

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 189**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2015 PCT/EP2015/071643**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16046156**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2015 E 15766508 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3197889**

54 Título: **Derivados de oxopiridina sustituidos**

30 Prioridad:

24.09.2014 EP 14186086

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

18.12.2018

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

RÖHRIG, SUSANNE;
JIMENEZ NUNEZ, ELOISA;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
TERSTEEGEN, ADRIAN;
TELLER, HENRIK;
HILLISCH, ALEXANDER;
HEITMEIER, STEFAN;
SCHMIDT, MARTINA VICTORIA y
STAMPFUSS, JAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 694 189 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

Derivados de oxopiridina sustituidos

5 La invención se refiere a derivados de oxopiridina sustituidos y a un procedimiento para su preparación así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades cardiovasculares, preferentemente de enfermedades tromboticas o tromboembolicas así como de edemas, como también de enfermedades oftalmológicas.

10 La coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo con cuya ayuda pueden "aislarse" de manera rápida y fiable los defectos en la pared vascular. De este modo, puede evitarse o minimizarse una pérdida de sangre. La hemostasia tras una lesión vascular tiene lugar esencialmente a través el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas plasmáticas. En esto participan numerosos factores de coagulación sanguínea de los que cada uno, en cuanto se activa, el precursor inactivo siguiente pasa en cada caso a su forma activa. Al final de la cascada tiene lugar la transformación del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se produce un coágulo de sangre. Tradicionalmente, en la coagulación sanguínea se diferencia entre el sistema intrínseco y el sistema extrínseco que desembocan en una ruta de reacción común final. En este caso, corresponde a los factores Xa y IIa (trombina) papeles clave: el factor Xa concentra las señales de las dos rutas de coagulación, dado que este se genera tanto a través de factor VIIa/factor tisular (ruta extrínseca) como el complejo tenasa (ruta intrínseca) mediante reacción del factor X. La serina proteasa activada Xa escinde la protrombina dando trombina que, a través de una serie de reacciones, transmite los impulsos desde la cascada a un estado de coagulación de la sangre.

20 En los últimos tiempos se ha modificado la teoría tradicional de las dos zonas separadas de la cascada de coagulación (ruta extrínseca o intrínseca) debido a nuevos conocimientos: en estos modelos se inicia la coagulación mediante unión de factor VIIa activado al factor tisular (TF). El complejo generado activa el factor X, lo que a su vez lleva a la generación de trombina con posterior preparación de fibrina y activación de trombocitos (a través de PAR-1) como productos finales de cierre de la lesión de la hemostasia. En comparación con la fase de amplificación/propagación posterior, la velocidad de la preparación de trombina en esta primera fase es baja y está limitada en el tiempo debido a la aparición de TFPI como inhibidor del complejo de TF-FVIIa-FX.

30 Un constituyente central de la transición de la iniciación a la amplificación y propagación de la coagulación es el factor XIa: la trombina activa, en bucles de realimentación positivos, además del factor V y factor VIII también el factor XI a factor XIa, transforma el factor IX en factor IXa y a través del complejo de factor IXa/factor VIIIa así generado, estimula fuertemente la activación del factor X y con ello a su vez la formación de trombina, lo que lleva a un fuerte crecimiento de trombos y estabiliza el trombo.

35 Además, se ha situado en el punto de mira que además de la estimulación a través del factor tisular, puede tener lugar la activación del sistema de coagulación en superficies en particular cargadas negativamente, entre las que figuran, además de las estructuras de superficie de células exógenas (por ejemplo bacterias) también superficies artificiales tales como prótesis vasculares, endoprótesis y circuitos extracorpóreos. Sobre la superficie se encuentra en primer lugar la activación de factor XII (FXII) a factor XIIa, que activa a continuación el factor unido a superficies celulares a factor XIa. Este lleva tal como se describió anteriormente a la activación adicional de la cascada de coagulación. Además, el factor XIIa activa así mismo la procalicreína plasmática unida a calicreína plasmática (PK) que, por un lado, lleva a una activación adicional del factor XII en el marco de un bucle de potenciación, lo que tiene como consecuencia en conjunto una intensificación de la iniciación de la cascada de coagulación. Adicionalmente, la PK representa una importante proteasa liberadora de bradiquinina, que lleva por lo tanto, entre otras cosas, al aumento de la permeabilidad endotelial. Como sustratos adicionales se describieron prorrénina y prouroquinasa, cuya activación puede influir en los procesos reguladores del sistema de renina-angiotensina y en la fibrinólisis. Por lo tanto, la activación de PK representa un importante nexo de unión entre los procesos de coagulación e inflamatorios.

45 Una activación descontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede provocar la formación de embolias o trombosis localizadas en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardiacas. Además, una hipercoagulabilidad sistémica puede llevar a la formación en todo el sistema de trombos y por último a una coagulopatía de consumo en el marco de una coagulación intravascular diseminada. Pueden aparecer así mismo complicaciones tromboembolicas en circuitos sanguíneos extracorpóreos, tal como aparecen, por ejemplo, durante una hemodiálisis, así como en prótesis vasculares o de válvulas cardiacas y endoprótesis.

55 En el transcurso de muchas enfermedades cardiovasculares y metabólicas, como consecuencia de factores sistémicos, tales como por ejemplo hiperlipidemia, diabetes o fumar, como consecuencia de cambios en el flujo sanguíneo con estasis, tales como por ejemplo en el caso de fibrilación auricular, o como consecuencia de cambios patológicos en la pared vascular, por ejemplo, disfunciones endoteliales o aterosclerosis, se produce una elevada tendencia de activación de la coagulación y de trombocitos. Esta activación de la coagulación indeseada y excesiva, mediante la formación de trombos ricos en fibrina y en plaquetas puede llevar a enfermedades tromboembolicas y complicaciones tromboticas con estados potencialmente mortales. En este sentido pueden estar implicados también

procesos inflamatorios. Las enfermedades tromboembólicas pertenecen por lo tanto ahora como antes a las causas más frecuentes de morbimortalidad en la mayoría de los países industrializados.

5 Los anticoagulantes conocidos por el estado de la técnica, es decir, sustancias para inhibir o impedir la coagulación sanguínea, presentan distintas desventajas. Un procedimiento de tratamiento o profilaxis eficiente de enfermedades trombóticas/tromboembólicas resulta en la práctica por lo tanto muy difícil y poco satisfactorio.

10 En la terapia y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas se usa, por un lado, heparina, que se aplica por vía parenteral o subcutánea. Si bien hoy en día se prefiere cada vez más la heparina de bajo peso molecular debido a las propiedades farmacocinéticas favorables, no obstante con esto no pueden evitarse las desventajas conocidas expuestas a continuación, que existen en la terapia con heparina. Así, la heparina es ineficaz por vía oral y tiene solo una vida media relativamente baja. Además, existe un alto riesgo de hemorragia, en particular pueden aparecer hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y puede producirse trombocitopenia, alopecia por medicamentos u osteoporosis. Si bien las heparinas de bajo peso molecular tienen una menor probabilidad de formación de una trombocitopenia inducida por heparina, en cambio solo pueden administrarse por vía subcutánea. Esto es válido también para Fondaparinux, un inhibidor de factor Xa selectivo, producido sintéticamente, con una larga vida media.

15 Los antagonistas de la vitamina K representan una segunda clase de anticoagulantes. Entre estos figuran por ejemplo 1,3-indandionas, pero sobre todo compuestos tales como warfarina, fenprocumona, dicumarol y otros derivados de cumarina, que inhiben de manera no selectiva la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado. Debido al mecanismo de acción, el efecto comienza solo muy lentamente (periodo latente hasta la aparición del efecto de 36 a 48 horas). Si bien los compuestos pueden administrarse por vía oral, debido al alto riesgo de hemorragia y el estrecho índice terapéutico, es en cambio necesario un ajuste y observación individuales del paciente. Además se describen otros efectos secundarios, tales como trastornos gastrointestinales, caída del cabello y necrosis cutáneas.

20 Planteamientos más recientes para anticoagulantes orales se encuentran en distintas fases de las pruebas clínicas o en el uso clínico y dan prueba de su eficacia en distintos estudios. No obstante, también con la toma de este fármaco, en particular en pacientes predispuestos, pueden producirse complicaciones por hemorragia. Por lo tanto, en el caso de los fármacos antitrombóticos es de una importancia fundamental la amplitud terapéutica: La separación entre la dosis terapéuticamente efectiva para la inhibición de la coagulación y la dosis a la que pueden aparecer las hemorragias, debería ser lo más grande posible, de modo que se consiga una eficacia terapéutica máxima con un perfil de riesgos mínimos.

25 En distintos modelos *in vitro* e *in vivo* con por ejemplo anticuerpos como inhibidores del factor XIa, pero también en modelos desactivados de factor XIa, se probó el efecto anti-trombótico con una pequeña prolongación/ninguna prolongación del tiempo de hemorragia o ampliación del volumen sanguíneo. En estudios clínicos estaban asociados niveles de factor XIa elevados con una tasa de acontecimientos aumentada. Por el contrario, la deficiencia en factor XI (hemofilia C) no llevó a hemorragias espontáneas y se notaba solo en el marco de operaciones y traumatismos, pero mostró una protección frente a determinados acontecimientos tromboembólicos.

30 Además, la calicreína plasmática (PK) está asociada con otras enfermedades que van acompañadas de permeabilidades vasculares elevadas o enfermedades inflamatorias crónicas, tal como es el caso por ejemplo en la retinopatía diabética, el edema macular y el angioedema hereditario o enfermedades intestinales inflamatorias crónicas. La retinopatía diabética se basa en primer lugar en una debilidad de los microvasos, a consecuencia de los cual se produce un engrosamiento de la membrana basal de los vasos y a la pérdida de pericitos que revisten los vasos, posteriormente al cierre de los vasos con isquemia retiniana, que debido a la hipoxia retiniana provocada puede llevar a una permeabilidad de los vasos intensificada con posterior formación de un edema macular y debido a todos los procesos existentes a la ceguera del paciente. En el caso del angioedema hereditario (HAE), debido a la formación disminuida del inhibidor de calicreína fisiológico inhibidor de esterasa C1 se produce la activación descontrolada de calicreína plasmática y, por tanto, inflamaciones con formación de edema fulminante y fuertes dolores. A partir de planteamientos experimentales en animales existen indicaciones de que la inhibición de calicreína plasmática inhibe la permeabilidad vascular elevada y, por lo tanto, puede impedirse la formación de un edema macular o de la retinopatía diabética o puede mejorar la sintomática aguda del HAE. Los inhibidores orales de calicreína plasmática podrían emplearse así mismo para la profilaxis del HAE.

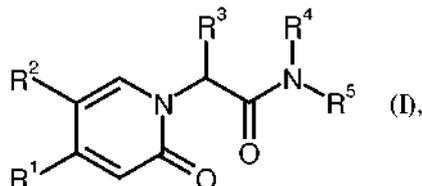
35 En el caso de la progresión de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (CED) tienen un papel de apoyo sobre todo las quininas generadas por medio de calicreína plasmática. Su efecto pro-inflamatorio a través de la activación de receptores de bradiquinina induce y potencia la evolución de la enfermedad. Estudios en pacientes con la enfermedad de Crohn muestran una correlación entre la concentración de calicreína en el epitelio intestinal y el grado de inflamación intestinal. Una activación del sistema de calicreína-quinina se observó así mismo en estudios experimentales en animales. Una inhibición de la síntesis de bradiquinina mediante inhibidores de calicreína podría emplearse por consiguiente también para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades inflamatorias crónicas.

Además, también la combinación de principios antitrombóticos y antiinflamatorios para muchas enfermedades puede ser especialmente atractiva para impedir el refuerzo mutuo de coagulación e inflamación.

Un objetivo de la presente invención es por lo tanto la provisión de nuevos compuestos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, en particular de enfermedades trombóticas o tromboembólicas, y/o enfermedades edematosas, y/o enfermedades oftalmológicas, en particular de retinopatía diabética o del edema macular, en seres humanos y animales que presentan un gran ancho de banda terapéutico.

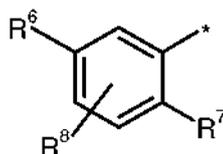
5 El documento WO 2006/030032 describe, entre otros, piridinonas sustituidas como moduladores alostéricos del receptor de mGluR2 y el documento WO 2008/079787 describe piridin-2-onas sustituidas y su uso como activadores de glucoquinasa. Los documentos WO 2014/154794, WO 2014/160592, WO 2015/011087 y WO 2015/063093 describen piridin-2-onas sustituidas y su uso como inhibidores del factor XIa.

10 Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

R¹ se refiere a un grupo de fórmula



15 en la que * es el punto de enlace al anillo oxopiridina,
R⁶ se refiere a bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R⁷ se refiere a bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, 3,3,3-trifluorprop-1-in-1-ilo o ciclopropilo,

20 R⁸ se refiere a hidrógeno, cloro o flúor,

R² se refiere a hidrógeno, bromo, cloro, flúor, ciano, alquilo C₁-C₃, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metilcarbonilo o ciclopropilo,

25 R³ se refiere a hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentadeuteroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-prop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-prop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-etoxi-prop-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropiloxi o ciclobutiloxi,

en la que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, oxo-heterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, oxazolilo, pirazolilo, fenilo y piridilo,

30 pudiendo estar sustituido cicloalquilo con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y

35 en donde oxo-heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

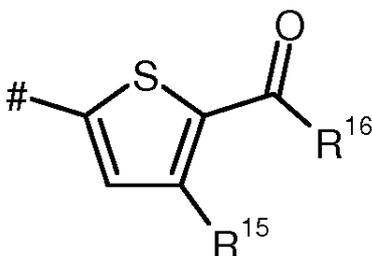
y

en donde oxazolilo y pirazolilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo y etilo,

40

R⁴ se refiere a hidrógeno,

R⁵ se refiere a un grupo de fórmula



en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,
 R¹⁵ se refiere a hidrógeno o flúor,
 R¹⁶ se refiere a hidroxilo o -NHR¹⁷,
 en donde
 R¹⁷ se refiere a hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como compuestos denominados a continuación como ejemplo(s) de realización, abarcados por la fórmula (I), y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos mencionados a continuación, abarcados por la fórmula (I), no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, en función de su estructura, en diferentes formas estereoisoméricas, es decir en forma de isómeros configuracionales u opcionalmente también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, inclusive aquellos en el caso de los atropoisómeros). La presente invención abarca por lo tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de las mezclas de este tipo de enantiómeros y/ o diastereómeros, los constituyentes estereoisoméricamente unitarios pueden aislarse de manera conocida; preferentemente se usan para ello procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía de HPLC en fase aquiral o quiral.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

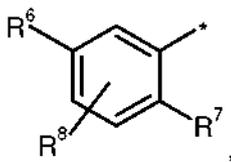
La presente invención abarca también todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende en este caso un compuesto en el que se ha intercambiado al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención por otro átomo de igual número atómico, pero con una masa atómica distinta de la masa atómica presente en la naturaleza habitual o principalmente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención, son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radioactivos, pueden ser de utilidad por ejemplo para el examen del mecanismo de acción o de la distribución del principio activo en el organismo; debido a la capacidad de producción y de detección relativamente fácil son adecuados para ello en particular compuestos marcados con los isótopos ³H o ¹⁴C. Además, la incorporación de isótopos, tal como por ejemplo de deuterio, puede llevar a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, tal como por ejemplo una prolongación de la semivida en el organismo o una reducción de la dosis efectiva necesaria; modificaciones de este tipo de los compuestos de acuerdo con la invención pueden representar por lo tanto opcionalmente también una forma de realización preferida de la presente invención. Variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden producirse de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto, de este modo, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos descritos más adelante y las instrucciones descritas en los ejemplos de realización, empleándose modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están abarcadas también sales que no son adecuadas para las aplicaciones farmacéuticas en sí, pero pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención abarcan sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención abarcan también sales de bases

- 5 habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.
- Se denominan solvatos en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que tiene lugar la coordinación con agua.
- 10 La presente invención también desvela profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención.
- El término “profármacos” abarca compuestos que pueden ser en sí biológicamente activos o inactivos, sin embargo, durante su tiempo de permanencia en el organismo se convierten en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo de manera metabólica o hidrolítica).
- 15 En el sentido de la presente invención, el término “tratamiento” o “tratar” abarca una inhibición, retardo, detención, alivio, debilitación, limitación, reducción, supresión, retroceso o curación de una enfermedad, de un padecimiento, de una enfermedad, de una lesión o de un trastorno de la salud, del desarrollo, de la evolución o del avance de tales estados y/o de los síntomas de tales estados. El término “terapia” se entiende en este sentido como sinónimo con el término “tratamiento”.
- 20 Los términos “prevención” o “profilaxis” se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y designan la evitación o la disminución del riesgo, de adquirir, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o una alteración de la salud, un desarrollo o un avance de tales estados y/o los síntomas de tales estados.
- El tratamiento o la prevención de una enfermedad, de una afección, de un trastorno, de una lesión o de una alteración de la salud pueden tener lugar parcialmente o por completo.
- 25 En el contexto de la presente invención los sustituyentes, siempre que no se especifique lo contrario, tienen el siguiente significado:
- Alquilo representa un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, de forma particularmente preferente de 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, 2-metil-prop-1-ilo, n-butilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetilprop-1-ilo.
- 30 Alcoxi se refiere a un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente a metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, 2-metil-prop-1-oxi, n-butoxi y *terc*-butoxi.
- 35 Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo monocíclico con 3 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representa cicloalquilo, se mencionan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- Oxo-heterociclilo de 4 a 6 miembros en la definición del resto R³ representa un resto monocíclico saturado con 4 a 6 átomos de anillo, en el que un átomo de anillo es un átomo de oxígeno, a modo de ejemplo y preferentemente representa oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidro-2H-piranilo.
- 40 Tio-heterociclilo de 4 a 6 miembros en la definición del resto R³ representa un resto monocíclico saturado con 4 a 6 átomos de anillo, en el que un átomo de anillo es un átomo de azufre, a modo de ejemplo y preferentemente representa tiantanilo, tetrahidrotienilo y tetrahidro-2H-tiopiranilo.
- 45 En las fórmulas del grupo que puede representar R¹, el punto final de la línea, junto al que se encuentra en cada caso un *, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es parte componente del enlace con el átomo al que R¹ está unido.
- En las fórmulas del grupo que puede representar R⁵, el punto final de la línea, junto al que se encuentra en cada caso un #, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es parte componente del enlace con el átomo al que R⁵ está unido.
- Se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que
- 50 R¹ se refiere a un grupo de fórmula



en la que * es el punto de enlace al anillo de oxipiridina,
 R⁶ se refiere a cloro,
 R⁷ se refiere a flúor, ciano, difluorometilo o difluorometoxi,
 R⁸ se refiere a hidrógeno,

5

R² se refiere a cloro, ciano, metoxi o difluorometoxi,

R³ se refiere a metilo, etilo, n-propilo o n-butilo,

10

pudiendo estar sustituido metilo con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-piraniolo, oxazolilo, pirazolilo y piridilo,

donde ciclobutilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxilo y metoxi,
 y

en donde oxazolilo y pirazolilo pueden estar sustituidos con un sustituyente metilo,

15

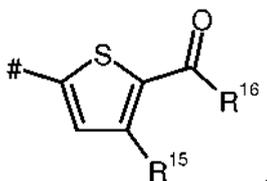
y

en la que etilo, n-propilo y n-butilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por metoxi y trifluorometoxi,

R⁴ se refiere a hidrógeno,

R⁵ se refiere a un grupo de fórmula

20



en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,

R¹⁵ se refiere a hidrógeno o flúor,

25

R¹⁶ se refiere a hidroxilo o -NHR¹⁷,

en donde

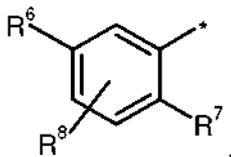
R¹⁷ se refiere a hidrógeno, metilo o etilo

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

30

R¹ se refiere a un grupo de la fórmula



en la que * es el punto de enlace al anillo de oxipiridina,

R⁶ se refiere a cloro,

R⁷ se refiere a flúor o ciano,

R⁸ se refiere a hidrógeno,

R² se refiere a cloro metoxi o difluorometoxi,

5 R³ se refiere a metilo o etilo,

pudiendo estar metilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por tetrahidro-2H-piraniilo, oxazolilo, pirazolilo y piridilo,

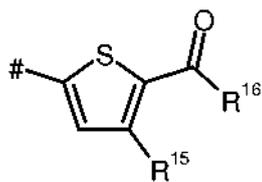
en donde oxazolilo y pirazolilo pueden estar sustituidos con un sustituyente metilo,

y

10 R⁴ pudiendo estar etilo sustituido con un sustituyente metoxi,

R⁵ se refiere a hidrógeno,

se refiere a un grupo de fórmula



15

en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,

R¹⁵ se refiere a hidrógeno o flúor,

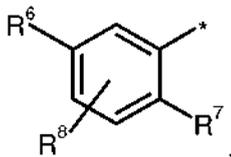
R¹⁶ se refiere a hidroxilo o -NHR¹⁷, en donde

R¹⁷ se refiere a hidrógeno o metilo,

20 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ se refiere a un grupo de fórmula



25

en la que * es el punto de enlace al anillo de oxopiridina,

R⁶ se refiere a bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R⁷ se refiere a bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ino o ciclopropilo,

30 R⁸ se refiere a hidrógeno, cloro o flúor,

R² se refiere a hidrógeno, bromo, cloro, flúor, ciano, alquilo C₁-C₃, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metilcarbonilo o ciclopropilo,

35 R³ se refiere a hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentadeuteroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-etoxiprop-1-ilo, prop-2-ino-1-ilo, ciclopropiloxi o ciclobutiloxi, pudiendo estar sustituido alquilo con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, oxo-heterociclico de 4- a 6 miembros, 1,4-dioxaniilo, oxazolilo, fenilo y piridilo,

40 pudiendo estar sustituido cicloalquilo con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi

y

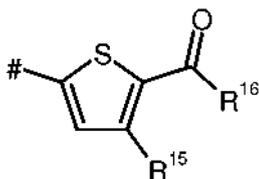
en donde oxo-heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

y

5 pudiendo estar sustituido oxazolilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo y etilo,

