁₋₄ e hidroxilo;

R³ se selecciona independientemente de entre H, =O, F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CH₃, CN, -(CH₂)₀₋₂-OH, O-alquilo C₁₋₄, C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄;

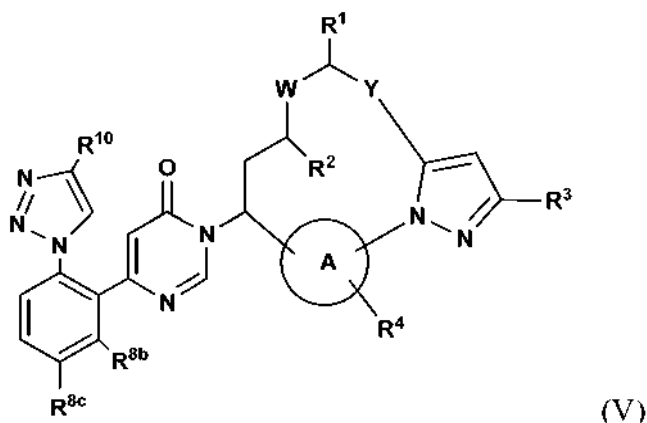
10 R^{3c} se selecciona independientemente de entre H, CF₂H, CF₃, alquilo C₁₋₄ y CD₃;

R⁴ se selecciona independientemente de entre H, F y alquilo C₁₋₄; y

R⁷ es H.

14. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene la Fórmula (V):

15



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

- 5 el anillo A se selecciona independientemente de entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;
W se selecciona independientemente de entre CHR^{1a}, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);
R¹ se selecciona independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;
R^{1a} se selecciona independientemente de entre H, F, CH₃ e hidroxilo;
R² se selecciona independientemente de entre H e hidroxilo;
10 R³ se selecciona independientemente de entre H, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), F, CN, C(=O)-alquilo C₁₋₄, C(=O)OH, C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ y -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₄;
R⁴ se selecciona independientemente de entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CN;
R⁵ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a
15 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
R⁶ se selecciona independientemente de entre -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho cicloalquilo y dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
20 R⁷ se selecciona independientemente de entre H, F, Cl y metilo;
R^{8b} se selecciona independientemente de entre H y F;
R^{8c} se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, CH₃ y OCH₃;
R¹⁰ se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a
25 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹² y -(CH₂)_n-NR¹²R¹²;
R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;
R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que estos están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
30 n, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2; y
p, en cada caso, es un número entero que se selecciona independientemente de entre 0, 1 y 2.

35 15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso como
40 un medicamento.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso en el
tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de
45 entre trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

18. Un compuesto, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una
composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona
50 de entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa

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