R⁴ se refiere a hidrógeno,

R⁵ se refiere a un grupo de fórmula



10

en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,

R¹⁵ se refiere a hidrógeno o flúor,

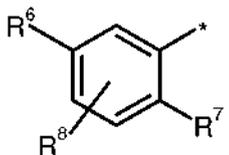
15 R¹⁶ se refiere a hidróxido o -NHR¹⁷,
en donde
R¹⁷ se refiere a hidrógeno o alquilo C₁.C₄,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ se refiere a un grupo de fórmula

20



25

en la que * es el punto de enlace al anillo de oxopiridina,

R⁶ se refiere a cloro,

R⁷ se refiere a flúor, ciano, difluorometilo o difluorometoxi,

R⁸ se refiere a hidrógeno,

R² se refiere a cloro, ciano, metoxi o difluorometoxi,

R³ se refiere a metilo, etilo, n-propilo o n-butilo,

30

pudiendo estar sustituido metilo con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-piridilo, oxazolilo y piridilo,

en donde ciclobutilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidróxido y metoxi

y

pudiendo estar sustituido oxazolilo con un sustituyente metilo

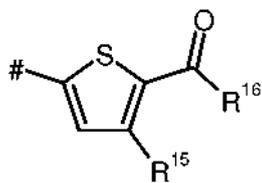
35

y

en donde etilo, n-propilo y n-butilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por metoxi y trifluorometoxi,

R⁴ se refiere a hidrógeno,

R⁵ se refiere a un grupo de la fórmula



5 en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,

R¹⁵ se refiere a hidrógeno o flúor,

R¹⁶ se refiere a hidroxilo o -NHR¹⁷,

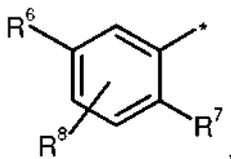
en donde

R¹⁷ se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

10 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ se refiere a un grupo de la fórmula



15

en la que * es el punto de enlace al anillo de oxipiridina,

R⁶ se refiere a cloro,

R⁷ se refiere a flúor o ciano,

R⁸ se refiere a hidrógeno,

20 R² se refiere a cloro, metoxi o difluorometoxi,

R³ se refiere a metilo o etilo,

pudiendo estar metilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por tetrahydro-2H-pirano, oxazolilo y piridilo,

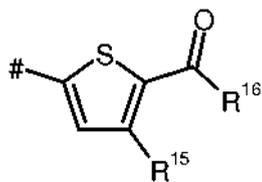
pudiendo estar sustituido oxazolilo con un sustituyente metilo

25 y

pudiendo estar etilo sustituido con un sustituyente metoxi,

R⁴ se refiere a hidrógeno,

R⁵ se refiere a un grupo de la fórmula



30

en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,

R¹⁵ se refiere a hidrógeno o flúor,

R¹⁶ se refiere a hidroxilo o -NHR¹⁷,

en donde

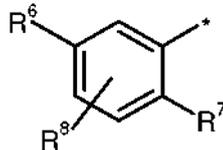
35

R¹⁷ se refiere a hidrógeno o metilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ se refiere a un grupo de la fórmula



5 en la que * es el punto de enlace al anillo de oxipiridina,

R⁶ se refiere a cloro,

R⁷ se refiere a ciano,

R⁸ se refiere a hidrógeno,

10 R² se refiere a cloro o metoxi,

R³ se refiere a metilo o etilo,

estando sustituido metilo con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por tetrahidro-2H-piraniolo, oxazolilo y piridilo,

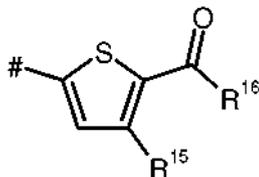
pudiendo estar sustituido oxazolilo con un sustituyente metilo,

y

15 pudiendo estar etilo sustituido con un sustituyente metoxi,

R⁴ se refiere a hidrógeno,

R⁵ se refiere a un grupo de la fórmula



20 en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,

R¹⁵ se refiere a hidrógeno o flúor,

R¹⁶ se refiere a hidróxido o -NHR¹⁷,

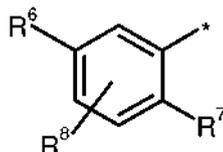
en donde

R¹⁷ se refiere a hidrógeno o metilo,

25 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ se refiere a un grupo de la fórmula



30 en la que * es el punto de enlace al anillo de oxipiridina,

R⁶ se refiere a cloro,

R⁷ se refiere a ciano,

R⁸ se refiere a hidrógeno.

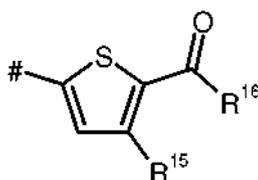
También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que R² se refiere a cloro o metoxi.

También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

R³ se refiere a metilo o etilo,
 estando sustituido metilo con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por tetrahidro-2H-piraniolo,
 oxazolilo y piridilo,
 pudiendo estar sustituido oxazolilo con un sustituyente metilo,
 y
 pudiendo estar etilo sustituido con un sustituyente metoxi.

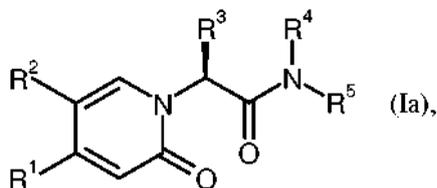
También se prefieren compuestos de la fórmula (I) en la que

R⁵ se refiere a un grupo de la fórmula



en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,
 R¹⁵ se refiere a hidrógeno o flúor,
 R¹⁶ se refiere a hidroxilo o -NHR¹⁷,
 en donde
 R¹⁷ se refiere a hidrógeno o metilo.

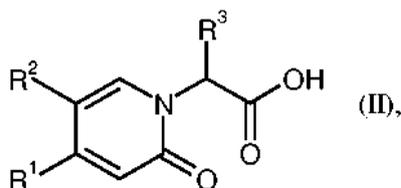
También se prefieren compuestos que presentan la fórmula (Ia)



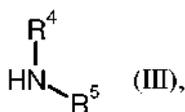
en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están definidos como anteriormente.

Además es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o sus sales,
 sus solvatos o los solvatos de sus sales, en donde

[A] los compuestos de la fórmula



en la que
 R¹, R² y R³ tienen el significado que se ha indicado anteriormente
 en un primer paso se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



en la que

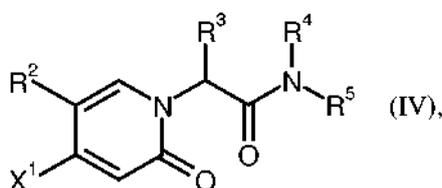
R⁴ y R⁵ tienen el significado que se ha indicado anteriormente

en presencia de un reactivo de deshidratación y

dado el caso en un segundo paso se hacen reaccionar mediante escisión de éster ácida o básica hasta dar compuestos de la fórmula (I)

o

[B] los compuestos de la fórmula



en la que

R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado que se ha indicado anteriormente y

X¹ se refiere a cloro, bromo o yodo se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



en la que

R¹ tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

Q se refiere a -B(OH)₂, un éster de ácido borónico, preferentemente éster de pinacol de ácido borónico o -BF₃⁻ K⁺,

en condiciones de acoplamiento de Suzuki hasta dar los compuestos de la fórmula (I).

La reacción del primer paso según el procedimiento [A] tiene lugar en general en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura ambiente a presión normal.

Como reactivos de deshidratación son adecuados en este caso, por ejemplo, carbodiimidas tales como por ejemplo *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilamino-isopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) (opcionalmente en presencia de pentafluorofenol (PFP)), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos carbonílicos tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio-perclorato, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido de ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometililo (TBTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o cian(hidroxi-iminio)acetato de etilo (Oxyma) o hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU) o hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metiliden]-*N*-metilmetanaminio o 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (T3P) o mezclas de los mismos con bases. Preferentemente se lleva a cabo la condensación con HATU o con T3P.

Bases son por ejemplo carbonatos alcalinos, tales como por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina o piridina. Preferentemente la condensación se lleva a cabo con diisopropiletilamina o piridina.

- 5 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos tales como benceno, u otros disolventes tales como nitrometano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. Así mismo es posible emplear mezclas de disolventes. Se prefiere particularmente dimetilformamida.

- 10 Los compuestos de fórmula (III) son conocidos, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes o pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos que se describen en la parte de ejemplos.

La reacción del segundo paso según el procedimiento [A] se realiza con una escisión de éster ácida en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a 60 °C a presión normal.

- 15 Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano o éteres tales como tetrahidrofurano o dioxanos, se prefiere diclorometano.

Los ácidos son por ejemplo ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en dioxanos, se prefiere ácido trifluoroacético.

- 20 La reacción del segundo paso según el procedimiento [A] se realiza en una escisión de éster básica en general en disolventes inertes, preferentemente en el intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes a presión normal.

- 25 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolventes con agua, se prefiere una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

Bases son por ejemplo hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio, litio o potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, o alcoholatos tales como terc-butilato de potasio o sodio, se prefiere hidróxido de litio.

- 30 La reacción según el procedimiento [B] tiene lugar en general en disolventes inertes, en presencia de un catalizador, opcionalmente en presencia de un reactivo adicional, opcionalmente en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 150°C a de presión normal a 3 bar.

- 35 Catalizadores son por ejemplo catalizadores de paladio habituales para condiciones de reacción de Suzuki, se prefieren catalizadores tales como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, tetrakis(trifenilfosfinapaladio(0), acetato de paladio(II)/trisciclohexilfosfina, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis-(difenilfosfanferrocenil)-paladio-(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden(1,4-naftoquinona)paladio, alil(cloro)-(1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-iliden)paladio, acetato de paladio(II)/díciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfina, aducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfina)-ferroceno]-paladio(II)-monodiclorometano o precatalizador XPhos [(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-díciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)], se prefiere tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), aducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfina)-ferroceno]-paladio(II)-monodiclorometano o precatalizador XPhos [(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-díciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)].

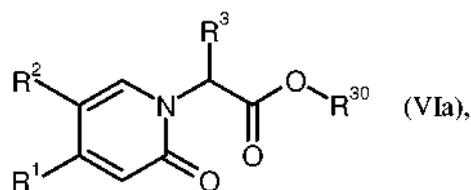
- 40 Reactivos adicionales son por ejemplo acetato de potasio, carbonato de cesio, potasio o sodio, terc-butilato de potasio, fluoruro de cesio o fosfato de potasio, pudiendo encontrarse estos en solución acuosa, preferentemente son reactivos adicionales tales como carbonato de potasio o solución acuosa de fosfato de potasio.

- 45 Disolventes inertes son por ejemplo éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, o amidas de ácido carboxílico tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, o *N*-metilpirrolidona o acetonitrilo, o mezclas de los disolventes con alcoholes tales como metanol o etanol y/o agua, se prefiere tetrahidrofurano, dioxano o acetonitrilo.

- 50 Los compuestos de fórmula (V) se conocen o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

Los compuestos de fórmula (II) se conocen o se pueden preparar al hacerse reaccionar

[C] Compuestos de fórmula



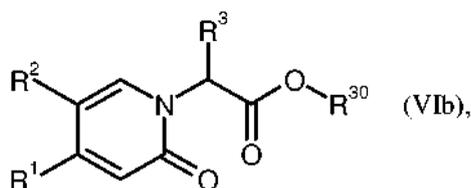
en la que

R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados que se han indicado anteriormente y

R^{30} se refiere a terc-butilo

- 5 con un ácido,
o
al hacerse reaccionar

[D] Compuestos de fórmula



10 en la que

R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado que se ha indicado anteriormente y

R^{30} se refiere a metilo o etilo

con una base.

Los compuestos de fórmulas (VIa) y (VIb) forman conjuntamente la cantidad de los compuestos de fórmula (VI).

- 15 La reacción según el procedimiento [C] se realiza en general de disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a 60 °C a presión normal.

Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano o éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, se prefiere diclorometano.

- 20 Los ácidos son por ejemplo ácidos trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en dioxano, se prefiere ácido trifluoroacético.

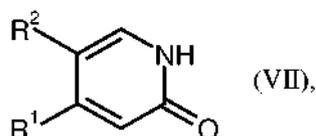
La reacción según el procedimiento [D] se realiza en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes a presión normal.

- 25 Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como éter de dietilo, éter de metil-terc-butilo, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolventes con agua, se prefiere una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

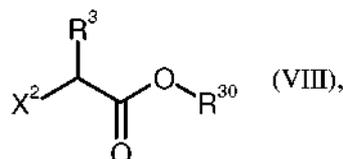
- 30 Las bases son por ejemplo hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, litio o potasio o carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio o alcoholatos tales como terc-butilato de potasio o sodio, se prefiere hidróxido de litio.

Los compuestos de fórmula (VI) se conocen o se pueden preparar al hacerse reaccionar

[E] Compuestos de fórmula



en la que
 R^1 y R^2 tienen el significado que se ha indicado anteriormente
 con compuestos de fórmula

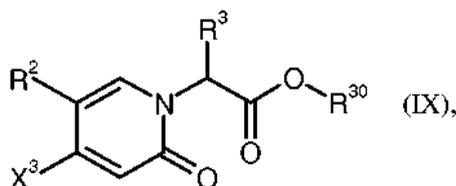


5 en la que

R^3 tiene el significado que se ha indicado anteriormente
 R^{30} se refiere a metilo, etilo o terc-butilo y
 X^2 se refiere a cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi o trifluorometansulfoniloxi,

o
 10 al hacerse reaccionar

[F] Compuestos de fórmula



en la que

R^2 y R^3 tienen el significado que se ha indicado anteriormente

15 R^{30} se refiere a metilo, etilo o terc-butilo y

X^3 se refiere a cloro, bromo o yodo

con compuestos de fórmula (V) en condiciones de acoplamiento de Suzuki.

La reacción según el procedimiento [E] se realiza en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes a presión normal.

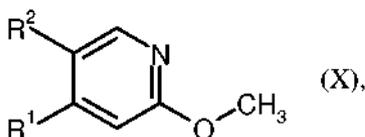
Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como éter de dietilo, éter de metil-terc-butilo, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina o mezclas de disolventes o mezclas de disolventes con agua, se prefiere dimetilformamida.

Las bases son por ejemplo hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, litio o potasio o carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio o terc-butilato de potasio o sodio, hidruro de sodio o una mezcla de estas bases o una mezcla de hidruro de sodio y bromuro de litio, se prefiere carbonato de potasio o hidruro de sodio.

30 Los compuestos de fórmula (VIII) se conocen o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

La reacción según el procedimiento [F] se realiza como se ha descrito para el procedimiento [B].

Los compuestos de fórmula (VII) se conocen o se pueden preparar al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



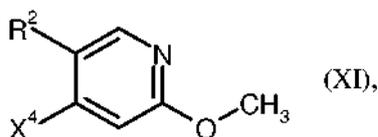
35 en la que
 R^1 y R^2 tienen el significado que se ha indicado anteriormente

con clorhidrato de piridinio o bromohidrato de piridinio.

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas de 80 °C a 120 °C a presión normal.

- 5 Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos tales como benceno u otros disolventes tales como nitrometano, dioxanos, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. Así mismo es posible emplear mezclas de los disolventes. Se prefiere en particular dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (X) se conocen o se pueden preparar al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



en la que

- 10 R^2 tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

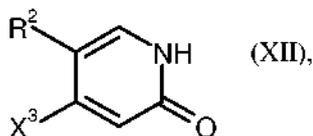
X^4 se refiere a cloro, bromo o yodo

con compuestos de fórmula (V) en condiciones de acoplamiento de Suzuki.

La reacción se realiza como se ha descrito para el procedimiento [B].

- 15 Los compuestos de fórmula (XI) se conocen o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

Los compuestos de fórmula (IX) se conocen o se pueden preparar al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



en la que

- 20 R^2 tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

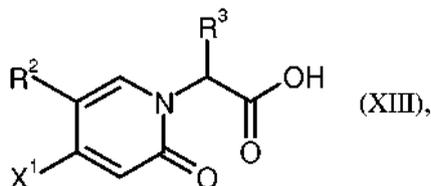
X^3 se refiere a cloro, bromo o yodo

con compuestos de fórmula (VIII).

La reacción se realiza como se ha descrito para el procedimiento [E].

Los compuestos de fórmula (XII) se conocen o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

- 25 Los compuestos de fórmula (IV) se conocen o se pueden preparar al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R^2 y R^3 tienen el significado que se ha indicado anteriormente y

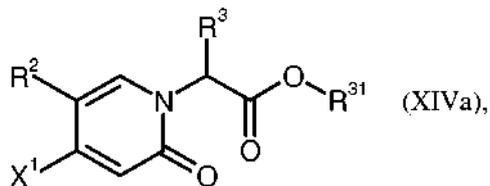
X^1 se refiere a cloro, bromo o yodo

- 30 con compuestos de fórmula (III) en presencia de un reactivo de deshidratación.

La reacción se realiza como se ha descrito para el procedimiento [A].

Los compuestos de fórmula (XIII) se conocen o se pueden preparar al hacerse reaccionar

[G] Compuestos de fórmula



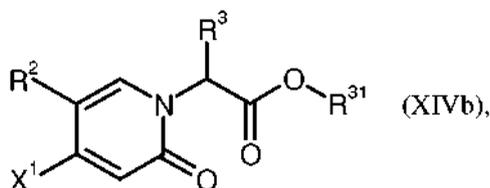
en la que

- 5 R² y R³ tiene el significado que se indica anteriormente,
 R³¹ se refiere a terc-butilo y
 X¹ se refiere a cloro, bromo o yodo

con un ácido

o
 al hacerse reaccionar

10 [H] Compuestos de fórmula



en la que

- 15 R² y R³ tienen el significado que se ha indicado anteriormente
 R³¹ se refiere a metilo o etilo y
 X¹ se refiere a cloro, bromo o yodo

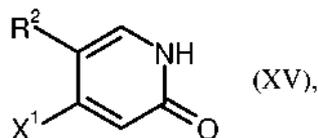
con una base.

Los compuestos de fórmulas (XIVa) y (XIVb) forman conjuntamente la cantidad de los compuestos de fórmula (XIV).

La reacción según el procedimiento [G] se realiza como se ha descrito para el procedimiento [C].

La reacción según el procedimiento [H] se realiza como se ha descrito para el procedimiento [D].

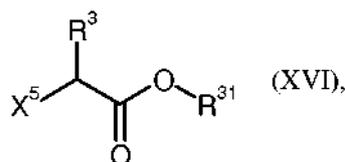
20 Los compuestos de fórmula (XIV) se conocen o se pueden preparar al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente y
 X¹ se refiere a cloro, bromo o yodo

25 con compuestos de fórmula



en la que

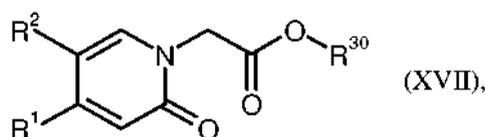
R³ tiene el significado que se ha indicado anteriormente
 R³¹ se refiere a metilo, etilo o terc-butilo y

X⁵ se refiere a cloro, bromo, yodo, metanosulfonyloxi o trifluorometanosulfonyloxi.

La reacción se realiza como se ha descrito para el procedimiento [E].

Los compuestos de fórmulas (XV) y (XVI) se conocen o se pueden sintetizar según procedimiento conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

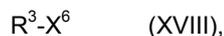
- 5 En un procedimiento alternativo se pueden preparar los compuestos de fórmula (VI) al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



en la que

- 10 R¹ y R² tienen los significados que se han indicado anteriormente y R³⁰ se refiere a metilo, etilo o terc-butilo

con compuestos de fórmula



en la que

- 15 R³ tiene el significado que se ha indicado anteriormente y X⁶ se refiere a cloro, bromo, yodo, metanosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi o para-toluenosulfonyloxi.

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de -78 °C a temperatura ambiente a presión normal.

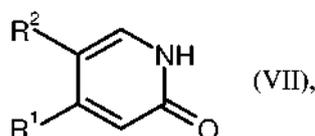
- 20 Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, trichlorometano, tetrachlorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como éter de dietilo, éter de metil-terc-butilo, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina o mezclas de disolventes o mezclas de disolventes con agua, se prefiere tetrahydrofurano.

Las bases son por ejemplo terc-butolato de potasio o sodio, hidruro de sodio, N-butil-litio o bis-(trimetilsilil)-litioamida, se prefiere amida de bis-(trimetilsilil)-litio.

- 25 Los compuestos de fórmula (XVII) se conocen o se pueden sintetizar según los procedimientos que se han descrito anteriormente, por ejemplo el procedimiento [E], a partir de los correspondientes compuestos de partida.

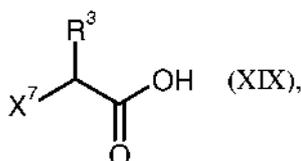
Los compuestos de la fórmula (XVIII) se conocen o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

- 30 En un procedimiento alternativo, los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R¹ y R² tienen el significado que se ha indicado anteriormente con compuestos de fórmula



35

en la que

R³ tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

X⁷ se refiere a cloro, bromo o yodo.

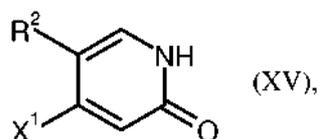
La reacción se realiza en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de -10 °C a 90 °C a presión normal.

5 Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como éter de dietilo, éter de metil-terc-butilo, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina o mezclas de disolventes o mezclas de disolventes con agua, se prefiere tetrahidrofurano.

10 Las bases son por ejemplo terc-butilato de potasio o sodio, hidruro de sodio o amida de bis-(trimetilsilil)-litio o una mezcla de di-terc-butilato de magnesio y terc-butilato de potasio, se prefiere la mezcla de di-terc-butilato de magnesio y terc-butilato de potasio.

Los compuestos de fórmula (XIX) se conocen o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

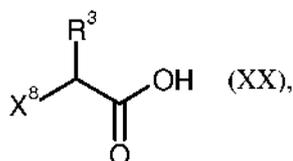
15 En un procedimiento alternativo se pueden preparar los compuestos de fórmula (XIII) al hacerse reaccionar compuestos de fórmula



en la que

20 R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente y
X¹ se refiere a cloro, bromo o yodo,

con compuestos de fórmula



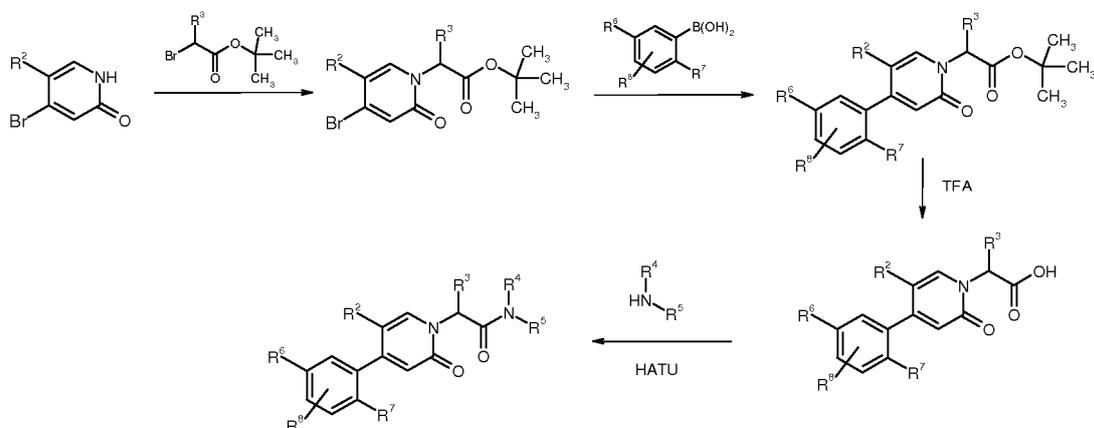
en la que

25 R³ tiene el significado que se ha indicado anteriormente y
X⁸ se refiere a cloro, bromo o yodo.

La reacción se realiza como se ha descrito para la reacción de compuestos de fórmula (VII) con compuestos de fórmula (XIX).

Los compuestos de fórmula (XX) se conocen o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

30 La preparación de los compuestos de partida y de los compuestos de la fórmula (I) se puede aclarar mediante el siguiente esquema de síntesis.

Esquema 1:

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un valioso espectro de acción farmacológico no previsible y un buen comportamiento farmacocinético. A este respecto se trata de compuestos que influyen en la actividad proteolítica del factor XIa de serina proteasa (FXIa) y/o de la calicreína plasmática de serina proteasa (PK). Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la escisión enzimática catalizada por FXIa y/o PK de sustratos que adoptan papeles esenciales en la activación de la coagulación sanguínea, en la agregación de plaquetas a través de la reducción de la trombina necesaria para la activación de PAR-1 de las plaquetas, y en procesos inflamatorios que comportan en particular un aumento de la permeabilidad vascular.

Son adecuados por lo tanto para su uso como fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades cardiovasculares, preferentemente de enfermedades trombóticas o tromboembólicas y/o complicaciones trombóticas o tromboembólicas, y/o enfermedades oftalmológicas, en particular de retinopatía diabética o del edema macular, y/o enfermedades inflamatorias, en particular aquellas que están relacionadas con una actividad excesiva de calicreína plasmática, tales como por ejemplo el angioedema hereditario (HAE) o enfermedades inflamatorias crónicas, en particular del intestino, tales como por ejemplo enfermedad de Crohn.

El factor XIa (FXIa) es una enzima importante en el marco de la coagulación, que puede activarse tanto por trombina como por factor XIIa (FXIIa) y por lo tanto está implicado en dos procesos esenciales de la coagulación: Es un componente central de la transición desde el inicio hasta la amplificación y propagación de la coagulación: la trombina activa en bucles de realimentación positivos además de factor V y factor VIII también factor XI a factor XIa, convierte el factor IX en factor IXa y a través del denominado complejo de factor IXa/ factor VIIIa generado, estimula intensamente la activación del factor X y con ello a su vez la formación de trombina, lo que lleva a un fuerte crecimiento de trombo y estabiliza el trombo.

Además, el factor XIa es un componente importante del inicio intrínseco de la coagulación: Además de la estimulación a través de factor tisular (*tissue factor*, TF) la activación del sistema de coagulación puede tener lugar también sobre superficies en particular cargadas negativamente, entre las que figuran además de estructuras de superficie de células exógenas (por ejemplo bacterias) también superficies artificiales tales como prótesis vasculares, endoprótesis y circuitos extracorpóreos. Sobre la superficie tiene lugar primero la activación de factor XII (FXII) a factor XIIa (FXIIa), que a continuación activa el FXI unido a las superficies celulares a FXIa. Este lleva tal como se describió anteriormente a la activación adicional de la cascada de coagulación.

Por el contrario, la generación de trombina en la fase de inicio queda inalterada a través de la activación de factor X y TF/factor VIIa y finalmente la formación de trombina, la reacción fisiológica sobre lesiones vasculares. Esto podría explicar por qué no se hallaron prolongaciones de los tiempos de hemorragia en ratones FXIa-desactivados, tal como también en conejos y otras especies con la toma de inhibidor de FXIa. Esta tendencia a la hemorragia provocada por la sustancia es de gran ventaja para la aplicación en el ser humano, en particular en pacientes con elevado riesgo de hemorragia.

Además, el factor XIIa, en el marco de la activación intrínseca, activa así mismo la procalicreína plasmática dando calicreína plasmática (PK), que bajo otra activación lleva a factor XII adicional, en el marco de un bucle de potenciación, lo que en conjunto tiene como consecuencia un refuerzo del inicio de la cascada de coagulación en superficies. Una actividad inhibitoria de PK de un compuesto de acuerdo con la invención reducirá por lo tanto la coagulación a través de activación de superficie y por lo tanto actuará de manera anticoagulante. Una ventaja podría

basarse en la combinación de actividad inhibidora de factor XIa y PK, que permite un efecto antitrombótico equilibrado.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados por lo tanto para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o complicaciones que pueden generarse mediante la formación de coágulos.

5 Entre las “enfermedades trombóticas o tromboembólicas” en el sentido de la presente invención figuran enfermedades que aparecen tanto en el lecho vascular arterial como también en el lecho vascular venoso y pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la invención, en particular enfermedades en las arterias coronarias del corazón, tales como el síndrome coronario agudo (SCA), infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (no-STEMI), angina de peso estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis tras intervenciones coronarias tales como angioplastias, implante de endoprótesis o derivación aortocoronaria, pero también enfermedades trombóticas o tromboembólicas en otros vasos que llevan a enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares, tromboembolias venosas, trombosis venosas, en particular en venas de la pierna profundas y venas renales, ataques isquémicos transitorios así como ataque cerebral trombótico y ataque cerebral tromboembólico.

15 La estimulación del sistema de coagulación puede tener lugar mediante distintas causas o enfermedades acompañantes. Entre otros, en el marco de las intervenciones quirúrgicas, inmovilidad, postración en cama, infecciones, inflamación o de una enfermedad cancerosa o terapia contra el cáncer, puede estimularse fuertemente el sistema de coagulación y pueden producirse complicaciones trombóticas, en particular trombosis venosas. Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados por lo tanto para la profilaxis de trombos en el marco de intervenciones quirúrgicas en pacientes que tienen una enfermedad cancerosa. Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados por lo tanto también para la profilaxis de trombos en pacientes con un sistema de coagulación activado, por ejemplo en las situaciones de estimulación descritas.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados por lo tanto también para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénicas, tales como por ejemplo isquemias cerebrales, accidente cerebrovascular y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes, tales como por ejemplo fibrilación auricular, y en pacientes que se someten a una cardioversión, así mismo en pacientes con valvulopatías cardíacas o con válvulas cardíacas artificiales.

25 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y la prevención de una coagulación intravascular diseminada (CID), que puede aparecer, entre otras cosas, en el marco de una septicemia, pero también como consecuencia de operaciones, enfermedades tumorales, quemaduras u otras lesiones, y mediante microtrombosis puede llevar a daños orgánicos graves.

30 Complicaciones tromboembólicas aparecen así mismo en el caso de anemias hemolíticas microangiopáticas y por el contacto de la sangre con superficies exógenas en el marco de circuitos sanguíneos extracorpóreos, tales como por ejemplo hemodiálisis, ECMO (“*extracorporeal membrane oxygenation*”), LVAD (“*left ventricular assist device*”) y procedimientos similares, fístulas AV, prótesis vasculares así como de válvulas cardíacas.

35 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en cuenta para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que aparecen formaciones de microcoágulos o depósitos de fibrina en vasos cerebrales, que pueden llevar a enfermedades de demencia, tales como por ejemplo la demencia vascular o la enfermedad de Alzheimer. En este caso, el coágulo puede contribuir a la enfermedad tanto a través de oclusiones como a través de la unión de otros factores patológicos relevantes.

40 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en cuenta en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que además del componente procoagulante también el componente proinflamatorio desempeña un papel esencial. En particular el refuerzo mutuo de coagulación e inflamación puede impedirse mediante los compuestos de acuerdo con la invención y por lo tanto reducirse de forma decisiva la probabilidad de una complicación trombótica. A este respecto, tanto el componente inhibidor del factor XIa (a través de la inhibición de la producción de trombina) como el componente inhibidor de PK contribuyen al efecto anticoagulante y antiinflamatorio (por ejemplo a través de bradiquinina). Por lo tanto, se tienen en cuenta, entre otros, el tratamiento y/o la profilaxis en el marco de enfermedades vasculares ateroscleróticas, inflamaciones en el marco de enfermedades reumáticas del aparato motor, enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como por ejemplo fibrosis pulmonar, enfermedades inflamatorias de los riñones, tales como por ejemplo glomerulonefritis, enfermedades inflamatorias del intestino, tales como por ejemplo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o enfermedades que pueden existir en el marco de una enfermedad de base diabética, tal como por ejemplo retinopatía diabética o nefropatía.

55 En el caso de la progresión de enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIC), las quininas generadas, entre otras cosas, por medio de caliceína plasmática, tienen un papel de apoyo. Su efecto proinflamatorio sobre la activación de receptores de bradiquinina induce y potencia la evolución de la enfermedad. Estudios en pacientes con la enfermedad de Crohn muestran una correlación entre la concentración de caliceína en el epitelio intestinal y el grado de inflamación intestinal. Una activación del sistema caliceína-quinina se observó así mismo en estudios

experimentales en animales. Una inhibición de la síntesis de bradiquinina mediante inhibidores de calcireína podría emplearse por consiguiente también para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades inflamatorias intestinales crónicas.

5 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse para la inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de metástasis, así como para la profilaxis y/o el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, tales como por ejemplo tromboembolias venosas, en pacientes con tumor, en particular aquellos que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores o a una quimioterapia o radioterapia.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en cuenta también para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión pulmonar.

10 La expresión "hipertensión pulmonar" abarca en el contexto de la presente invención la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar en enfermedades de la parte izquierda del corazón, la hipertensión pulmonar en caso de enfermedad pulmonar y/o hipoxia y la hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH).

15 La "hipertensión arterial pulmonar" incluye la hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH, anteriormente denominada también hipertensión pulmonar primaria), la hipertensión arterial pulmonar familiar (FPAH) y la hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH), que está asociada con colagenosis, derivaciones pulmonares sistémicas congénitas, hipertensión portal, infecciones por VIH, la toma de determinadas drogas y medicamentos, con otras enfermedades (enfermedades de la tiroides, enfermedades de reservas de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía), con enfermedades con una participación venosa/capilar significativa tal como la enfermedad pulmonar-veno-oclusiva y la hemangiomatosis pulmonar-capilar, así como la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

20 La hipertensión pulmonar en enfermedades de la parte izquierda del corazón incluye la enfermedad de la aurícula o del ventrículo izquierdo y defectos de la válvula mitral o aórtica.

25 La hipertensión pulmonar en el caso de enfermedad pulmonar y/o hipoxia incluye enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, mal de las alturas crónico y malformaciones constitucionales.

La hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH) incluye el cierre tromboembólico de arterias pulmonares proximales, el cierre tromboembólico de arterias pulmonares distales y embolias pulmonares no trombóticas (tumor, parásitos, cuerpos extraños).

30 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión pulmonar en el caso de sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.

Además, las sustancias de acuerdo con la invención se tienen en cuenta también para el tratamiento de fibrosis pulmonares y hepáticas.

35 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en cuenta también para el tratamiento y/o la profilaxis de una coagulación intravascular diseminada en el marco de una enfermedad infecciosa y/o de síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción orgánica septicémica, fallo orgánico septicémico y fallo multiorgánico, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque septicémico y/o del fallo orgánico septicémico.

40 En el transcurso de una infección, puede producirse la activación generalizada del sistema de coagulación ("coagulación intravascular diseminada", o "coagulopatía de consumo", en adelante denominado "CID") con microtrombosis en distintos órganos y complicaciones por hemorragia secundaria. Además, puede producirse una lesión endotelial con aumento de la permeabilidad vascular y salida de líquido y proteínas al espacio extravasal. En el transcurso adicional puede producirse un fallo de un órgano (por ejemplo fallo renal, fallo hepático, fallo respiratorio, déficits del sistema nervioso central y fallo cardiaco/cardiovascular) o un fallo multiorgánico.

45 En el caso de la CID, en la superficie de células endoteliales dañadas, superficies de cuerpos extraños o tejido extravascular reticulado, se produce la activación masiva del sistema de coagulación. Como consecuencia se produce la coagulación en pequeños vasos de distintos órganos con hipoxia y posterior disfunción orgánica. En segundo lugar se produce el consumo de factores de coagulación (por ejemplo factor X, protrombina y fibrinógeno) y plaquetas, mediante lo cual se reduce la capacidad de coagulación de la sangre y pueden aparecer graves hemorragias.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención que inhiben la calcireína plasmática sola o en combinación con factor XIa, se tienen en cuenta adicionalmente para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en cuya evolución está implicada la calcireína plasmática. Además de la actividad anticoagulante, la calcireína plasmática representa una importante proteasa liberadora de bradiquinina, que lleva por lo tanto, entre otras cosas, al aumento de la permeabilidad endotelial. Los compuestos pueden emplearse por lo tanto para el tratamiento y/o la profilaxis de

55

enfermedades que van acompañadas de formaciones de edema, tales como por ejemplo enfermedades oftalmológicas, en particular la retinopatía diabética o el edema macular, o el angioedema hereditario.

Entre las “enfermedades oftalmológicas” en el sentido de la presente invención figuran en particular enfermedades tales como retinopatía diabética, edema macular diabético (*diabetic macular edema*, DME), edema macular, edema macular asociado con cierre venoso retiniano, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroïdal (CNV), membranas neovasculares coroïdales (CNVM), edema macular cistoide (*cystoid macula edema*, CME), membranas epirretinianas (ERM) y perforaciones maculares, neovascularización coroïdal asociada con miopía, estrías angioides o vasculares (*angioid streaks*, *vascular streaks*), desprendimiento de retina, variaciones atróficas del epitelio pigmentario retiniano, variaciones hipertróficas del epitelio pigmentario retiniano, cierre venoso retiniano, cierre venoso retiniano coroïdal, retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, retinopatía del prematuro, glaucoma, enfermedades inflamatorias del ojo tales como por ejemplo uveítis, escleritis o endoftalmitis, cataratas, anomalías de refracción tales como por ejemplo miopía, hipermetropía o astigmatismo y queratocono, enfermedades del ojo anterior tales como por ejemplo angiogénesis corneal como consecuencia de por ejemplo queratitis, trasplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis corneal como consecuencia de hipoxia (por ejemplo por un uso demasiado prolongado de lentes de contacto), conjuntivas pterigion, edema subcorneal y edema intracorneal.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en cuenta para la profilaxis primaria de enfermedades tromboticas o tromboembolicas y/o enfermedades inflamatorias y/o enfermedades con permeabilidad vascular elevada en pacientes en los que mutaciones génicas llevan a una actividad reforzada de las enzimas o niveles elevados de los zimógenos y estos pueden establecerse mediante pruebas/mediciones correspondientes de la actividad enzimática o las concentraciones de zimógeno.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse además también para impedir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo para la protección de órganos que van a trasplantarse frente a daños orgánicos provocados por la formación de coágulos y para la protección del receptor del órgano frente a tromboembolias procedentes del órgano trasplantado, para la conservación de productos de sangre y plasma, para la limpieza/pretratamiento de catéteres y otros medios auxiliares médicos y aparatos, para recubrir superficies artificiales de medios auxiliares y aparatos médicos empleados *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que pueden contener factor XIa o calicreína plasmática.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*, en particular en conservas de sangre o en muestras biológicas que pueden contener factor XIa o calicreína plasmática o ambas enzimas, que se caracteriza porque se añade una cantidad efectiva de manera anticoagulante del compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- Agentes hipolipemiantes, en particular inhibidores de HMG-CoA-(3-Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa tales como por ejemplo lovastatina (Mevacor), simvastatina (Zocor), pravastatina (Pravachol), fluvastatina (Lescol) y atorvastatina (Lipitor);
- Agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, en particular inhibidores de ACE-(enzima convertidora de angiotensina) tales como por ejemplo captopril, lisinopril, enalapril, pamipril, cilazapril, benazepril, fosinopril, quinapril y perindopril, o antagonistas de receptor AII-(angiotensina II) tales como por ejemplo embusartán, losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y temisarta, o antagonistas de β -adrenoceptor tales como por ejemplo carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o antagonistas de alfa-1-adrenoceptor tales como por ejemplo prazosina, bunazosina, doxazosina y terazosina, o diuréticos tales como por ejemplo hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dihidralazina, o bloqueantes de los canales de calcio tales como por ejemplo verapamilo y diltiazem, o derivados de dihidropiridina tales como por ejemplo nifedipina (adalat) y nitrendipina (bayotensina), o preparaciones de nitro tales como por ejemplo isosorbida-5-mononitrato, dinitrato de isosorbida y trinitrato de glicerol, o sustancias que provocan un

aumento de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), tales como por ejemplo estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, tales como por ejemplo riociguat;

- 5 • Activadores del plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombolisis/fibrinólisis tales como inhibidores del inhibidor del activador del plasminógeno (inhibidores PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (inhibidores TAFI) tales como por ejemplo activador del plasminógeno tisular (t-PA, por ejemplo Actilyse[®]), estreptoquinasa, reteplasa y uroquinasa o sustancias moduladoras del plasminógeno, que llevan a una formación intensificada de plasmina;
- 10 • Sustancias de acción anticoagulante (anticoagulantes) tales como por ejemplo heparina (UFH), heparinas de bajo peso molecular (NMH) tales como por ejemplo tinzaparina, certoparina, parnaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina, danaparoid, semuloparina (AVE 5026), adomiparina (M118) y EP-42675/ORG42675;
- 15 • Inhibidores de trombina directos (DTI) tales como por ejemplo pradaxa (Dabigatran), atecetrán (AZD-0837), DP-4088, SSR-182289A, argatrobán, bivalirudina y tanogitrán (BIBT-986 y profármaco BIBT-1011), hirudina;
- Inhibidores de factor Xa directos tales como por ejemplo rivaroxabán, apixabán, edoxabán (DU-176b), betrixabán (PRT-54021), R-1663, darexabán (YM-150), otamixabán (FXV-673/RPR-130673), letaxabán (TAK-442), razaxabán (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, tanogitrán (BIBT-986, profármaco: BIBT-1011), idraparinix y fondaparinux,
- 20 • Sustancias inhibidoras de la agregación plaquetaria (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de la agregación de trombocitos) tales como por ejemplo ácido acetilsalicílico (tales como por ejemplo aspirina), antagonistas de P2Y₁₂ tales como por ejemplo ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix), prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, antagonistas de PAR-1 tales como por ejemplo vorapaxar, antagonistas de PAR-4, antagonistas de EP3 tales como por ejemplo DG041;
- Inhibidores de la adhesión plaquetaria tales como antagonistas de GPVI y/o GPIb tales como por ejemplo revacept o caplacizumab;
- 25 • Antagonistas del receptor de fibrinógeno (antagonistas de glicoproteína-IIb/IIIa) tales como por ejemplo abciximab, eptifibatide, tirofibán, lamifibán, lefradafibán y fradafibán;
- Proteína C activada humana recombinante tal como por ejemplo xigris o trombomodulina recombinante;
- así como antiarrítmicos;
- 30 • Inhibidores de la ruta de señalización VEGF y/o PDGF tales como por ejemplo aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, KH-902, pegaptanib, ramucirumab, esqualamina o bevasiranib, apatinib, axitinib, brivanib, cediranib, dovitinib, lenvatinib, linifanib, motesanib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib, vatalanib, vargatef y E-10030;
- Inhibidores de la ruta de señalización de angiopoyetina-Tie tales como por ejemplo AMG386;
- Inhibidores de la tirosina quinasa de receptor Tie2;
- 35 • Inhibidores de la ruta de señalización de integrina tal como por ejemplo volociximab, cilengtíd y ALG1001;
- Inhibidores de la ruta de señalización de PI3K-Akt-mTor tales como por ejemplo XL-147, perifosina, MK2206, sirolimus, temsirolimus y everolimus;
- Corticosteroide tal como por ejemplo anecortave, betametasona, dexametasona, triamcinolona, fluocinolona y fluocinolona acetona;
- 40 • Inhibidores de la ruta de señalización de ALK1-Smad1/5 tales como por ejemplo ACE041;
- Inhibidores de las ciclooxigenasas tales como por ejemplo bromfenac y nepafenac;
- Inhibidores del sistema de calicreína-quinina tales como por ejemplo safotibant y ecallantid;
- Inhibidores de la ruta de señalización de esfingosina-1-fosfato tales como por ejemplo sonopczumab;
- Inhibidores del receptor del complemento-C5a tales como por ejemplo eculizumab;
- 45 • Inhibidores del receptor de 5HT_{1a} tales como por ejemplo tandospirona;
- Inhibidores de la ruta de señalización de Ras-Raf-Mek-Erk; inhibidores de la ruta de señalización de MAPK; inhibidores de la ruta de señalización de FGF; inhibidores de la proliferación de células endoteliales;

principios activos inductores de apoptosis;

- Terapia fotodinámica, que consiste en un principio activo y la acción de luz, siendo el principio activo por ejemplo verteporfina.

5 Por “combinaciones” en el sentido de la invención no solo se entienden formas farmacéuticas que contienen todos los componentes (denominadas composiciones fijas) y empaquetamientos de combinaciones que contienen los componentes separados entre sí, sino también componentes administrados simultáneamente o desplazados temporalmente, siempre que se empleen para la profilaxis y/o el tratamiento de la misma enfermedad. Así mismo es posible combinar dos o más principios activos entre sí, se trata a este respecto en cada caso de combinaciones dobles o múltiples.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Con este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía dérmica, por vía transdérmica, por vía conjuntiva, por vía ótica o como implante o endoprótesis.

15 Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

20 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan rápidamente según el estado de la técnica y/o que emiten los compuestos de acuerdo con la invención de manera modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con revestimientos gastroresistentes o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

25 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intracardial, por vía intraespinal o por vía intralumbal) o con la inclusión de una reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intracutánea, por vía percutánea o por vía intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

30 Para la administración extraocular (tópica) son adecuadas formas de administración que funcionan rápidamente según el estado de la técnica y/o que emiten el principio activo de manera modificada o controlada, que contienen el principio activo en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo gotas oculares, pulverizaciones y lociones (por ejemplo soluciones, suspensiones, sistemas vesiculares/coloidales, emulsiones, aerosoles), polvos para gotas oculares, pulverizaciones y lociones (por ejemplo principio activo molido, mezclas, liofilizados, principio activo precipitado), preparaciones oculares semisólidas (por ejemplo hidrogeles, hidrogeles in situ, cremas y pomadas), insertos oculares (preparaciones sólidas y semisólidas, por ejemplo bioadhesivos, películas/obleas, comprimidos, lentes de contacto).

35 La administración intraocular comprende por ejemplo la administración intravítrea subretiniana, subescleral, intracoroidal, subconjuntiva, retrobulbar y subtenoniana. Para la administración intraocular son adecuadas formas de administración que funcionan rápidamente según el estado de la técnica y/o que emiten el principio activo de manera modificada o controlada, que contienen el principio activo en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo inyecciones y concentrados para inyecciones (por ejemplo soluciones, suspensiones, sistemas vesiculares-coloidales, emulsiones, polvos para inyecciones (por ejemplo principio activo molido, mezclas, liofilizados, principio activo precipitado), geles para inyecciones (preparaciones semisólidas, por ejemplo hidrogeles, hidrogeles in situ) e implantes (preparaciones sólidas, por ejemplo implantes biodegradables y no biodegradables, bombas implantables).

Se prefiere la administración oral o en el caso de enfermedades oftalmológicas la administración extraocular o la administración intraocular.

50 Para las demás vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otros inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones, pulverizaciones nasales; comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como por ejemplo apósitos), leche, pastas, espumas, polvos finos, implantes o endoprótesis.

55 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración expuestas. Esto puede tener lugar de manera en sí conocida mediante mezclado con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos excipientes figuran, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa

5 microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitanoato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, preferentemente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

10 En general ha resultado ser ventajoso administrar, en el caso de la administración parenteral, cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg cada 24 horas para conseguir resultados efectivos. En el caso de la administración oral, la cantidad asciende a aproximadamente 5 a 500 mg cada 24 horas.

A pesar de esto, puede ser necesario opcionalmente desviarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación e instante o intervalo en el que tiene lugar la administración.

15 Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y Ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y los datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen. El dato "p/v" significa "weight/volume" (peso/volumen). De este modo, por ejemplo, "10% w/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

20 A) Ejemplos

Abreviaturas:

	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	Ej.	ejemplo
	aprox.	aproximadamente
25	d	día(s), doblete (en RMN)
	CCF	cromatografía de capa fina
	DCM	diclorometano
	DCI	ionización química directa (en EM)
	dd	doble doblete (en RMN)
30	DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
35	d. t.	del valor teórico (en rendimiento)
	eq.	equivalente(s)
	IEN	ionización por electronebulización (en EM)
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
40	HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
	AV	alto vacío
	CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
	LDA	diisopropilamida de litio
	m	multiplete (en RMN)
45	min	minuto(s)
	EM	espectroscopía de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
	Oxima	Éster de etilo de ácido hidroxiiimocianoacético
	c	Cuarteto o cuadruplete (en RMN)
50	quant.	cuantitativo
	quin	Quintuplete (en RMN)
	RP	fase inversa (en HPLC)
	TA	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención (en HPLC)
55	s	simplete (en RMN)
	sxt	Sextuplete (en RMN)
	SFC	Cromatografía líquida supercrítica (con dióxido de carbono supercrítico, fase móvil)
	t	Triplete (en RMN)
60	THF	tetrahidrofurano

TFA	ácido trifluoroacético
T3P	2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano-2,4,6-trióxido
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
5 precatizador XPhos	[(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-trisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)], J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073-14075

Procedimientos de HPLC, CL/EM y CG:

10 Procedimiento 1: Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 1,2 min 5% de A \rightarrow 2,0 min 5% A; horno: 50°C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

15 Procedimiento 2: Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 95% de A \rightarrow 6,0 min 5% de A \rightarrow 7,5 min 5% A; horno: 50°C; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

20 Procedimiento 3: Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 97% de A \rightarrow 0,5 min 97% de A \rightarrow 3,2 min 5% de A \rightarrow 4,0 min 5% A; horno: 50°C; flujo: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

25 Procedimiento 4: Instrumento EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrumento HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: YMC-Triart C18 3 μ 50 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,01 moles de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100% de A \rightarrow 2,75 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% A; horno: 40°C; flujo: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

30 Procedimiento 5: Instrumento de EM: Waters (Micromass) QM; Instrumento de HPLC: Agilent 1100 Serie; Columna: ZORBAX Extend-C18 3,0 mm x 50 mm 3,5 Micron; Eluyente A: 1 l de agua + 0,01 moles de carbonato de amonio, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo; Gradiente: 0,0 min 98 % de A \rightarrow 0,2 min 98 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; Horno: 40 °C; Caudal: 1,75 ml/min; Detección UV: 210 nm.

35 Procedimiento 6: Instrumento EM: Waters (Micromass) ZQ; Instrumento HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 mm x 50 mm 3,5-Micron; eluyente A: 1 l agua + 0,01 moles de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98% de A \rightarrow 0,2 min 98% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; horno: 40°C; flujo: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

40 Procedimiento 7: instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; Columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; Caudal constante con Helio: 1,20ml/min; Horno: 60 °C; Entrada: 220 °C; Gradiente: 60 °C, 30 °C/min \rightarrow 300 °C (mantener durante 3,33min).

45 Procedimiento 8: Instrumento: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50mm x 2,1 mm; Eluyente A: 1 l de Agua + 0,25ml de Ácido fórmico 99 %, Eluyente B: 1l de Acetonitrilo + 0,25 ml de Ácido fórmico al 99%; Gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 0,3min 90% de A \rightarrow 1,7 min 5% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A; Horno: 50 °C; Caudal: 1,20 ml/min; Detección UV: 205-305nm.

50 Procedimiento 9: Instrumento: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; Columna: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; caudal constante con Helio: 1,20 ml/min; Horno: 60 °C; Entrada: 220 °C; Gradiente: 60 °C, 30 °C/min \rightarrow 300 °C (mantener durante 3,33 min).

55 Procedimiento 10: tipo de aparato de EM: Thermo Scientific FT-MS; tipo de aparato UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters, HSST3, 2,1 mm x 75 mm, C18 1,8 μ m; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 % de ácido fórmico; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,01 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10 % de B \rightarrow 2,5 min 95 % de B \rightarrow 3,5 min 95 % de B; horno: 50 °C; caudal: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/Optimum Integration Path 210-300 nm.

60 Procedimiento 11: instrumento de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento Waters UPLC Acquity; columna: Waters BEH C18 1,7 μ 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 moles de formiato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95 % de A \rightarrow 0,1 min 95 % de A \rightarrow 2,0 min 15 % de A \rightarrow 2,5 min 15 % de A \rightarrow 2,51 min 10 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A; horno: 40 °C; caudal: 0,5 ml/min; detección UV: 210 nm.

Microondas: como reactor de microondas se usó un aparato de "modo único" del tipo Emrys™ Optimizer.

55 En las purificaciones de compuestos de acuerdo con la invención por HPLC preparativa según los procedimientos descritos anteriormente, en los que los medios de elución contienen aditivos tales como por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco, los compuestos de acuerdo con la invención pueden encontrarse en forma de sal, por ejemplo como trifluoroacetato, formiato o sal de amonio, siempre que los compuestos de acuerdo

con la invención contengan una funcionalidad suficientemente básica o ácida. Una sal de este tipo puede convertirse mediante distintos procedimientos conocidos por el experto en el correspondiente ácido o base libre.

5 Cuando en el caso de los productos intermedios de síntesis y ejemplos de realización de la invención que se describen a continuación se especifica un compuesto en forma de una sal del ácido o de la base correspondiente, entonces la composición estequiométrica exacta de una sal de este tipo, tal como se obtuvo de acuerdo con el procedimiento de preparación y/o de purificación respectivo, es por regla general desconocida. A menos que se especifique con mayor precisión, por lo tanto las adiciones a nombres Y fórmulas estructurales tales como por ejemplo "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺" en las sales de este tipo no han de entenderse estequiométricamente, sino que tienen solamente carácter descriptivo con respecto a los componentes de formación de sal contenidos.

10 Conforme al sentido esto mismo es válido para el caso de que los productos intermedios de síntesis o ejemplos de realización o sales de los mismos se obtuvieron según los procedimientos de preparación y/o purificación descritos en forma de solvatos, tales como por ejemplo hidratos, cuya composición estequiométrica (a menos de tipo definido) no es conocida.

15 **Compuestos de partida**

Procedimiento general 1A: preparación de un ácido bórico

Una solución del correspondiente derivado de piridina en tetrahidrofurano (aproximadamente 3 ml/mmol) se mezcló a -78 °C con diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno), se agitó durante 2 a 4 h y a continuación se mezcló rápidamente con borato de triisopropilo. La mezcla de reacción se mantuvo durante otras 2 a 3 h a -78 °C y a continuación se descongeló lentamente durante una noche a TA. Después de la adición de agua se retiró al vacío el tetrahidrofurano y la fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2M), produciéndose por norma general un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó. La fase acuosa se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío.

25 **Procedimiento general 2A: acoplamiento de Suzuki**

En un matraz calentado lavado con argón se dispusieron 1,0 equivalentes de los correspondientes ácidos borónicos 1,0 equivalentes de bromuro de arilo o yoduro de arilo, 3,0 equivalentes de carbonato de potasio y 0,1 equivalentes de productos de adición de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfina)-ferrocen]-paladio (II)-monodichlorometano o tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0). A continuación, el matraz se sometió tres veces a vacío y se aireó una y otra vez con argón. La mezcla de reacción se mezcló con dioxano (aproximadamente 6 ml/mmol) y se agitó durante varias horas hasta la reacción en esencia completa a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se mezcló con agua. Después de la adición de éster de etilo de ácido acético y la separación de fases, la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio o magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 3A: escisión de metoxipiridina

40 Una solución de la correspondiente metoxipiridina en dimetilformamida (10-12,5 ml/mmol) se mezcló con 20 equivalentes de clorhidrato de piridinio o bromhidrato de piridinio y se agitó a 100 °C durante varias horas a días, eventualmente se mezcló con clorhidrato de piridinio o bromhidrato de piridinio adicional hasta la reacción en esencia completa. A continuación, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se mezcló con agua. El precipitado producido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío.

45 **Procedimiento general 4A: N-alkilación de derivados de 2-piridinona con los correspondientes derivados de éster de ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico en presencia de carbonato de potasio**

Una solución de 1,0 equivalentes del correspondiente derivado de 2-piridinona en dimetilformamida (5-10 ml/mmol) se mezcló bajo argón a TA con 1,2 equivalentes del correspondiente derivado de éster de ácido 2-bromo o 2-cloropropanoico y 1,5 equivalentes de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C. Después de la retirada de la dimetilformamida y la adición de agua/éster de etilo de ácido acético y la separación de fases, la fase orgánica se lavó con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de sodio o magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 5B: acoplamiento de amida con T3P/piridina

55 Una solución del correspondiente ácido carboxílico o clorhidrato de ácido carboxílico (1 equiv.) y de la

5 correspondiente amina o clorhidrato de amina (1,1-1,9 equiv.) en piridina (aproximadamente 0,1 M) se calentó a 60 °C y se mezcló gota a gota con T3P (al 50 %) en éster de etilo de ácido acético, 1,5-15 equiv.). Como alternativa se añadió T3P a TA y después se agitó a TA o se calentó a de 50 a 90 °C. Después de 1 a 20 h se refrigeró la mezcla de reacción a TA y se purificó directamente mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol) o se mezcló con agua y éster de etilo de ácido acético. La fase acuosa se extrajo con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de tampón acuosa (pH = 5), con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. A continuación, el producto bruto dado el caso se purificó mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 6A: saponificación de un éster de *terc*-butilo o de una amina protegida con Boc mediante TFA

15 Una solución de 1,0 equiv. del correspondiente derivado de éster de *terc*-butilo en diclorometano (aproximadamente 5-10 ml/mmol) se mezcló a TA con 20 equiv. de TFA y se agitó a TA durante 1 a 8 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se coevaporó varias veces con diclorometano y tolueno y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó dado el caso a continuación mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 6B: saponificación de un éster de *terc*-butilo mediante cloruro de hidrógeno en dioxano

20 Una solución de 1,0 equiv. del correspondiente derivado de éster de *terc*-butilo en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (concentración del derivado de éster de *terc*-butilo aproximadamente 0,1 M) se agitó a TA durante 2 a 48 h o se trató en un baño de ultrasonidos durante 2 a 5 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se coevaporó varias veces con tetrahidrofurano y se secó al vacío. El producto en bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Procedimiento general 6C: saponificación de un éster de metilo/etilo o bencilo con hidróxido de litio

30 Una solución de 1,0 equiv. del correspondiente éster de metilo o etilo en tetrahidrofurano/agua (3:1, aproximadamente 7-15 ml/mmol) se mezcló a TA con hidróxido de litio (2-4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA a 60 °C y a continuación se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso (1 N). Después de la adición de agua/éster de etilo de ácido acético y separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía en fase normal (mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 7A: preparación de triflatos

40 Una solución del correspondiente alcohol (1 equiv.) se dispuso en diclorometano (0,1 M) y se mezcló a -20 °C sucesivamente con lutidina (1,1-1,5 equiv.) o trietilamina (1,1-1,5 equiv.) y con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (1,05-1,5 equiv.). La mezcla de reacción se siguió agitando durante 1 h a -20 °C y a continuación se diluyó con la triple cantidad (con respecto al volumen de reacción) de éter de *terc*-butilo de metilo. La fase orgánica se lavó tres veces con una mezcla 3:1 de solución acuosa saturada de cloruro de sodio/ácido clorhídrico 1 N y finalmente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio o de magnesio), se filtró y el diluyente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general 8B: alquilación de ésteres de ácido acético con triflatos

50 Una solución del correspondiente éster de ácido acético (1 equiv.) en tetrahidrofurano (0,1-0,2 M) se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con amida de bis(trimetilsilil)-litio (1,0 M en THF, 1,1-1,3 equiv.) y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió el correspondiente triflato de alquilo (1,5-2,0 equiv.) como sustancia pura o solución en THF. La mezcla de reacción resultante se siguió agitando durante 15 min a -78 °C y 1 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

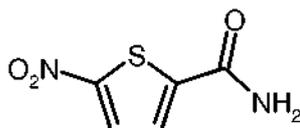
Procedimiento general 9A: nitro-reducción con hierro

El correspondiente compuesto nitro se disolvió en una mezcla de etanol/agua (5:1) (aproximadamente 2-3 M) y se

mezcló con ácido clorhídrico concentrado (0,5-1 equiv.) y hierro en polvo (3-8 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a de 80 a 100 °C hasta la reacción completa (aproximadamente 1 a 6 h). A continuación, la mezcla de reacción se filtró en caliente a través de tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Ejemplo 1.1A

5-nitrotiofen-2-carboxamida

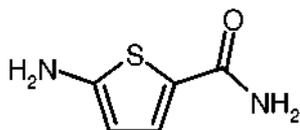


Según el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 250 mg (1,44 mmol) de ácido 5-nitrotiofen-2-carboxílico y 232 mg (4,33 mmol, 1,5 equiv.) de cloruro de amonio. Después del tratamiento se empleó el producto en bruto sin purificación adicional en el siguiente paso. Rendimiento: 184 mg (90 % de pureza, 67 % del valor teórico).

EM/CL [Procedimiento 8]: $R_t = 0,70$ min; EM (IENpos): $m/z = 173$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,42 (sa, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,95 (sa, 1H), 7,78 (d, 1H).

Ejemplo 1.1B

5-aminotiofen-2-carboxamida

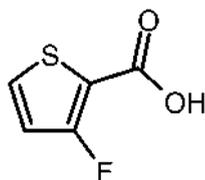


Según el procedimiento general 9A se hicieron reaccionar 166 mg (90 % de pureza, 0,87 mmol) de 5-nitrotiofen-2-carboxamida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (eluyente: diclorometano/metanol 5-10 %). Rendimiento: 59 mg (87 % de pureza, 42 % del valor teórico)

EM/CL [Procedimiento 5]: $R_t = 0,43$ min; EM (IENpos): $m/z = 143$ (M+H)⁺

Ejemplo 1.2A

Ácido 3-fluorotiofen-2-carboxílico

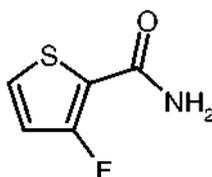


Una solución de 5,0 g (39,02 mmol) de ácido tiofen-2-carboxílico en 175 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 53,6 ml (1,6 M en hexano, 2,2 equiv.) de n-butil-litio y se agitó durante 30 min. A continuación se añadió una solución de 15,16 g (46,63 mmol, 1,2 equiv.) de N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida en 87 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante se siguió agitando durante 16 h, mientras que la mezcla de reacción se calentó a TA. La mezcla de reacción se mezcló con 43 ml de ácido clorhídrico (1 M en agua). Después de la separación de fase se extrajo la fase acuosa con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se llevaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. A continuación se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético (10-50 %)).

Rendimiento 2,6 g (70 % de pureza, 32 % del valor teórico).
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,46$ min; EM (IENneg): $m/z = 145$ (M-H)⁻,
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13,21 (sa, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,11 (d, 1H).

Ejemplo 1.2B

5 3-fluorotiofen-2-carboxamida

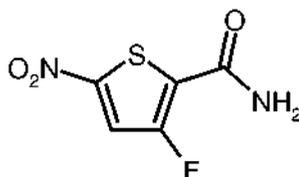


10 La solución de 2,60 g (70 % de pureza, 12,45 mmol) de ácido 3-fluorotiofen-2-carboxílico en 18 ml de diclorometano y una gota de N,N-dimetilformamida se mezclaron a TA gota a gota con 1,58 ml (18,68 mmol, 1,5 equiv.) de cloruro de oxalilo y se agitó durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 18 ml de diclorometano. Se añadió una solución de 40 ml de amoniaco (al 40 % en agua, 37,4 mmol, 3 equiv.) gota a gota a TA. La mezcla de reacción resultante se siguió agitando durante 1 h. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezcla de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético (50 %)). Rendimiento 1,5 g (83 % del valor teórico).

15 EM/CL [Procedimiento 5]: $R_t = 1,18$ min; EM (IENpos): $m/z = 146$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7,76 (dd, 1H), 7,65 (sa, 1H), 7,28 (sa, 1H), 7,07 (d, 1H).

20 **Ejemplo 1.2C**

3-fluoro-5-nitrotiofen-2-carboxamida

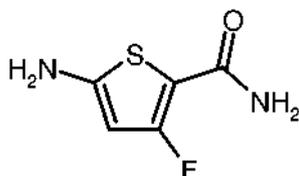


25 A una solución de 1,50 g (10,33 mmol, 1 equiv.) de 3-fluorotiofen-2-carboxamida en 96,4 ml de ácido sulfúrico concentrado se añadieron a 0 °C 6,27 g (62,0 mmol, 6 equiv.) de hidrato de potasio en tres partes. Después de 5 min se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con yodo. Esta mezcla se extrajo con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético (10-50 %)). Rendimiento: 820 mg (41 % del valor teórico).

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,96 (d, 1H), 8,03 (sa, 1H), 7,69 (sa, 1H).

Ejemplo 1.2D

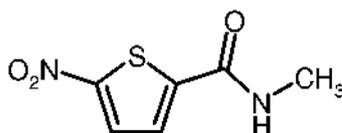
35 5-amino-3-fluorotiofen-2-carboxamida



Según el procedimiento general 9A se hicieron reaccionar 800 mg (4,21 mmol) de 3-fluor-5-nitrotiofen-2-carboxamida. Rendimiento: 700 mg (83 % de pureza, 86 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,19$ min; EM (IENpos): $m/z = 161$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,53 (sa, 1H), 7,15 (sa, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,98 (s, 2H).

5 **Ejemplo 1.3A**

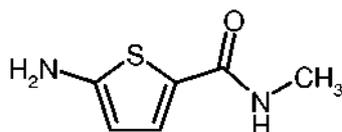
N-metil-5-nitrotiofen-2-carboxamida



10 Según el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 1,0 g (5,77 mmol) de ácido 5-nitrotiofen-2-carboxílico y 1,17 g (17,3 mmol, 3 equiv.) de clorhidrato de metilamina. Después del tratamiento se empleó el producto en bruto sin purificación adicional en el siguiente paso. Rendimiento: 980 mg (91 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 11]: $R_t = 1,13$ min; EM (IENpos): $m/z = 187$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,94 (sa, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 2,80 (d, 3H).

15 **Ejemplo 1.3B**

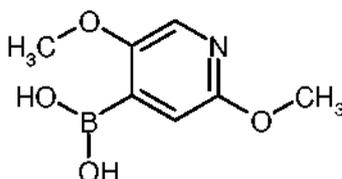
5-amino-*N*-metiltiofen-2-carboxamida



20 Según el procedimiento general 9A se hicieron reaccionar 980 mg (5,26 mmol) de *N*-metil-5-nitrotiofen-2-carboxamida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal (eluyente: diclorometano/metanol 0-10 %). Rendimiento: 500 mg (60 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 11]: $R_t = 0,61$ min; EM (IENpos): $m/z = 157$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,85-7,72 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 2,67 (d, 3H).

25 **Ejemplo 2.1A**

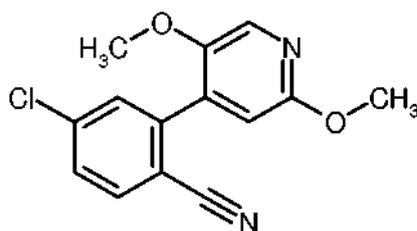
Ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico



30 Según el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 11,53 g (82,9 mmol) de 2,5-dimetoxipiridina. Después de la acidificación de la fase acuosa, el producto deseado se produjo como el precipitado. Rendimiento: 9,53 g (61 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,47$ min; EM (IENpos): $m/z = 184$ (M+H)⁺

Ejemplo 2.1B

35 4-cloro-2-(2,5-dimetoxipiridin-4-il)benzonitrilo



5 Según el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 7,87 g (95 % de pureza, 40,86 mmol) de ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico con 8,85 g (40,86 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo en presencia de monoproducto de adición de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-cloruro de paladio(II)-diclorometano. Rendimiento: 6,23 g (92 % de pureza, 51 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 1,08$ min; EM (IENpos): $m/z = 275$ (M+H)⁺

Ejemplo 2.1C

4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo

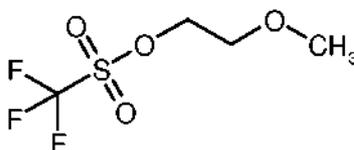
10



15 Según el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 7,23 g (92 % de pureza, 24,21 mmol) de 4-cloro-2-(2,5-dimetoxipiridin-4-il)benzonitrilo con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 6,66 g (91 % de pureza, 96 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,76$ min; EM (IENpos): $m/z = 261$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,45 (s. a., 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,29 (s. a., 1H), 6,43 (s, 1H), 3,64 (s, 3H).

Ejemplo 3.1A

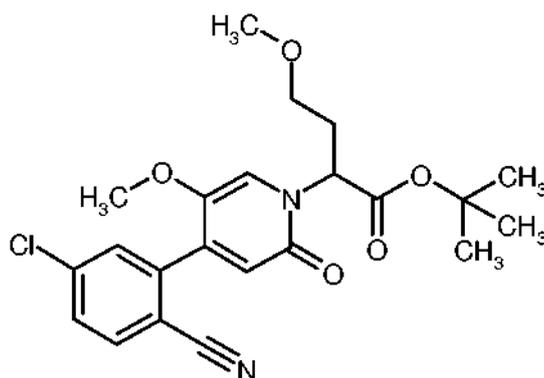
20 Trifluorometanosulfonato de 2-metoxietilo



25 Una solución de 4,0 g (52,56 mmol, 1 equiv.) de 2-metoxietanol y 8,79 ml (63,1 mmol, 1,2 equiv.) de trietilamina en 40 ml de éter de dietilo se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 9,29 ml (55,19 mmol, 1,05 equiv.) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y se agitó durante 45 min. La suspensión resultante se filtró a -78 °C a través de una cánula. El filtrado se lavó con una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y ácido clorhídrico 1 M (3:1). Después de la separación de fase se extrajo la fase acuosa con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto
30 en bruto se empleó sin purificación adicional. Rendimiento: 9,50 g (95 % de pureza, 82 % del valor teórico)
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,46-4,37 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,33 (s, 3H).

Ejemplo 3.1B

Éster de *tert*-butilo de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)

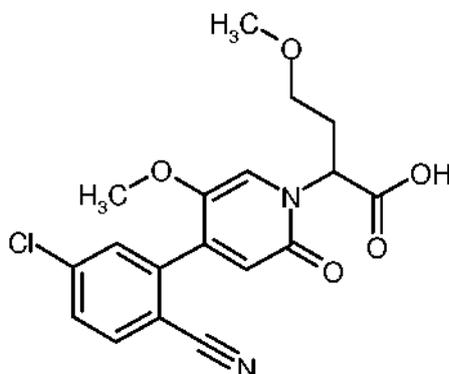


Se dispusieron 8,09 g (21,6 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en 180 ml de THF y se refrigeraron a -78 °C. Gota a gota se añadieron 23,7 ml de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1 M en THF) y se dejó agitar durante otros 15 min. Después se añadieron gota a gota 8,99 g (43,2 mmol) de trifluorometanosulfonato de 2-metoxietilo y se dejó agitar durante 15 min a -78 °C y durante otros 45 min a TA. Después se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo varias veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Se purificó residuo mediante cromatografía instantánea (gel de sílice 50, gradiente de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético). Rendimiento: 7,87 g (95 % de pureza, 80 % del valor teórico)

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 1,02$ min; EM (IENpos): $m/z = 433$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,01-7,96 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,11 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 3.1C

15 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)



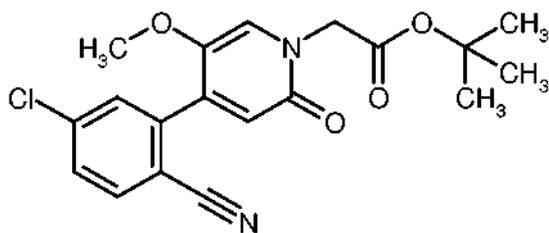
Se dispusieron 7,87 g (95 % de pureza, 17,3 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxi-butanoico (racemato) en 175 ml de diclorometano. Se añadieron 42 ml (545 mmol) de ácido trifluoroacético y se dejó agitar durante 3 h a TA. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, se recogió el residuo varias veces en diclorometano y se volvió a concentrar. Entonces se añadió dos veces tolueno y se volvió a concentrar. El residuo se agitó con acetonitrilo y se aspiró. Rendimiento 5,81 g (95 % de pureza, 84 % del valor teórico)

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,78$ min; EM (IENpos): $m/z = 377$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13,40-12,67 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,14 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (dt, 1H), 2,40-2,31 (m, 2H).

Ejemplo 4.1A

Éster de *tert*-butilo de ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético

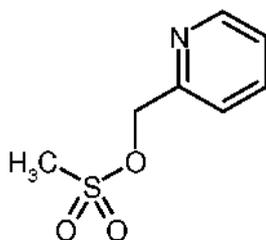
30



- 5 Según el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 516 mg (91 % de pureza, 1,8 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo con 1,2 equiv. de éster de *tert*-butilo de ácido bromoacético a 100 °C. Rendimiento: 464 mg (68 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 1,00$ min; EM (IENpos): $m/z = 375$ (M+H)⁺

Ejemplo 5.1A

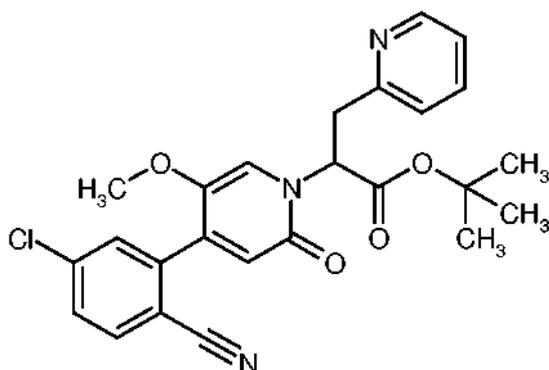
Metil-metanosulfonato de piridin-2-ilo



- 10 Una solución de 4,00 g (36,65 mmol) de piridin-2-ilmetanol y 11,24 ml (80,64 mmol, 2,2 equiv.) de trietilamina en 122 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a 0 °C gota a gota con una solución de 2,84 ml (36,65 mmol, 1 equiv.) de cloruro de ácido metanosulfónico en 24 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante 3 h. El tetrahidrofurano se retiró a presión reducida. A continuación, el producto en bruto se disolvió en diclorometano y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético (20-50 %)). Rendimiento: 4,72 g (68 % del valor teórico)
- 15 EM/CL [Procedimiento 3]: $R_t = 0,98$ min; EM (IENpos): $m/z = 188$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ [ppm] = 8,67-8,48 (m, 1H), 7,89 (td, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,28 (s, 3H).

Ejemplo 5.1B

- 25 Éster de *tert*-butilo de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato)

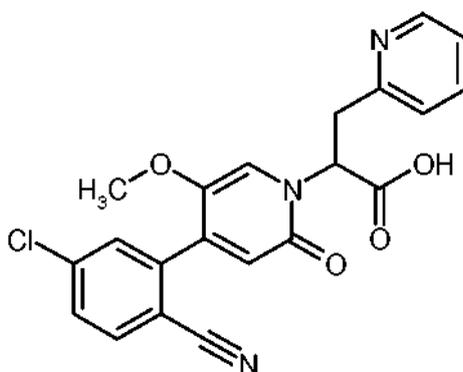


Una solución de 1,50 g (4,00 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en 30 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 4,60 ml (1,0 M en THF, 1,15 equiv.) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio y se agitó durante 15 min. A continuación se añadieron 1,06 g (5,6 mmol, 1,4 equiv.) de metil-metanosulfonato de piridin-2-ilo como sustancia pura. La mezcla de reacción resultante se siguió agitando durante 30 min a -78 °C y durante 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la separación de fase se extrajo la fase acuosa con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezcla de diclorometano-metanol (2-5 %)). Rendimiento 1,99 g (93 % de pureza, 99 % del valor teórico)

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,97$ min; EM (IENpos): $m/z = 466$ (M+H)⁺.

Ejemplo 5.1C

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato)

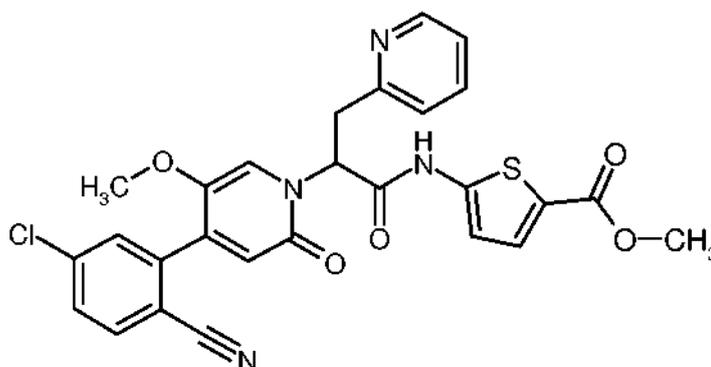


De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 1,99 g (93 % de pureza, 3,98 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato) en 40 ml de diclorometano con 20 ml (259,6 mmol) de TFA. Rendimiento: 220 mg (93 % de pureza, 13 % del valor teórico)

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,64$ min; EM (IENpos): $m/z = 410$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ [ppm] = 13,08 (s. a., 1H), 8,48 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73-7,60 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,55 (t, 1H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,49 (s, 3H).

Ejemplo 5.1D

5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-2-il)propanoil}amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 100 mg (0,22 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxo-piridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato) y 53 mg (0,34 mmol) de 5-

aminotiofen-2-carboxilato de metilo en 1 ml de piridina. Rendimiento: 40 mg (32 % del valor teórico).

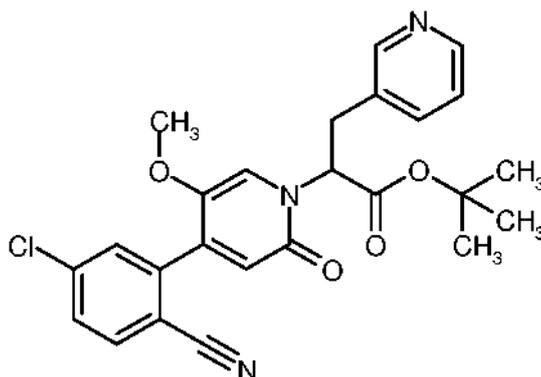
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,97$ min; EM (IENpos): $m/z = 549$ (M+H)⁺,

RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ [ppm] = 12,19 (s, 1H), 8,51-8,47 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73-7,61 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,61 (s, 3H).

5

Ejemplo 6.1A

2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-3-il)propanoato de *terc*-butilo (racemato)



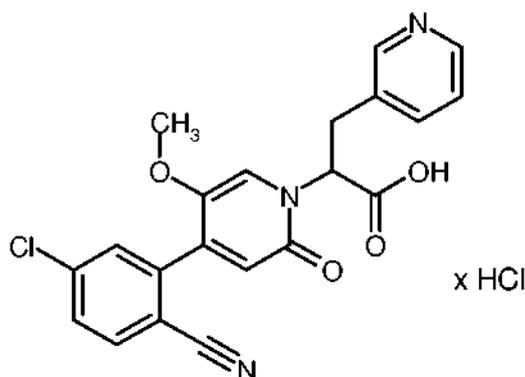
10 Una solución de 2,40 g (6,40 mmol) de éster de *terc*-butilo de ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]acético en 48 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 16,01 ml (1,0 M en THF, 2,5 equiv.) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio y se agitó durante 20 min. A continuación se añadieron 2,27 g (8,96 mmol, 1,4 equiv.) de bromohidrato de 3-(bromo-metil)piridina. La mezcla de reacción resultante se siguió agitando durante 30 min a -78 °C y 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. A continuación se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético (0-100 %)). Rendimiento 2,0 g (90 % de pureza, 62 % del valor teórico)

15 20 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,84$ min; EM (IENpos): $m/z = 466$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ [ppm] = ppm 8,43 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,32 (dd, 1H), 3,54-3,38 (m, 5H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 6.1B

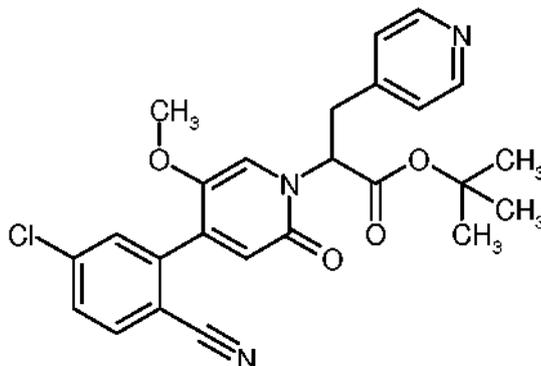
Clorhidrato de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-3-il)propanoico (racemato)

25



De acuerdo con el procedimiento general 6B se hicieron reaccionar 2,0 g (3,86 mmol) de 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-3-il)propanoato de *terc*-butilo (racemato) y 39 ml de una solución de cloruro de hidrogeno en dioxano (4 M). Rendimiento: 1,8 g (88 % de pureza, 92 % del valor teórico)

30 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,57$ min; EM (IENpos): $m/z = 410$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ [ppm] = 8,89 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,77-7,63 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,50 (dd, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,52 (s, 3H).

Ejemplo 7.1A2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoato de *terc*-butilo (racemato)

5

Una solución de 2,25 g (6,00 mmol) de éster de *terc*-butilo de ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en 48 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 15,01 ml (1,0 M en THF, 2,5 equiv.) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio y se agitó durante 20 min. A continuación se añadieron 2,13 g (8,40 mmol, 1,4 equiv.) de bromhidrato de 4-(bromo-metil)piridina. La mezcla de reacción resultante se siguió agitando durante 30 min a -78 °C y 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano/éster de etilo de ácido acético (0-100 %)).

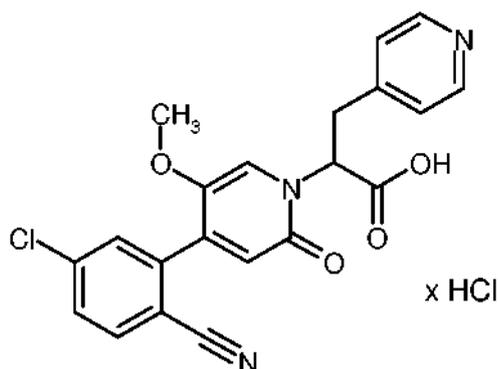
10

15

Rendimiento 2,0 g (87 % de pureza, 62 % del valor teórico)

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,76$ min; EM (IENpos): $m/z = 466$ (M+H)⁺,RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,46-8,37 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 5,36 (t, 1H), 3,53-3,40 (m, 5H), 1,40 (s, 9H).**Ejemplo 7.1B**

20 Clorhidrato de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoico (racemato)

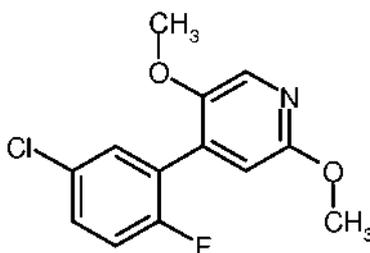


25

De acuerdo con el procedimiento general 6B se hicieron reaccionar 2,1 g (3,97 mmol) de 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoato de *terc*-butilo (racemato) y 40 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M). Rendimiento: 1,9 g (93 % de pureza, 100 % del valor teórico)

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,58$ min; EM (IENpos): $m/z = 410$ (M+H)⁺,RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,78 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,87 - 3,73 (m, 2H), 3,54 (s, 3H).**Ejemplo 8.1A**

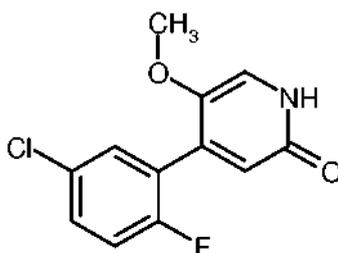
4-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,5-dimetoxipiridina



- 5 Según el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 200 mg (1,09 mmol) de ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico con 274 mg (1,31 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno en presencia de monoproducto de adición de [1,1-bis-(difenilfosfina)-ferrocen]-cloruro de paladio(II)-diclorometano. Después del tratamiento se purificó el producto en bruto a continuación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice 60, mezclas de ciclohexano-diclorometano-0-20 %). Rendimiento: 150 mg (50 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 1,11$ min; EM (IENpos): $m/z = 268$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,00 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)

10 **Ejemplo 8.1B**

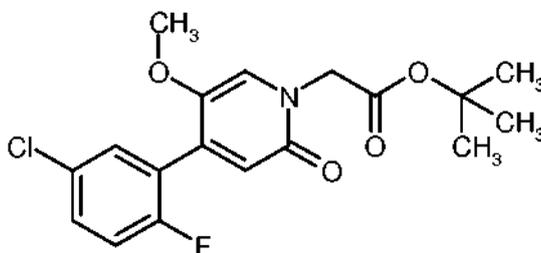
4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2(1H)-ona



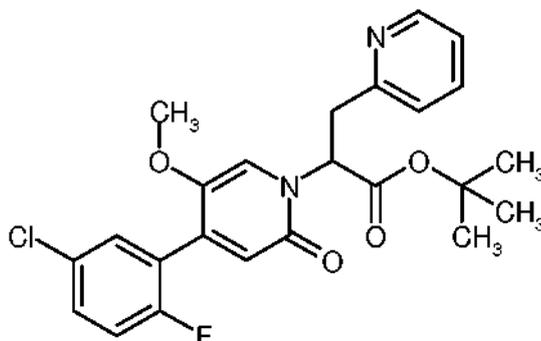
- 15 Según el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 4,45 g (16,46 mmol) de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,5-dimetoxipiridina con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 4,00 g (80 % de pureza, 77 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,75$ min; EM (IENpos): $m/z = 254$ (M+H)⁺.
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,32 (sa, 1H), 7,53 (ddd, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,61 (s, 3H).

20 **Ejemplo 8.1C**

[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acetato de *terc*-butilo



- 25 Según el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 4,0 g (80 % de pureza, 12,62 mmol) de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2(1H)-ona con 1,2 equiv. de éster de *terc*-butilo de ácido bromoacético a 100 °C. Rendimiento: 3,85 g (83 % del valor teórico),
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,96$ min, EM (IENpos): $m/z = 368$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,58-7,51 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H),
30 4,58 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 8.1D2-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo (racemato)

5

Una solución de 1,00 g (2,72 mmol) de [4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acetato de *terc*-butilo en 20 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 6,80 ml (1,0 M en THF, 2,5 equiv.) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio y se agitó durante 15 min. A continuación se añadieron 963 mg (3,81 mmol, 1,4 equiv.) de bromohidrato de 2-(bromometil)piridina. La mezcla de reacción resultante se siguió agitando durante 30 min a -78 °C y 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la separación de fase se extrajo la fase acuosa con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético (0-70 %)).

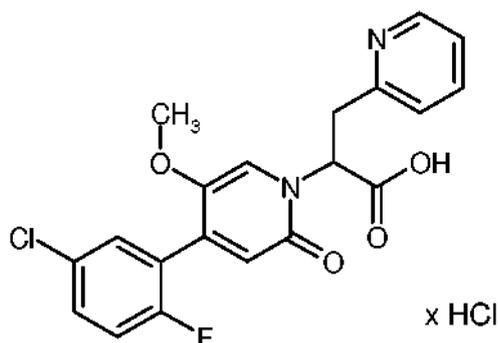
10

15

Rendimiento 1,04 g (82 % del valor teórico)
 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,97$ min; EM (IENpos): $m/z = 459$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,49 (dd, 1H), 7,78-7,62 (m, 1H), 7,53 (ddd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,29-7,12 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,60 (dd, 1H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 8.1E

20 Clorhidrato de ácido 2-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato)



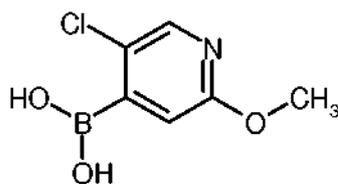
25

De acuerdo con el procedimiento general 6B se hicieron reaccionar 1,04 g (2,22 mmol) de 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoato de *terc*-butilo (racemato) y 22,4 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M). Rendimiento: 1,15 g (75 % de pureza, 88 % del valor teórico)
 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,70$ min; EM (IENpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,78 (d, 1H), 8,41-8,32 (m, 1H), 7,92-7,74 (m, 2H), 7,54 (ddd, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,65-5,57 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H).

30

Ejemplo 9.1A

Ácido (5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)borónico



Según el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 10,0 g (69,65 mmol) de 5-cloro-2-metoxipiridina. El producto deseado se produjo como precipitado en la acidificación con ácido clorhídrico (2 N).

Rendimiento: 10,44 g (91 % de pureza, 73 % del valor teórico)

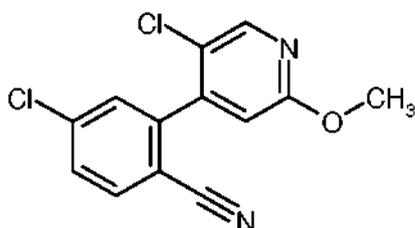
5 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,50$ min; EM (IENpos): $m/z = 188$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,64 (sa, 2H), 8,12 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

Ejemplo 9.1B

4-cloro-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo

10



Según el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 5,36 g (91 % de pureza, 26,03 mmol) de ácido 5-cloro-2-metoxipiridin-4-ilborónico con 5,12 g (23,66 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo en presencia de monoproducto de adición de [1,1-bis-(difeniilfosfino)-ferroceno]-cloruro de paladio(II)-diclorometano. Después del tratamiento se purificó el producto en bruto a continuación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice-60, mezclas de ciclohexano-diclorometano). Rendimiento: 4,11 g (91 % de pureza, 52 % del valor teórico)

15

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 1,17$ min; EM (IENpos): $m/z = 279$ (M+H)⁺.

Ejemplo 9.1C

20 4-cloro-2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo



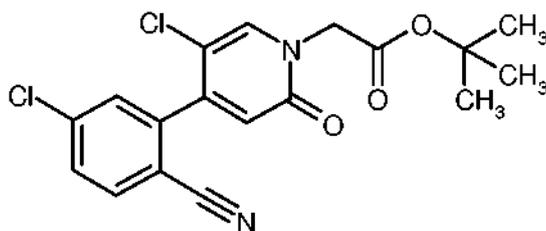
Según el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 6,34 g (93 % de pureza, 21,12 mmol) de 4-cloro-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 4,23 g (76 % del valor teórico)

25

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,82$ min; EM (IENpos): $m/z = 265$ (M+H)⁺.

Ejemplo 9.1D

Éster de *tert*-butilo de ácido [5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético



Según el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 3,1 g (11,46 mmol) de 4-cloro-2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo con 1,2 equiv. de éster de *terc*-butilo de ácido bromoacético a 100 °C.

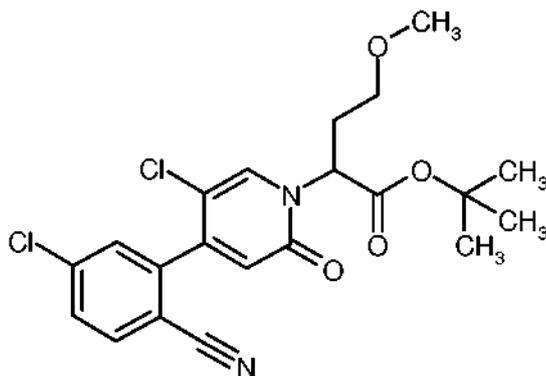
Rendimiento: 3,65 g (84 % del valor teórico)

- 5 EM/CL [Procedimiento 8]: $R_t = 1,34$ min, EM (IENneg): $m/z = 377$ (M-H)⁻,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,20 (s, 1H), 8,09-8,20 (m, 1H), 7,85-7,72 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 10.1A

Éster de *terc*-butilo de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)

10

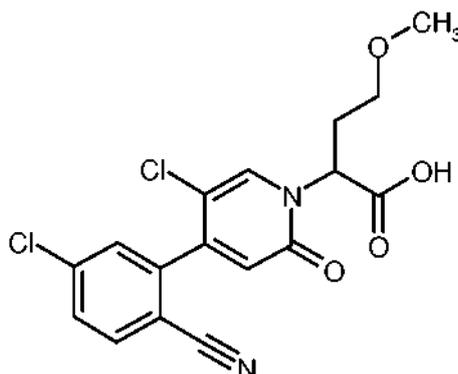


Según el procedimiento general 8B se hicieron reaccionar 2,0 g (5,27 mmol) de éster de *terc*-butilo de ácido [5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en presencia de 7,12 ml (7,12 mmol, 1,35 equiv.) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1 M en THF) con 1,33 g (95 % de pureza, 6,06 mmol, 1,15 equiv.) de trifluorometanosulfonato de 2-metoxietilo. Rendimiento: 2,10 g (94 % de pureza, 86 % del valor teórico)

- 15 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 1,14$ min; EM (IENpos): $m/z = 437$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,16-8,10 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,73-7,84 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,25-5,07 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 4H), 2,41-2,27 (m, 2H).

20 Ejemplo 10.1B

Ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)



Según el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 2,1 g (94 % de pureza, 4,51 mmol) de éster de *terc*-butilo

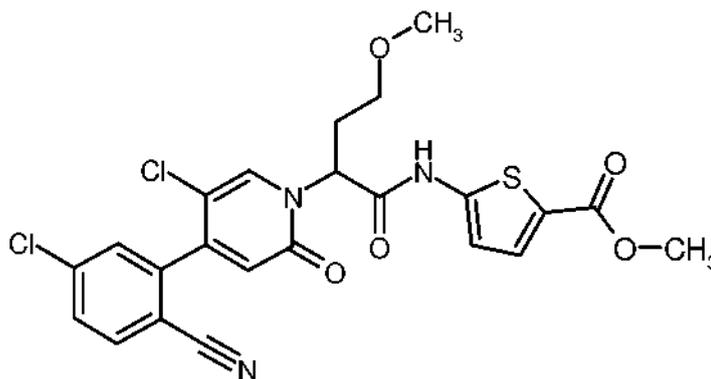
de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato). Rendimiento: 1,89 g (cuant.)

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,85$ min; EM (IENpos): $m/z = 381$ (M+H)⁺,

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,31-5,13 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,43-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 10.1C

5-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (racemato)



10

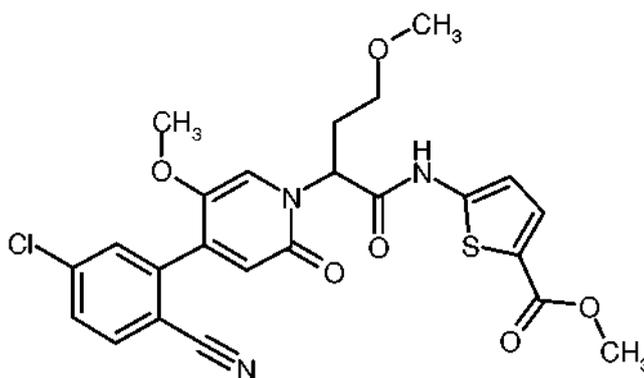
De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 48 mg (0,30 mmol) de 5-aminotiofen-2-carboxilato de metilo en 1 ml de piridina. Rendimiento: 92 mg (87 % del valor teórico).

15 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 1,08$ min; EM (IENpos): $m/z = 520$ (M+H)⁺,

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12,15 (sa, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,70 (sa, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 4H), 2,47-2,38 (m, 2H).

Ejemplo 11.1A

20 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (racemato)



Según el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 80 mg (95 % de pureza, 0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 47,6 mg de 5-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (0,30 mmol, 1,5equiv.). Rendimiento: 104 mg (97 % del valor teórico).

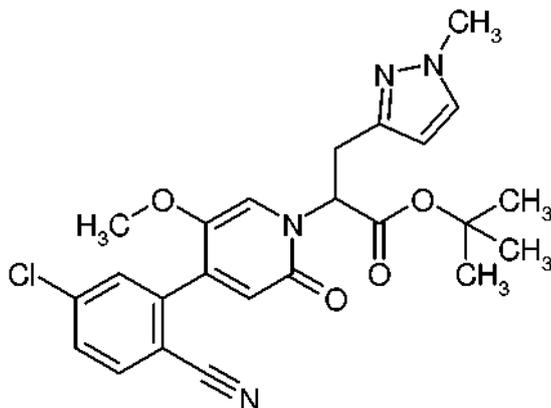
25 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 1,00$ min; EM (IENpos): $m/z = 516$ (M+H)⁺,

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12,07 (s, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,68 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (dt, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H).

30

Ejemplo 12.1A

2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoato de *terc*-butilo (racemato)

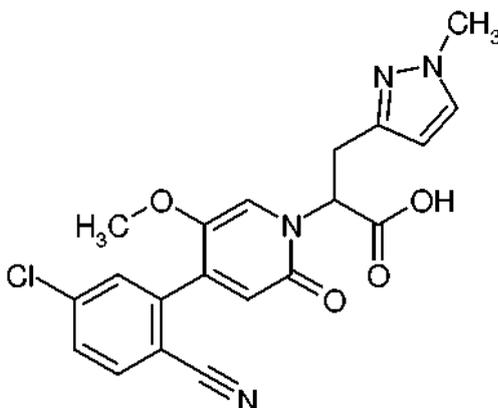


5

Una solución de 750 mg (2,00 mmol) de [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acetato de *terc*-butilo en 15 ml de THF se mezcló bajo argón -70 °C con 2,50 ml (2,50 mmol, 1,25 equiv.) de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 N en THF y se agitó durante 30 min. A continuación se añadieron 725 mg (1,91 mmol, 46 % de pureza, 0,95 equiv.) de 3-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol, se agitó durante 30 min a -70 °C y a continuación llegando a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se mezcló 10 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, 10 ml de agua y 80 ml de éster de etilo de ácido acético. La fase acuosa se extrajo una vez con éster de etilo de ácido acético y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante Biotage-Isolera (eluyente: diclorometano/metanol, 0-10 %). Rendimiento: 1,01 g (85 % de pureza, 92 % del valor teórico).
 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,99$ min; EM (IENpos): $m/z = 469$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,97 (d, 1H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 12.1B

20 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoico (racemato)



1,02 g (1,85 mmol, 85 % de pureza) de 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoato de *terc*-butilo (racemato) se mezclaron con 18 ml de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró y se liofilizó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP18, eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 620 mg (81 % del valor teórico).
 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,77$ min; EM (IENpos): $m/z = 413$ (M+H)⁺,

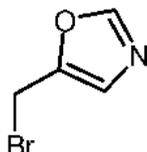
25

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 13,05 (sa, 1H), 8,02-7,92 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H).

Ejemplo 13.1A

5-(bromometil)-1,3-oxazol

5



Una solución de 1,83 ml (13,12 mmol, 1,3 equiv.) de trietilamina y 1,0 g (10,09 mmol, 1 equiv.) de 1,3-oxazol-5-ilmetanol en 14 ml de *N,N*-dimetilformamida se mezcló bajo argón a 0 °C gota a gota con 1,02 ml (13,12 mmol, 1,3 equiv.) de cloruro de ácido metanosulfónico y se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación se añadieron 2,45 g (28,26 mmol, 2,8 equiv.) de bromuro de litio y esta mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Después de la adición de agua se extrajo la mezcla con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía de fase normal (eluyente: diclorometano). Rendimiento 1,23 g (80 % de pureza, 60 % del valor teórico)

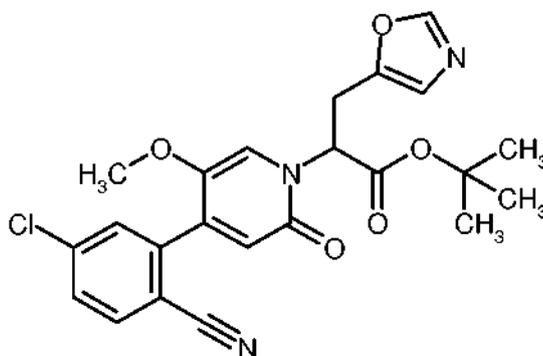
15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,93 (s, 2H).

Ejemplo 13.1B

Éster de *tert*-butilo de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(1,3-oxazol-5-il)propanoico (racemato)

20

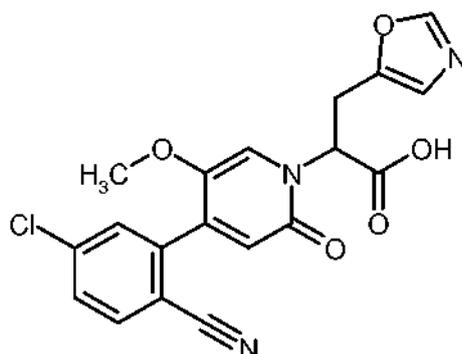


Según el procedimiento general 8B se hicieron reaccionar 1,5 g (4,00 mmol) de éster de *tert*-butilo de ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético con 1,78 g (51 % de pureza, 5,60 mmol, 1,4 equiv.) de 5-(bromometil)-1,3-oxazol. Rendimiento: 1,89 g (60 % de pureza, 62 % del valor teórico)
EM/CL [Procedimiento 1]: R_t = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 456 (M+H) $^+$.

25

Ejemplo 13.1C

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(1,3-oxazol-5-il)propanoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 1,89 g (60 % de pureza, 2,48 mmol) de éster de *terc*-butilo de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(1,3-oxazol-5-il)propanoico (racemato) en 28 ml de diclorometano con 14 ml (435 mmol) de TFA. Rendimiento: 597 mg (80 % de pureza, 48 % del valor teórico)

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,70$ min; EM (IENpos): $m/z = 400$ (M+H)⁺,

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13,24 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,32 (dd, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 4H).

10 Ejemplos de realización

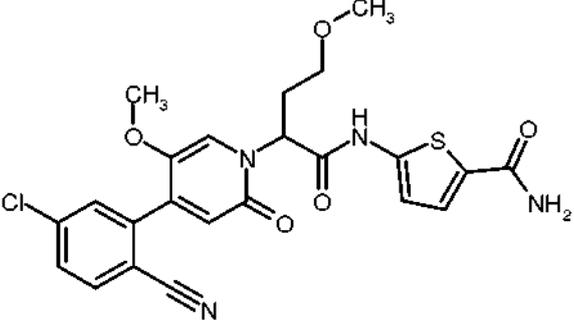
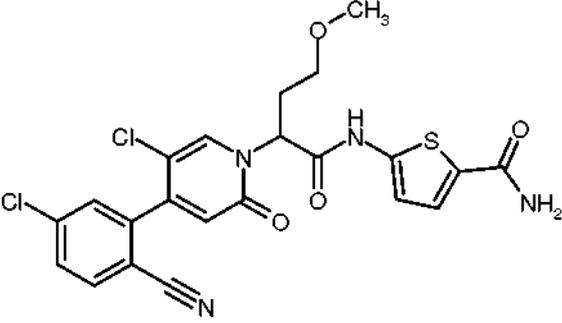
Procedimiento general 1: acoplamiento de amida con T3P/piridina

Una solución del correspondiente ácido carboxílico o clorhidrato de ácido carboxílico (1 equiv.) y de la correspondiente amina o clorhidrato de amina (1,1-1,9 equiv.) en piridina (aproximadamente 0,1 M) se calentó a 60 °C y se mezcló gota a gota con T3P (al 50 % en éster de etilo de ácido acético, 1,5-15 equiv.). Como alternativa se añadió T3P a TA y después se agitó a TA o se calentó a de 50 a 90 °C. Después de 1 a 20 h se refrigeró la mezcla de reacción a TA y se purificó directamente mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol), o se mezcló con agua y éster de etilo de ácido acético. La fase acuosa se extrajo con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de tampón acuoso (pH=5), con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó dado el caso a continuación mediante cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

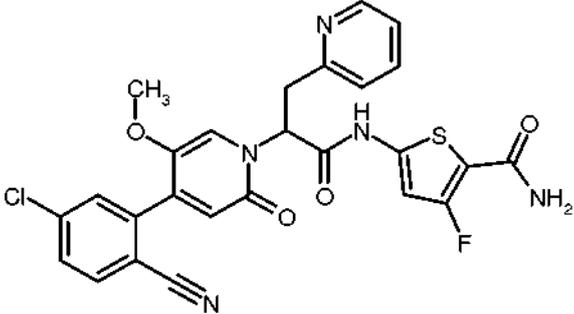
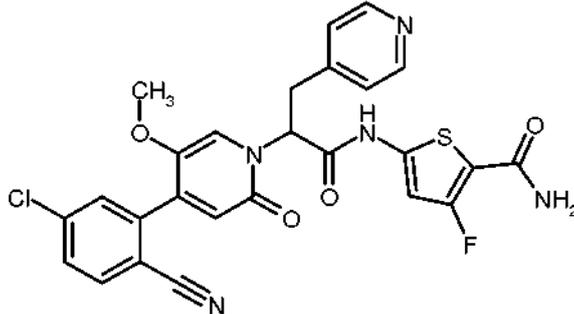
Procedimiento general 2: saponificación de un éster de metilo/etilo o bencilo con hidróxido de litio

Una solución de 1,0 equiv. del correspondiente éster de metilo o etilo en tetrahidrofurano/agua (3:1, aproximadamente 7-15 ml/mmol) se mezcló a TA con hidróxido de litio (2-4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA a 60 °C y a continuación se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso (1 N). Después de la adición de agua/éster de etilo de ácido acético y la separación en fases se extrajo la fase acuosa tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano-éster de etilo de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

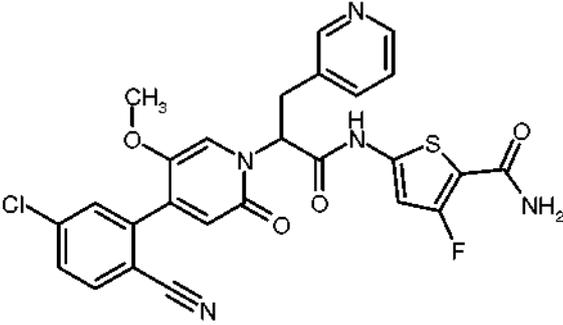
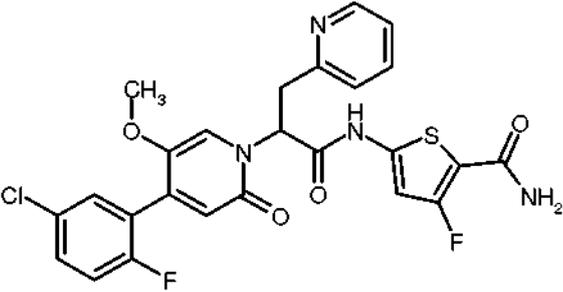
Los siguientes ejemplos 1 a 6 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general 1.

Ej.	Nombre IUPAC/Estructura	Rendimiento	Analítica
1	<p>5-({2-[4-(5-cloro-2-cianfenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-tiofen-2-carboxamida (racemato)</p>  <p>Preparado a partir de: 50 mg (0,13 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato), 31 mg (87 % de pureza, 0,19 mmol) de 5-aminotiofen-2-carboxamida y cantidades equimolares de los restantes reactivos</p>	<p>41 mg, 96 % de pureza 62 % del valor teórico</p>	<p>EM (IEN): m/z = 501 [M+H]⁺ EM/CL (Procedimiento 1): R_t = 0,83 min.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆) δ ppm 11,83 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 1H), 7,85-7,66 (m, 3H), 7,56- 7,44 (m, 2H), 7,15 (sa, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,70 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,26- 3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 2H)</p>
2	<p>5-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-tiofen-2-carboxamida (racemato)</p>  <p>Preparado a partir de: 50 mg (0,13 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato), 31 mg (87 % de pureza, 0,19 mmol) de 5-aminotiofen-2-carboxamida y cantidades equimolares de los restantes reactivos</p>	<p>14 mg 22 % del valor teórico</p>	<p>EM (IEN): m/z = 505 [M+H]⁺ EM/CL (Procedimiento 1): R_t = 0,88 min.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆) δ ppm 11,91 (sa, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,89-7,65 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,17 (sa, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,78-5,63 (m, 1H), 3,40 (dt, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,45-2,38 (m, 2H)</p>

(continuación)

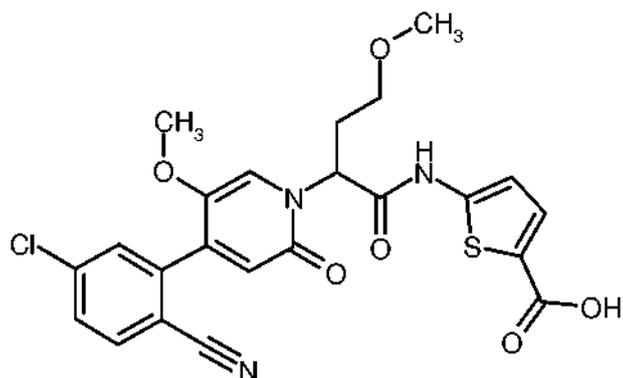
Ej.	Nombre IUPAC/Estructura	Rendimiento	Analítica
3	<p>5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-2-il)propanoil}-amino)-3-fluorotiofen-2-carboxamida (racemato)</p>  <p>Preparado a partir de: 75 mg (0,17 mmol) de clorhidrato de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato), 49 mg (83 % de pureza, 0,25 mmol) de 5-amino-3-fluorotiofen-2-carboxamida y cantidades equimolares de los restantes reactivos</p>	<p>13 mg 14 % del valor teórico</p>	<p>EM (IEN): m/z = 552 [M+H]⁺ EM/CL (Procedimiento 1): R_t = 0,77 min. RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆) δ ppm 10,99 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,79-7,68 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,18 (dd, 1H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,62 (s, 3H)</p>
4	<p>5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoil}-amino)-3-fluorotiofen-2-carboxamida (racemato)</p>  <p>Preparado a partir de: 50 mg (93 % de pureza, 0,10 mmol) de diclorhidrato de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoico (racemato), 31 mg (83 % de pureza, 0,16 mmol) de 5-amino-3-fluorotiofen-2-carboxamida y cantidades equimolares de los restantes reactivos</p>	<p>14 mg 24 % del valor teórico</p>	<p>EM (IEN): m/z = 552 [M+H]⁺ EM/CL (Procedimiento 1): R_t = 0,63 min. RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆) δ ppm 10,86 (s, 1H), 8,51-8,38 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83-7,67 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,43 (sa, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,22 (dd, 1H), 3,73-3,58 (m, 4H), 3,47 (dd, 1H)</p>

(continuación)

Ej.	Nombre IUPAC/Estructura	Rendimiento	Analítica
5	<p>5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-3-il)propanoil}-amino)-3-fluorotiofen-2-carboxamida (racemato)</p>  <p>Preparado a partir de: 60 mg (88 % de pureza, 0,12 mmol) de clorhidrato de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-3-il)propanoico (racemato), 34 mg (83 % de pureza, 0,18 mmol) de 5-amino-3-fluorotiofen-2-carboxamida y cantidades equimolares de los restantes reactivos</p>	<p>26 mg 40 % del valor teórico</p>	<p>EM (IEN): m/z = 552 [M+H]⁺ EM/CL (Procedimiento 1): R_t = 0,67 min.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆) δ ppm 10,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,84-7,68 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,43 (sa, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,28-6,11 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H)</p>
6	<p>5-({2-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-2-il)propanoil}-amino)-3-fluorotiofen-2-carboxamida (racemato)</p>  <p>Preparado a partir de: 80 mg (75 % de pureza, 0,14 mmol) clorhidrato de ácido 2-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato), 40 mg (83 % de pureza, 0,20 mmol) de 5-amino-3-fluorotiofen-2-carboxamida y cantidades equimolares de los restantes reactivos</p>	<p>17 mg, 94 % de pureza 21 % del valor teórico</p>	<p>EM (IEN): m/z = 545 [M+H]⁺ EM/CL (Procedimiento 1): R_t = 0,82 min.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆) δ ppm 10,98 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81-7,63 (m, 2H), 7,53 (ddd, 1H), 7,49-7,38 (m, 4H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,26-6,08 (m, 1H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 3H)</p>

Ejemplo 7

Ácido 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)tiofen-2-carboxílico (racemato)

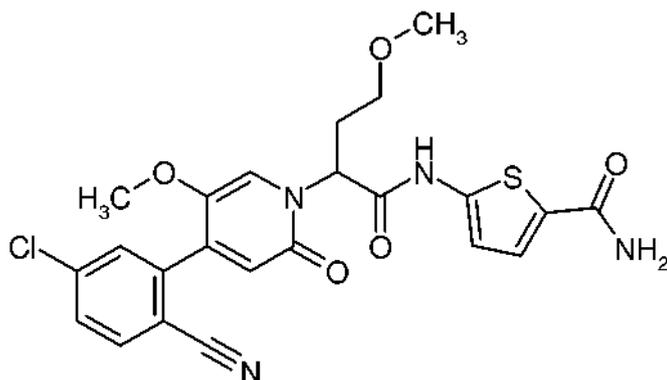


Una solución de 92,5 mg (0,18 mmol, 1 equiv.) de 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (racemato) en 3 ml de tetrahidrofurano en 1 ml de agua se mezcló con 15 mg (0,36 mmol, 2 equiv.) de hidróxido de litio monohidrato y se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se almacenó a -20 °C a lo largo de 16 h. A continuación se calentó la mezcla de reacción a 50 °C y se agitó durante 24 h. Después se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y el residuo se purificó a continuación mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 34 mg (34 % del valor teórico).

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,88$ min; EM (IENpos): $m/z = 502$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,66 (sa, 1H), 11,99 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,58-7,46 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,69 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (dt, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,46-2,38 (m, 2H).

15 Ejemplo 8

5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)tiofen-2-carboxamida (Enantiómero 1)



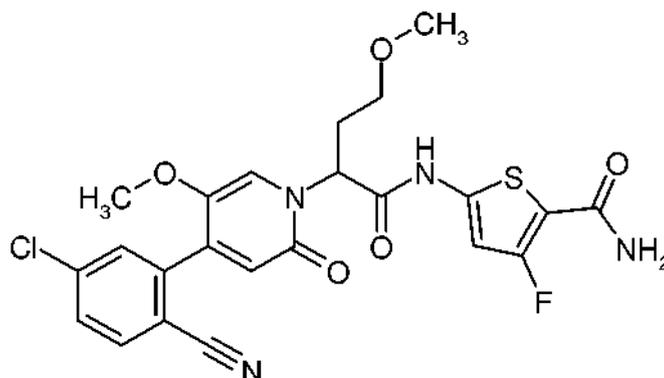
La separación de enantiómeros de 120 mg de 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)tiofen-2-carboxamida (racemato) (Ejemplo 1) dio 30 mg del Enantiómero 2 (HPLC quiral: $R_t = 9,45$ min) y 34 mg del compuesto del título del Ejemplo 8 (Enantiómero 1): HPLC quiral: $R_t = 6,96$ min; 100 % de ee. Procedimiento de separación: columna: Daicel Chiralpak OX-H 5 μ m 250 mm x 20 mm; eluyente: iso-hexano 10 %/etanol 90 %; temperatura: 20 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Analítica: columna: Daicel Chiralpak OX-3 3 μ m 50 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % de iso-hexano, 50 % de etanol; caudal: 1 ml/min; detección UV: 210 nm.

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,80$ min; EM (IENpos): $m/z = 501$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11,83 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 1H), 7,85-7,66 (m, 3H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,15 (sa, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,70 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 2H).

Ejemplo 9

5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-3-fluorotiofen-2-carboxamida (racemato)



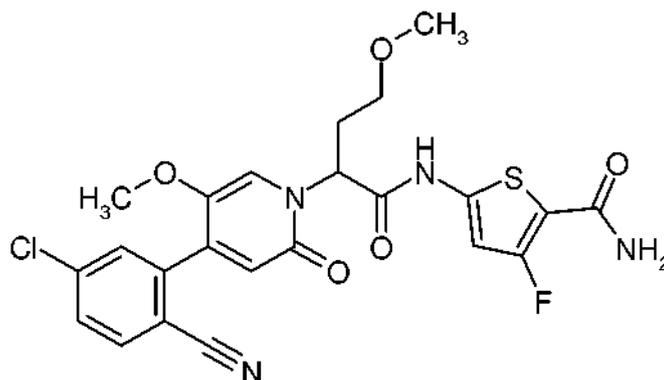
5

De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 100 mg (0,26 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 77 mg (0,40 mmol, 83 % de pureza) de 5-amino-3-fluorotiofen-2-carboxamida en 2 ml de piridina. Rendimiento: 123 mg (89 % del valor teórico).

EM/CL [Procedimiento 10]: $R_t = 1,49$ min; EM (IENpos): $m/z = 519$ (M+H)⁺,
 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,68 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (sa, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,83 (t, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 2H).

Ejemplo 10

15 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-3-fluorotiofen-2-carboxamida (Enantiómero 1)



20 La separación de enantiómeros de 120 mg de 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-3-fluorotiofen-2-carboxamida (racemato) (Ejemplo 9) dio 45 mg del Enantiómero 2 (HPLC quiral: $R_t = 24$ min) y 43 mg de compuesto del título del Ejemplo 10 (Enantiómero 1): HPLC quiral: $R_t = 17$ min; 100 % de ee.

Procedimiento de separación: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m, 250 mm x 30 mm; eluyente: dióxido de carbono 70 %/etanol 30 %; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

25 Analítica: columna: Daicel OX 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 60 % de dióxido de carbono, 40 % de etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

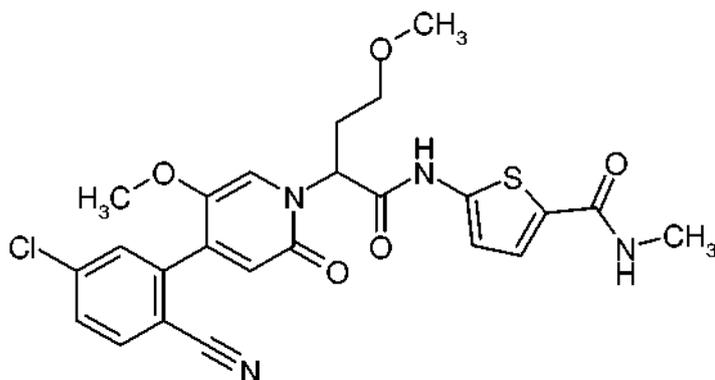
EM/CL [Procedimiento 10]: $R_t = 1,49$ min; EM (IENpos): $m/z = 519$ (M+H)⁺,

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,68 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 7,49 (s, 1H),

30 7,41 (sa, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,83 (t, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 2H).

Ejemplo 11

5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-N-metiltiofen-2-carboxamida (racemato)

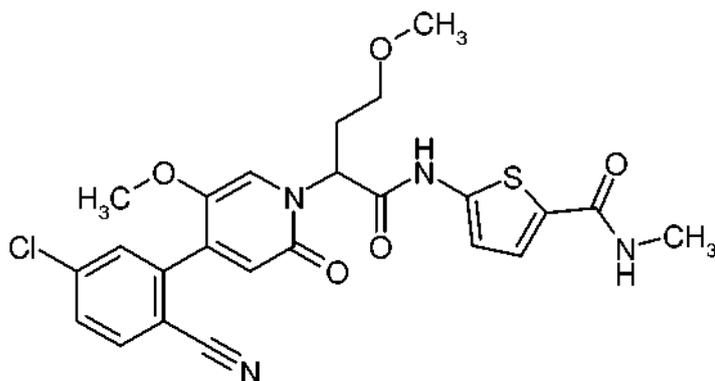


- 5 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 150 mg (0,36 mmol, 91 % de pureza) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 87 mg (0,54 mmol) de 5-amino-N-metiltiofen-2-carboxamida en 3 ml de piridina. Rendimiento: 135 mg (70 % del valor teórico).
EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,86$ min; EM (IENpos): $m/z = 515$ (M+H)⁺,
10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,84 (s, 1H), 8,23 (c, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75-5,66 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,73 (d, 3H), 2,46-2,35 (m, 2H).

Ejemplo 12

5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-N-metiltiofen-2-carboxamida (Enantiómero 1)

15



- La separación de enantiómeros de 126 mg de 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-N-metiltiofen-2-carboxamida (racemato) (Ejemplo 11) dio 62 mg del Enantiómero 2 (HPLC quiral: $R_t = 8,3$ min) y 53 mg del compuesto del título Ejemplo 12 (Enantiómero 1): HPLC quiral: $R_t = 6,2$ min; 100 % de ee.

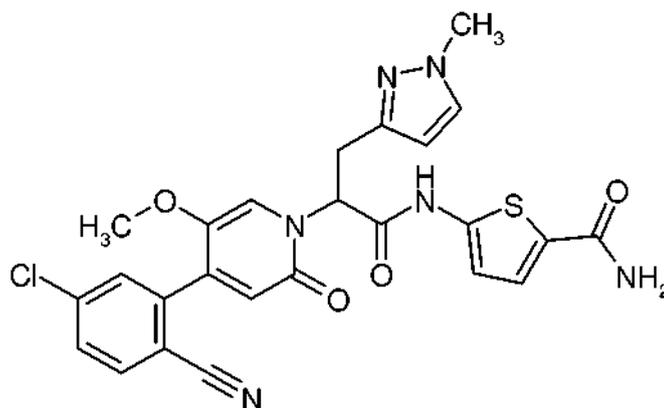
Procedimiento de separación: columna: Daicel Chiralcel OX-H 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: iso-hexano 75 %/etanol 25 %; temperatura: 40 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 210 nm.

Analítica: columna: Chiralcel OX-H 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 100 % de etanol; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

- 25 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,86$ min; EM (IENpos): $m/z = 515$ (M+H)⁺,
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,84 (s, 1H), 8,23 (c, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75-5,66 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,73 (d, 3H), 2,46-2,35 (m, 2H).

30 Ejemplo 13

5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoil}amino)tiofen-2-carboxamida (racemato)



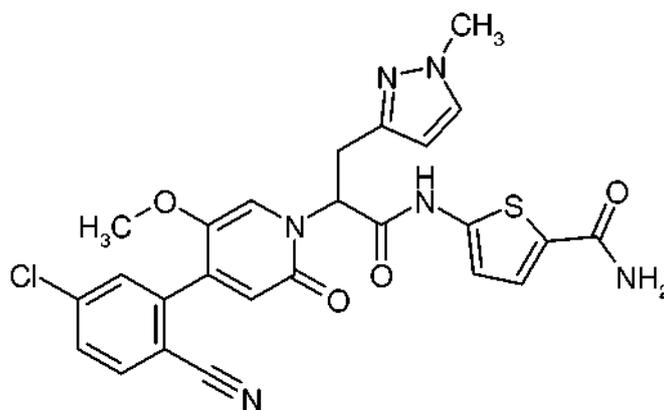
De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 120 mg (0,27 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoico (racemato) y 61 mg (0,41 mmol) de 5-aminotiofen-2-carboxamida en 2,25 ml de piridina. Rendimiento: 92 mg (61 % del valor teórico).

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,76$ min; EM (IENpos): $m/z = 537$ (M+H)⁺,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,90 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,86-7,67 (m, 3 H), 7,57 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,16 (sa, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,84 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,57-3,38 (m, 2H).

10 **Ejemplo 14**

5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoil}amino)tiofen-2-carboxamida (Enantiómero 1)



15

La separación de enantiómeros de 87 mg de 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoil}amino)tiofen-2-carboxamida (racemato) (Ejemplo 13) dio 27 mg del Enantiómero 2 HPLC quiral: $R_t = 8,70$ min) y 29 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 (Enantiómero 1): HPLC quiral: $R_t = 4,25$ min; 100 % ee.

20 Procedimiento de separación: columna: Daicel Chiralpak IC 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono 50 %/etanol 50 %; temperatura: 30 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 140 bar; detección UV: 210 nm.

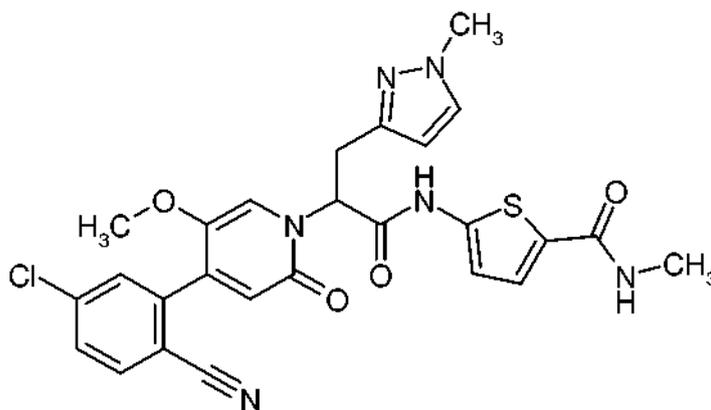
Analítica: columna: Daicel Chiralpak IC 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 60 % de dióxido de carbono, 40 % de etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,76$ min; EM (IENpos): $m/z = 537$ (M+H)⁺,

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,90 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,86-7,67 (m, 3 H), 7,57 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,16 (sa, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,84 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,57-3,38 (m, 2H).

Ejemplo 15

30 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoil}amino)-N-metiltiofen-2-carboxamida (racemato)

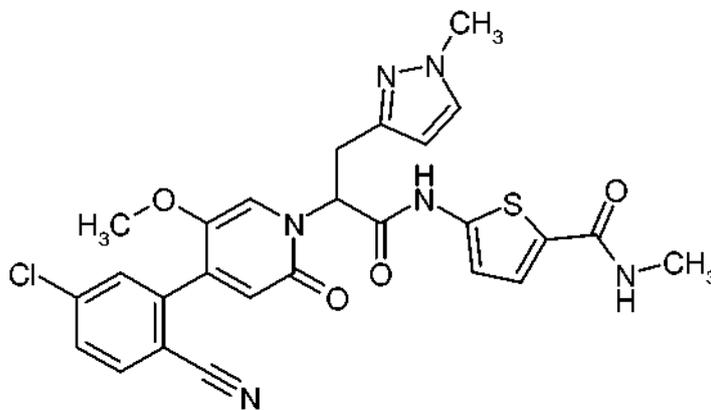


De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoico (racemato) y 58 mg (0,36 mmol) de 5-amino-N-metiltiofen-2-carboxamida en 2 ml de piridina. Rendimiento: 100 mg (72 % del valor teórico).

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,79$ min; EM (IENpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,91 (s, 1H), 8,24 (c, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,85 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,54-3,38 (m, 2H), 2,73 (d, 3H).

10 Ejemplo 16

5-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoilo)amino)-N-metiltiofen-2-carboxamida (Enantiómero 1)



La separación de enantiómeros de 94 mg de 5-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanoilo)amino)-N-metiltiofen-2-carboxamida (racemato) (Ejemplo 15) dio 44 mg del Enantiómero 2 (HPLC quirál: $R_t = 10,7$ min) y 37 mg del compuesto del título del Ejemplo 16 (Enantiómero 1): HPLC quirál: $R_t = 7,1$ min; 100 % de ee.

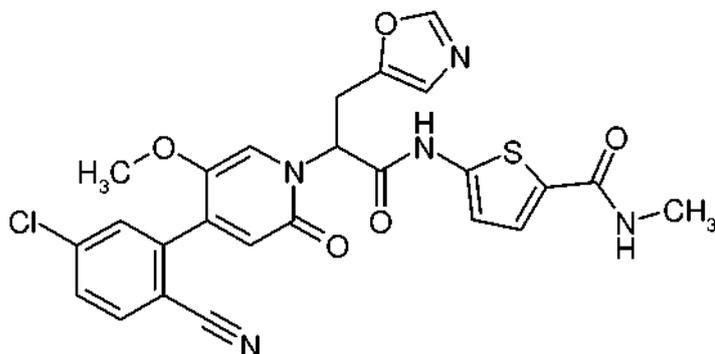
Procedimiento de separación: columna: Chiralcel OX-H 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: iso-hexano 25 %/etanol 75 %; temperatura: 40 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análítica: columna: Chiralcel OX-H 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 100 % de etanol; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,79$ min; EM (IENpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,91 (s, 1H), 8,24 (c, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,85 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,54-3,38 (m, 2H), 2,73 (d, 3H).

Ejemplo 17

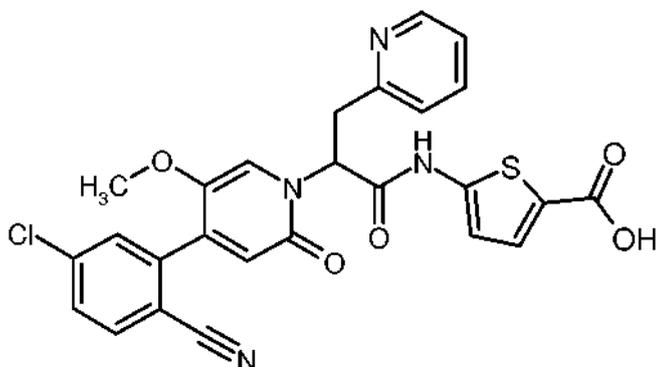
5-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,3-oxazol-5-il)propanoilo)amino)-N-metiltiofen-2-carboxamida (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,3-oxazol-5-il)propanoico (racemato) y 27 mg (0,17 mmol) de 5-amino-N-metiltiofen-2-carboxamida en 1 ml de piridina. Rendimiento: 56 mg (90 % del valor teórico).
 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,81$ min; EM (IENpos): $m/z = 538$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,89 (s, 1H), 8,25 (c, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,89 (dd, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 4H), 2,73 (d, 3H).

Ejemplo 18

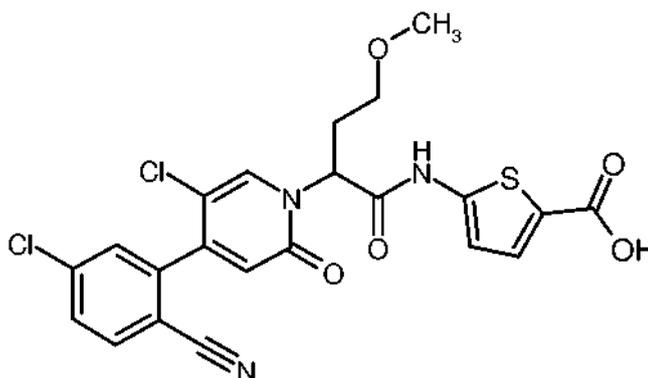
Ácido 5-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-2-il)propanoilo)-amino)tiofen-2-carboxilico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 40 mg (0,07 mmol) de 5-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-2-il)propanoilo)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (racemato). Rendimiento: 11 mg (29 % del valor teórico).
 EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,81$ min; EM (IENpos): $m/z = 535$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12,65 (sa, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (dd, 1H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 19

Ácido 5-((2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoilo)amino)-tiofen-2-carboxilico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 92,4 mg (0,18 mmol) de 5-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)tiopen-2-carboxilato de metilo (racemato). Rendimiento: 31,5 mg (35 % del valor teórico).

EM/CL [Procedimiento 1]: $R_t = 0,89$ min; EM (IENpos): $m/z = 506$ (M+H)⁺,
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12,68 (sa, 1H), 12,07 (sa, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,71 (sa, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H).

10 B) Evaluación de la eficacia fisiológica

La idoneidad de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas puede mostrarse en los siguientes sistemas de ensayo:

a) Descripciones de las pruebas (*in vitro*)

a.1) Medición de la inhibición de FXIa

15 Para la determinación de la inhibición del factor XIa de las sustancias de acuerdo con la invención se usa un sistema de pruebas bioquímico, en el que se usa la reacción de un sustrato péptico del factor XIa para la determinación de la actividad enzimática de factor XIa humano. A este respecto, el factor XIa escinde del sustrato péptico de factor XIa la aminometilcumarina C terminal (AMC), cuya fluorescencia se mide. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

20 Las sustancias de prueba se disuelven en dimetilsulfóxido y se diluyen en serie en dimetilsulfóxido (3000 μ M a 0,0078 μ M; concentraciones finales resultantes en la prueba: 50 μ M a 0,00013 μ M). En cada caso 1 μ l de las soluciones de sustancia diluidas se dispone previamente en los pocillos de placas de microtitulación blancas de la empresa Greiner (384 pocillos). A continuación se agregan sucesivamente 20 μ l de tampón de ensayo (Tris/HCl 50 mM pH 7,4; cloruro de sodio 100 mM; cloruro de calcio 5 mM; albúmina de suero bovino al 0,1%) y 20 μ l de factor XIa de la empresa Kordia (0,45 nM en tampón de ensayo). Tras 15 min de incubación se inicia la reacción enzimática mediante adición de 20 μ l del sustrato de factor XIa disuelto en tampón de ensayo Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC (10 μ M en tampón de ensayo) de la empresa Bachem, se incuba durante 30 min a temperatura ambiente (22°C) y a continuación se lleva a cabo una medición de fluorescencia (excitación: 360 nM, emisión: 460 nM). Las emisiones medidas de las preparaciones de prueba con sustancia de prueba se comparan con las de preparaciones control sin sustancia de prueba (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de prueba en dimetilsulfóxido) y a partir de las relaciones de concentración-efecto se calculan los valores CI₅₀. Los datos de acción de esta prueba están expuestos en la siguiente Tabla A:

Tabla A

Ejemplo n.º	CI ₅₀ [nM]		Ejemplo n.º	CI ₅₀ [nM]
1	7		2	26
3	34		4	29
5	42		6	1200
7	3		8	3
9	54		10	27

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ [nM]		Ejemplo n.º	Cl ₅₀ [nM]
11	4,6		12	2,5
13	4,1		14	2,3
15	5,4		16	2,8
17	6,2		18	2,6
19	6,9			

a.2) Determinación de la selectividad

Para detectar la selectividad de las sustancias con respecto a la inhibición de FXIa se examinan las sustancias de prueba en cuanto a su inhibición de otras serina proteasas humanas tales como factor Xa, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de factor Xa (1,3 nmol/l de Kordia), tripsina (83 mU/ml de Sigma) y plasmina (0,1 µg/ml de Kordia) se disuelven estas enzimas (tampón Tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano], NaCl 100 mmol/l, BSA al 0,1% [albúmina de suero bovino], cloruro de calcio 5 mmol/l, pH 7,4) y se incuban durante 15 min con sustancia de prueba en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido así como con dimetilsulfóxido sin sustancia de prueba. A continuación se inicia la reacción enzimática mediante adición de los sustratos correspondientes (Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC 5 µmol/l de Bachem para factor Xa y tripsina, MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC 5 50 µmol/l de Bachem para plasmina). Tras un tiempo de incubación de 30 min a 22°C se mide la fluorescencia (excitación: 360 nm, emisión: 460 nm). Las emisiones medidas de las preparaciones de prueba con sustancia de prueba se comparan con las preparaciones control sin sustancia de prueba (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de prueba en dimetilsulfóxido) y a partir de las relaciones de concentración-efecto se calculan los valores de Cl₅₀.

a.3) Ensayo de generación de trombina (trombograma)

El efecto de las sustancias de prueba sobre el trombograma (ensayo de generación de trombina según Hemker) se determina *in vitro* en plasma humano (Octaplas® de la empresa Octapharma).

En el ensayo de generación de trombina según Hemker se determina la actividad de trombina en plasma coagulante mediante la medición de los productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Las reacciones se llevan a cabo en presencia de concentraciones variables de sustancia de prueba o el disolvente correspondiente. Para iniciar la reacción se usan reactivos de la empresa Thrombinoscope (factor tisular recombinante 30 pM o 0,1 pM, fosfolípidos 24 µM en HEPES). Además se usa un calibrador de trombina de la empresa Thrombinoscope, cuya actividad amidolítica se necesita para el cálculo de la actividad de trombina en una muestra con cantidad desconocida de trombina. La realización de las pruebas tiene lugar según las instrucciones del fabricante (Thrombinoscope BV): 4 µl de la sustancia de prueba o del disolvente, 76 µl de plasma y 20 µl de reactivo PPP o calibrador de trombina se incuban durante 5 min a 37°C. Tras la adición de 20 µl de sustrato de trombina 2,5 mM en Hepes 20 mM, BSA 60 mg/ml, cloruro de calcio 102 mM se mide la generación de trombina 120 min cada 20 s. La medición se lleva a cabo con un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la empresa Thermo Electron, que está equipado con un par de filtro d 390/460 nm y un dispensador.

Mediante el uso del "software thrombinoscope" se calcula el trombograma y se representa gráficamente. Se calculan los siguientes parámetros: tiempo de retardo, tiempo hasta el pico, pico, ETP (potencial de trombina endógena) y cola de inicio.

a.4) Determinación del efecto anticoagulante

El efecto anticoagulante de las sustancias de prueba se determina *in vitro* en plasma humano y de rata. Para ello se extrae sangre con el uso de una solución de citrato de sodio 0,11 molar como muestra en una relación de mezcla citrato de sodio/sangre 1/9. La sangre se mezcla adecuadamente inmediatamente después de la extracción y se centrifuga durante 15 minutos a aprox. 4000 g. El sobrenadante se separa pipeteando.

El tiempo de protrombina (PT, sinónimos: tiempo de tromboplastina, Quick-Test) se determina en presencia de concentraciones variables en sustancia de prueba o el disolvente correspondiente con un kit de prueba habitual en el comercio (Neoplastin® de la empresa Boehringer Mannheim o Hemoliance® RecombiPlastin de la empresa Instrumentation Laboratory). Los compuestos de prueba se incuban durante 3 minutos a 37°C con el plasma. A continuación se disuelve mediante adición de tromboplastina el coágulo y se determina el instante del comienzo de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de prueba que provoca una duplicación del tiempo de protrombina.

El tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) se determina en presencia de concentraciones variables de sustancia de prueba o el disolvente correspondiente con un kit de prueba habitual en el comercio (reactivo PTT de la empresa Roche). Los compuestos de prueba se incuban durante 3 minutos a 37°C con el plasma y el reactivo PTT (cefalina, caolín).

- 5 A continuación se desencadena mediante adición de cloruro de calcio 25 mM la coagulación y se determina el instante del comienzo de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de prueba, que provoca una prolongación del 50% o una duplicación del APTT.

a.5) Determinación de la actividad de calicreína plasmática

- 10 Para la determinación de la inhibición de calicreína plasmática de las sustancias de acuerdo con la invención se usa un sistema de pruebas bioquímico, en el que se usa la reacción de un sustrato de calicreína plasmática péptica para la determinación de la actividad enzimática de calicreína plasmática humana. A este respecto, la calicreína plasmática escinde del sustrato de calicreína plasmática péptico la aminometilcumarina C terminal (AMC), cuya fluorescencia se mide. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

- 15 Las sustancias de prueba se disuelven en dimetilsulfóxido y se diluyen en serie en dimetilsulfóxido (3000 µM a 0,0078 µM; concentraciones finales resultantes en la prueba: 50 µM a 0,00013 µM). En cada caso 1 µl de las soluciones de sustancia diluidas se disponen previamente en los pocillos de placas de microtitulación blancas de la empresa Greiner (384 pocillos). A continuación se agregan sucesivamente 20 µl de tampón de ensayo (Tris/HCl 50 mM pH 7,4; solución de cloruro de sodio 100 mM; solución de cloruro de calcio 5 mM; albúmina de suero bovino al 0,1%) y 20 µl de calicreína plasmática de la empresa Kordia (0,6 nM en tampón de ensayo). Tras 15 min de incubación se inicia la reacción enzimática mediante adición de 20 µl del sustrato disuelto en tampón de ensayo H-Pro-Phe-Arg-AMC (10 µM en tampón de ensayo) de la empresa Bachem, se incuba durante 30 min a temperatura ambiente (22°C) y a continuación se lleva a cabo una medición de fluorescencia (excitación: 360 nM, emisión: 460 nM). Las emisiones medidas de las preparaciones de prueba con sustancia de prueba se comparan con las de preparaciones control sin sustancia de prueba (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de prueba en dimetilsulfóxido) y se calculan a partir de las relaciones de concentración-efecto los valores CI_{50} .

Tabla B

Ejemplo n.º	CI_{50} [nM]		Ejemplo n.º	CI_{50} [nM]
1	3		2	28
3	68		4	36
5	38		6	>10000
7	7,6		8	0,94
9	100		10	47
11	2,7		12	1,7
13	2,2		14	0,49
15	1,6		16	1,5
17	2,7		18	6,0
19	47			

a.6) Determinación de la integridad del endotelio

- 30 La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención se caracteriza por medio de un ensayo de permeabilidad *in vitro* en "células venosas umbilicales humanas" (HUVEC). Por medio del aparato EOS (EC IS: Electric Cell-substrate Impedance Sensing; Applied Biophysics Inc; Troy, NY) pueden medirse de manera continua diferencias de la resistencia eléctrica transendotelial (TEER) a través de una monocapa celular endotelial, que se sembró en placa a través de electrodos de oro. Las HUVEC se siembran sobre una placa de electrodos de sensor de 96 pocillos (96W1 E, Ibidi GmbH, Martinsried). Una hiperpermeabilidad de la monocapa celular confluyente generada se induce por medio de estimulación con quinínogeno, precalicreína y factor XII (respectivamente 100 nM).
35 Los compuestos de acuerdo con la invención se añaden antes de la adición de las sustancias indicadas anteriormente. Las concentraciones habituales de los compuestos son de 1×10^{-10} a 1×10^{-6} M.

a.7) Determinación de la permeabilidad *in vitro* de células endoteliales

En un modelo de hiperpermeabilidad adicional se determina la actividad de las sustancias en cuanto a la modulación

de la permeabilidad macromolecular. Las HUVEC se siembran sobre una membrana de filtro Transwell recubierta con fibronectina (placas de 24 pocillos, inserto de 6,5 mm con membrana de policarbonato 0,4 μM ; Costar #3413). La membrana de filtro separa el espacio del cultivo celular superior del inferior con la capa de células endoteliales confluentes sobre el fondo del espacio del cultivo celular superior. Al medio del espacio superior se añade 250 g/ml FITC-Dextran (Invitrogen, D1844). La hiperpermeabilidad de la capa monocapa se induce por medio de estimulación con quininógeno, precalicreína y factor XII (respectivamente 100 nM). Las muestras de medio se extraen cada 30 min de la cámara inferior y se determina la fluorescencia relativa como parámetro para las variaciones de la permeabilidad macromolecular en función del tiempo, con un fluorímetro. Los compuestos de acuerdo con la invención se añaden antes de la adición de las sustancias indicadas anteriormente. Las concentraciones habituales de los compuestos son 1×10^{-10} a 1×10^{-6} M.

b) Determinación del efecto antitrombótico (in vivo)

b.1) Modelo de trombosis arterial (trombosis inducida por cloruro de hierro(II)) en combinación con tiempo de hemorragia del oído en conejos

La actividad antitrombótica de los inhibidores de FXIa se somete a prueba en un modelo de trombosis arterial. A este respecto se determina la formación de trombos mediante daño químico de una zona de la arteria carótida en conejos. De manera simultánea se determina el tiempo de hemorragia del oído.

Conejos macho (CrI:KBL (NZW)BR, Charles River) bajo una dieta normal con un peso de 2,2 - 2,5 kg de peso corporal se anestesian mediante administración intramuscular de xilazina y ketamina (Rompun, Bayer, 5 mg/kg y Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 mg/kg de peso corporal). La anestesia se apoya además por administración intravenosa de las mismas preparaciones (bolo: infusión continua) a través de la vena del oído derecha.

Tras la preparación libre de la arteria carótida derecha se genera el daño vascular porque se envuelve un trozo de papel de filtro (10 mm x 10 mm) sobre una tira de Parafilm® (25 mm x 12 mm) alrededor de la arteria carótida, sin perjudicar con ello el flujo sanguíneo. El papel de filtro contiene 100 μl de una solución al 13% de cloruro de hierro(II) (Sigma) en agua. Tras 5 min se retira el papel de filtro y se lava el vaso dos veces con solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio. 30 min después de la lesión se prepara la arteria carótida en la zona de la lesión y se extrae el material trombótico eventualmente presente y se pesa.

Las sustancias de prueba se administran o bien por vía intravenosa a través de la vena femoral a los animales anestesiados o despiertos por medio de sonda nasogástrica en cada caso durante 5 min o 2 h antes de la lesión.

El tiempo de hemorragia del oído se determina durante 2 min tras la lesión de la arteria carótida. Para ello se afeita la oreja izquierda y se realiza un corte definido de 3 mm de longitud (Klinge número de art. 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Alemania) en paralelo al eje longitudinal de la oreja. A este respecto se tiene cuidado de no dañar ningún vaso visible. La sangre que sale eventualmente se recoge en intervalos de 15 segundos con trozos de papel de filtro pesados con exactitud, sin tocar directamente la herida. El tiempo de hemorragia se calcula como el periodo de tiempo desde la realización del corte hasta el instante en el que ya no puede detectarse nada de sangre en el papel de filtro. El volumen de sangre filtrado se calcula tras pesar los trozos de papel de filtro.

c) Determinación del efecto sobre la extravasación/formación de edema y/o neovascularización en el ojo (in vivo)

c.1) Pruebas de la eficacia de sustancias en el modelo de neovascularización coroidal inducida por láser

Este estudio sirve para el fin de examinar la eficacia de una sustancia de prueba en cuanto a la reducción de la extravasación/formación de edema y/o de la neovascularización coroidal en el modelo de rata de la neovascularización coroidal inducida por láser.

Para ello se seleccionan ratas pigmentadas de la cepa Brown-Norway, que no presentan signo alguno de enfermedades oftalmológicas, y se asignan aleatoriamente a los grupos de tratamiento. En el día 0 se anestesian los animales por medio de inyección intraperitoneal (xilazina 15 mg/kg y ketamina 80 mg/kg). Tras la instilación de una gota de una solución al 0,5% de tropicamida para dilatar las pupilas se separa la neovascularización coroidal por medio de un fotocoagulador de láser de argón de 532 nm en seis puntos definidos alrededor del nervio óptico (50-75 μm de diámetro, intensidad 150 mW, 100 ms de duración). La sustancia de prueba y el vehículo correspondiente (por ejemplo PBS, solución salina isotónica) se administran o bien sistémicamente por vía oral o bien por vía intraperitoneal o se administran localmente en el ojo mediante administración múltiple como gotas oculares o inyección intravítrea. El peso corporal de todos los animales se determina antes del inicio del estudio, y a continuación diariamente durante el estudio.

En el día 21 se lleva a cabo una angiografía por medio de una cámara de fondo de fluorescencia (por ejemplo Kowe, HRA). Con anestesia y tras una nueva dilatación de la pupila se inyecta por vía subcutánea (s.c.) un colorante de sodio-fluoresceína al 10%. 2-10 min más tarde se toman imágenes del fondo de ojo. La intensidad de la extravasación/del edema, representada por la fuga de fluoresceína, se evalúa por dos a tres observadores ciegos y se clasifica en grados de gravedad de 0 (sin extravasación) a 3 (tención intensa a través de la verdadera lesión).

Tras la muerte de los animales en el día 23 se extraen los ojos y se fijan en solución al 4% de paraformaldehído durante una hora a temperatura ambiente. Tras un paso de lavado se retira la retina con cuidado, y se tiñe el complejo esclerótica-coroides con un FITC-anticuerpo anti isolectina B4 y a continuación se aplica de forma plana sobre un portaobjetos. Las preparaciones así obtenidas se evalúan por medio de un microscopio de fluorescencia (Aptom, Zeiss) a una longitud de onda de excitación de 488 nm. La superficie o el volumen de la neovascularización coroidal (en μm^2 o μm^3) se calcula mediante análisis morfométricos por medio del software Axiovision 4.6.

c.2) Pruebas de la eficacia de sustancias en el modelo de retinopatía inducida por oxígeno

Se mostró que una retinopatía inducida por oxígeno representa un modelo animal valioso para el examen de la angiogénesis retiniana patológica. Este modelo se basa en la observación de que una hiperoxia durante el desarrollo postnatal temprano en la retina lleva a la detención o la ralentización del crecimiento de vasos sanguíneos retinianos normales. Siempre que los animales, tras una fase de hiperoxia de 7 días regresen al aire ambiente normóxico, este es equivalente a una hipoxia relativa, dado que en la retina faltan los vasos normales que son necesarios para garantizar un suministro suficiente del tejido natural en condiciones normóxicas. La situación isquémica generada de este modo lleva a la neovascularización anómala, que muestra algunas similitudes con la neovascularización fisiopatológica en enfermedades oculares tales como la AMD húmeda. Además, la neovascularización provocada es muy reproducible, cuantificable y un parámetro importante para examinar los mecanismos patológicos y posibles tratamientos para las más diversas formas de enfermedades de la retina.

El objetivo de este estudio es examinar la eficacia de dosis administradas sistémicamente a diario del compuesto de prueba sobre el crecimiento de los vasos retinianos en el modelo de retinopatía inducido por oxígeno. Recién nacidos de ratones C57B1 / 6 y sus madres se exponen en el día 7 (PD7) después del nacimiento a una hiperoxia (70% de oxígeno) durante 5 días. A partir del PD12, se mantienen los ratones en condiciones normóxicas (aire ambiente, 21% de oxígeno) hasta el PD17. Desde el día 12 hasta el día 17 se tratan los ratones a diario con la sustancia de prueba o el vehículo correspondiente. En el día 17 se anestesian todos los ratones con isoflurano y a continuación se sacrifican mediante fractura del cuello. Los ojos se extraen y se fijan en formalina al 4%. Después del lavado en solución salina tamponada con fosfato se prepara la retina, se genera una preparación plana de la misma y esta se tiñe con anticuerpo anti isolectina B4. La cuantificación de los vasos de nuevo crecimiento se lleva a cabo con el uso de un aparato Zeiss ApoTome.

C) Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Las sustancias de acuerdo con la invención pueden convertirse de la siguiente forma en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

La mezcla del compuesto del Ejemplo 1, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido, véase anteriormente).

Suspensión oral:

Composición:

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantana) (empresa FMC, EE.UU.) y 99 g de agua.

A una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto del Ejemplo 1 se agrega a la suspensión. Con agitación tiene lugar la adición del agua. Hasta finalizar el hinchamiento del Rhodigel se agita durante aprox. 6 h.

Solución o suspensión para el uso tópico en el ojo (gotas oculares):

Una preparación farmacéutica estéril para el uso tópico en el ojo puede producirse mediante reconstitución de un liofilizado del compuesto de acuerdo con la invención en solución salina estéril. Como conservante para una solución o suspensión de este tipo es adecuado por ejemplo cloruro de benzalconio, tiomersal o nitrato de fenilmercurio en un intervalo de concentración del 0,001 al 1 por ciento en peso.

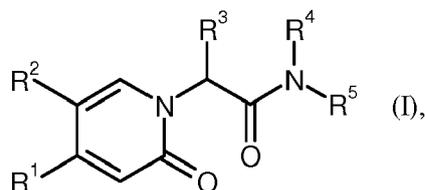
5 **Solución o suspensión para el uso tópico en el ojo (gotas oculares):**

Una preparación farmacéutica estéril para el uso tópico en el ojo puede producirse mediante reconstitución de un liofilizado del compuesto de acuerdo con la invención en solución salina estéril. Como conservante para una solución o suspensión de este tipo es adecuado por ejemplo cloruro de benzalconio, tiomersal o nitrato de fenilmercurio en un intervalo de concentración del 0,001 al 1 por ciento en peso.

10

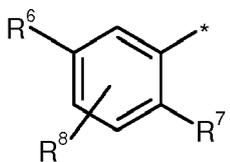
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5 R¹ representa un grupo de fórmula



en la que * es el punto de enlace al anillo oxopiridina,

R⁶ representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

10 R⁷ representa bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-ilo o ciclopropilo,

R⁸ representa hidrógeno, cloro o flúor,

15 R² representa hidrógeno, bromo, cloro, flúor, ciano, alquilo C₁-C₃, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, metilcarbonilo o ciclopropilo,

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentadeuteroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-etoxiprop-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropiloxi o ciclobutiloxi,

20 en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, oxo-heterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, oxazolilo, pirazolilo, fenilo y piridilo,

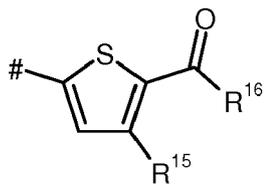
25 pudiendo estar sustituido cicloalquilo con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y en donde oxo-heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

30 y en donde oxazolilo y pirazolilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo y etilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa un grupo de fórmula



35 en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,

R¹⁵ representa hidrógeno o flúor,

R¹⁶ representa hidroxilo o -NHR¹⁷,

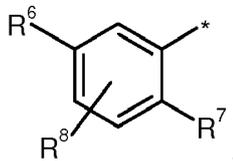
en donde

R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

R¹ representa un grupo de fórmula



5 en la que * es el punto de enlace al anillo de oxipiridina,

R⁶ representa cloro,
R⁷ representa flúor, ciano, difluorometilo o difluorometoxi,
R⁸ representa hidrógeno,

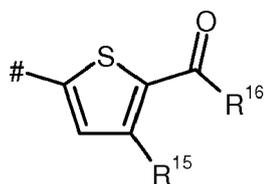
10 R² representa cloro, ciano, metoxi o difluorometoxi,
R³ representa metilo, etilo, n-propilo o n-butilo,
pudiendo estar sustituido metilo con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-pirano, oxazolilo, pirazolilo y piridilo,

15 en donde ciclobutilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por hidroxilo y metoxi

15 y en donde oxazolilo y pirazolilo pueden estar sustituidos con un sustituyente metilo,

20 y en donde etilo, n-propilo y n-butilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por metoxi y trifluorometoxi,

20 R⁴ representa hidrógeno,
R⁵ representa un grupo de la fórmula



25 en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,

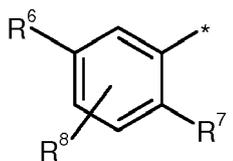
25 R¹⁵ representa hidrógeno o flúor,
R¹⁶ representa hidroxilo o -NHR¹⁷,
en donde

R¹⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

3. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**

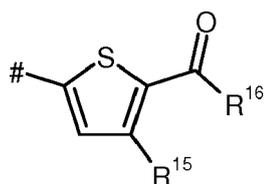
30 R¹ representa un grupo de fórmula



en la que * es el punto de enlace al anillo de oxipiridina,

35 R⁶ representa cloro,
R⁷ representa ciano,
R⁸ representa hidrógeno,

R² representa cloro, o metoxi,
 R³ representa metilo o etilo,
 en donde metilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por tetrahidro-2H-piraniolo, oxazolilo y piridilo,
 5 en donde oxazolilo puede estar sustituido con un sustituyente metilo,
 y
 en donde etilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,
 R⁴ representa hidrógeno,
 R⁵ representa un grupo de la fórmula



en la que # es el punto de enlace al átomo de nitrógeno,

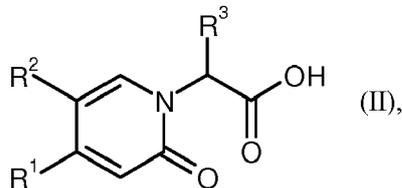
R¹⁵ representa hidrógeno o flúor,
 R¹⁶ representa hidroxilo o -NHR¹⁷,
 en donde

R¹⁷ representa hidrógeno o etilo,

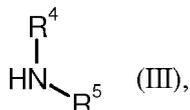
o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula

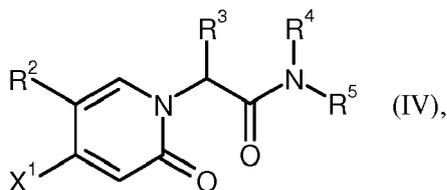


en la que
 R¹, R² y R³ tienen el significado indicado en la reivindicación 1
 en el primer paso con un compuesto de fórmula



en la que
 R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1
 en presencia de un reactivo de deshidratación y
 dado el caso en un segundo paso se hace reaccionar mediante escisión de éster ácido o básico hasta dar un
 compuesto de fórmula (I)

o
 [B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que

R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

X¹ representa cloro, bromo o yodo
con un compuesto de fórmula



en la que

- 5 R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y
Q representa -B(OH)₂, un éster de ácido borónico, preferentemente éster de pinacol de ácido borónico o -BF₃⁻
K⁺

en condiciones de acoplamiento de Suzuki hasta dar un compuesto de fórmula (I).

- 10 5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
6. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
7. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades trombóticas o tromboembólicas.
- 15 8. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oftalmológicas.
9. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de angioedema hereditario o enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- 20 10. Fármaco que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
11. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades trombóticas o tromboembólicas.
- 25 12. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oftalmológicas.
13. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de angioedema hereditario o enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.